DBV TECHNOLOGIES
Société Anonyme au capital de 1.577.130,30 €
Green Square Bâtiment D, 80/84 rue des Meuniers – 92220 Bagneux
441 772 522 R.C.S. Nanterre

ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE 2013

AMF AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

La présente Actualisation du document de référence 2013 a été déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers le 22 septembre 2014 sous le numéro D.14-0286-A01, conformément à l'article 212-13 IV de son Règlement général. Elle actualise le Document de référence 2013 de DBV Technologies enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 16 avril 2014 sous le numéro R.14-017. Le Document de référence 2013 et son actualisation ne peuvent être utilisés à l'appui d'une opération financière que s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.
Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de son signataire.

Des exemplaires du Document de Référence 2013 et de la présente actualisation du Document de Référence 2013 (ci-après l'« **Actualisation** ») sont disponibles sans frais au siège social de DBV Technologies (ci-après la « **Société** ») : Green Square – Bâtiment D, 80/84 rue des Meuniers, 92220 Bagneux et sur son site internet (www.dbv-technologies.com) ainsi que sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

SOMMAIRE

1.	**PERSONNES RESPONSABLES**	**3**
1.1	IDENTITE ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ACTUALISATION	3
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ACTUALISATION	3
2.	**CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES**	**4**
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	4
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	4
2.3	CHANGEMENT	4
3.	**INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES SELECTIONNEES**	**6**
4.	**RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL**	**7**
5.	**COMMUNIQUES DE PRESSE RECENTS**	**33**
6.	**FACTEURS DE RISQUES**	**34**
6.1	RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	34
6.1.1	RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET A L'UTILISATION DES PRODUITS	34
6.2	RISQUES JURIDIQUES	37
6.2.1	RISQUES LIES AU PORTEFEUILLE DE BREVETS	37
7.	**APERCU DES ACTIVITES**	**39**
8.	**ORGANIGRAMME**	**81**
9.	**CONTRATS IMPORTANTS**	**82**
10.	**ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE**	**83**
10.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	83
10.2	CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE	84
11.	**INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES CONCERNANT LA SOCIETE ET SON CAPITAL**	**85**
11.1	RÉPARTITION DU CAPITAL	85
11.1.1	TABLEAU DE REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE AU 31 AOUT 2014	85
11.1.2	MODIFICATIONS SIGNIFICATIVES INTERVENUES DANS LA REPARTITION DU CAPITAL DEPUIS LE 1ER JANVIER 2014 (DECLARATIONS DE FRANCHISSEMENTS DE SEUILS LEGAUX	85
11.1.3	PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	86
11.2	CAPITAL SOCIAL	88
11.2.1	MONTANT DU CAPITAL SOCIAL ET HISTORIQUE DU CAPITAL	88
11.2.2	CAPITAL POTENTIEL	89
11.2.3	CAPITAL AUTORISE NON EMIS	92
12.	**PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE**	**93**

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 IDENTITE ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ACTUALISATION

Monsieur Pierre-Henri BENHAMOU
Président-Directeur Général de DBV Technologies

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ACTUALISATION

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes semestriels consolidés résumés pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et que le rapport semestriel d'activité 2014 figurant en pages 24 à 26 de l' Actualisation présente un tableau fidèle des évènements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice 2014, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre les parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice.

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 semestriels consolidés résumés données dans la présente actualisation ainsi qu'à la lecture d'ensemble de la présente actualisation.

Les informations financières semestrielles présentées dans l'Actualisation ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant en pages 32. »

Fait à Bagneux, le 22 septembre 2014

Monsieur Pierre-Henri BENHAMOU
Président-Directeur Général

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

- **Deloitte & Associés représenté par Monsieur Fabien BROVEDANI**

185, avenue Charles de Gaulle, 92524 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Le cabinet Deloitte & Associes a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale du 9 décembre 2011 pour une durée de six exercices sociaux s'achevant à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

- **Becouze représenté par Monsieur Sébastien BERTRAND**

1, rue de Buffon, 49100 Angers

Le cabinet Becouze a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de six exercices sociaux s'achevant à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

- **BEAS représenté par Monsieur Joël ASSAYAH**

195, avenue Charles de Gaulle, 92524 Neuilly-sur-Seine Cedex

Le cabinet BEAS a été nommé commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale du 9 décembre 2011 pour une durée de six exercices sociaux s'achevant à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

- **Monsieur Guillaume SABY**

1, rue de Buffon, 49100 Angers

Monsieur Guillaume SABY a été nommé second commissaire aux comptes suppléant par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de six exercices sociaux s'achevant à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.3 CHANGEMENT

Les mandats de commissaire aux comptes titulaire du cabinet CHD Audit et Conseil et de commissaire aux comptes suppléant du cabinet AEC sont arrivés à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale du 3 juin 2014.

L'Assemblée Générale du 3 juin 2014 a nommé en remplacement le cabinet Becouze aux fonctions de commissaire aux comptes titulaire et Monsieur Guillaume Saby aux fonctions de commissaire aux comptes suppléant.

PREAMBULE

L'Actualisation a pour seul objet la mise à jour des informations figurant dans le Document de Référence 2013.

Les renseignements fournis dans le Document de Référence 2013 enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 16 avril 2014 sous le numéro R.14-017 demeurent valables sous réserve des compléments et actualisations figurant ci-après.

Dès lors et concernant les informations ne nécessitant aucune mise à jour depuis l'enregistrement dudit Document de Référence en date du 16 avril 2014, nous vous invitons à vous reporter à la table de concordance mentionnant les principales rubriques exigées par le règlement européen n° 809/2004 pris en application de la Directive « Prospectus », figurant en pages 92-95 de l'Actualisation.

3. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes de la Société retraités selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne pour les besoins de l'Actualisation.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues avec les informations contenues dans le paragraphe 4 « Rapport Financier Semestriel » de l'Actualisation.

DBV Technologies SA - Normes IFRS (en k€)	1er semestre 2014 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	1er semestre 2013 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	Exercice 2013 12 mois audités
Actifs non courants	**2 799**	**2 184**	**2 421**
dont immobilisations incorporelles	*47*	*41*	*63*
dont immobilisations corporelles	*1 921*	*1 609*	*1 734*
dont actifs financiers non courants	*831*	*533*	*624*
Actifs courants	**36 003**	**36 596**	**43 815**
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	*29 062*	*32 267*	*39 403*
TOTAL ACTIF	**38 802**	**38 780**	**46 236**
Capitaux propres	**31 554**	**33 465**	**40 395**
Passifs non courants	**1 709**	**1 722**	**1 607**
dont avances conditionnées	*1 310*	*1 411*	*1 317*
Passifs courants	**5 539**	**3 593**	**4 234**
dont avances conditionnées	*254*	*128*	*126*
TOTAL PASSIF	**38 802**	**38 780**	**46 236**

DBV Technologies SA - Normes IFRS (en k€)	1er semestre 2014 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	1er semestre 2013 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	Exercice 2013 12 mois audités
Total des produits	**2 661**	**1 336**	**3 826**
dont chiffre d'affaires	*103*	*73*	*182*
Charges opérationnelles	(14 738)	(9 593)	(23 779)
Résultat opérationnel	**(12 077)**	**(8 257)**	**(19 952)**
Résultat financier	**303**	**350**	**646**
Résultat net	**(11 774)**	**(7 907)**	**(19 306)**
Résultat global de la période	**(11 835)**	**(7 907)**	**(19 306)**

DBV Technologies SA - Normes IFRS (en k€)	1er semestre 2014 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	1er semestre 2013 6 mois ayant fait l'objet d'un examen limité	Exercice 2013 12 mois audités
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	(9 116)	(5 617)	(13 827)
Variation du besoin en fond de roulement	(1 350)	(18)	574
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	**(10 466)**	**(5 635)**	**(13 253)**
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	**(622)**	**(980)**	**(1 408)**
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	**748**	**1 054**	**16 236**
Variation de trésorerie	**(10 341)**	**(5 562)**	**1 574**

4. RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

ETAT CONSOLIDE RESUME DE LA SITUATION FINANCIERE

(Montants en euros)

	Note	30/06/2014	31/12/2013 (1)
		€	€
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles		46 672	63 007
Immobilisations corporelles		1 920 710	1 734 149
Actifs financiers non courants	**4**	831 420	623 829
Total des actifs non courants		**2 798 802**	**2 420 985**
Actifs courants			
Stocks et en cours		6 784	6 568
Créances clients et comptes rattachés		130 120	182 900
Autres actifs courants	**5**	6 803 868	4 222 796
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**6**	29 062 028	39 402 761
Total des actifs courants		**36 002 800**	**43 815 024**
TOTAL DE L'ACTIF		**38 801 602**	**46 236 009**

ETAT CONSOLIDE RESUME DE LA SITUATION FINANCIERE

(Montants en euros)

	Note	30/06/2014	31/12/2013 (1)
		€	€
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital social	**7**	1 546 919	1 508 830
Primes liées au capital		70 303 336	69 640 899
Réserves		(28 522 232)	(11 448 627)
Résultat de la période		(11 773 743)	(19 306 416)
Total des capitaux propres		**31 554 289**	**40 394 685**
Passifs non courants			
Avances conditionnées		1 310 111	1 316 533
Provisions non courantes	**8**	398 403	290 695
Total des passifs non courants		**1 708 514**	**1 607 228**
Passifs courants			
Avances conditionnées	**8**	253 965	126 292
Fournisseurs et comptes rattachés	**9**	2 092 348	1 497 289
Autres passifs courants	**9**	3 192 485	2 610 515
Total des passifs courants		**5 538 798**	**4 234 096**
TOTAL DU PASSIF ET DES CAPITAUX PROPRES		**38 801 602**	**46 236 009**

(1) L'état consolidé résumé de la situation financière au 31 décembre 2013 correspond à celui de la société DBV Technologies, cette dernière n'ayant pas de filiale consolidée à cette date

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE RESUME
(Montants en euros)

	Note	Au 30 juin 2014	Au 30 juin 2013 [1]
		€	€
Produits opérationnels			
Chiffre d'affaires	**10**	103 165	72 735
Autres revenus	**10**	2 557 967	1 263 284
Total des produits		**2 661 132**	**1 336 019**
Charges opérationnelles			
Coûts des marchandises vendues		(113 663)	(52 546)
Recherche & Développement	**11/12**	(10 441 632)	(6 824 121)
Frais Généraux	**11/12**	(4 182 864)	(2 716 033)
Total des charges		**(14 738 159)**	**(9 592 700)**
Résultat opérationnel		**(12 077 026)**	**(8 256 681)**
Produits financiers	**13**	329 026	359 447
Charges financières	**13**	(25 743)	(9 722)
Résultat financier		**303 283**	**349 725**
Impôt sur les sociétés		-	-
Résultat net		**(11 773 743)**	**(7 906 957)**
Résultat de base par action (€/action)		**(0,77)**	**(0,59)**

(1) Le compte de résultat consolidé résumé au 30 juin 2013 correspond à celui de la société DBV Technologies, cette dernière n'ayant pas de filiale consolidée à cette date

ETAT RESUME DU RESULTAT GLOBAL

	Au 30 juin	
	2014	**2013 (1)**
	€	**€**
Résultat net	**(11 773 743)**	**(7 906 957)**
Autres éléments du résultat global :		
Ecarts actuariels sur les régimes à prestations définies, nets d'impôts	(61 698)	-
Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	**(61 698)**	**-**
Autres éléments du résultat global susceptibles d'être reclassés au compte de résultat	-	-
Résultat global de la période	**(11 835 441)**	**(7 906 957)**

(1) L'état résumé du résultat global au 30 juin 2013 correspond à celui de la société DBV Technologies, cette dernière n'ayant pas de filiale consolidée à cette date

Conformément à la norme IAS 1 *Présentation des états financiers* (2007), le Groupe, tel que défini en note 1, présente un état combiné des autres éléments du résultat global.

Dans la mesure où le Groupe a créé une filiale DBV Technologies Inc. au cours du premier semestre 2014, une réserve de conversion a été constatée au 30 juin 2014.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers disponibles à la vente et les actifs financiers non courants sont évalués au coût historique et, par conséquent, aucune variation de juste valeur n'est reflétée dans l'état combiné du résultat global.

ETAT RESUME DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

(Montants en euros)

	Note	30/06/2014	30/06/2013 (1)
		€	€
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Résultat de la période		(11 773 743)	(7 906 957)
Réconciliation du résultat net et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles:			
Amortissements et dépréciations		243 182	182 966
Engagements de retraite		46 010	56 676
Charges calculées liées aux paiements en actions		2 368 608	2 050 334
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt		**(9 115 942)**	**(5 616 980)**
Stocks et en cours		(216)	17 458
Créances clients		52 780	79 079
Autres créances		(2 581 072)	(1 373 191)
Fournisseurs		595 060	540 836
Autres passifs courants		583 432	717 861
Variation du besoin de fonds de roulement		**(1 350 016)**	**(17 957)**
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles		**(10 465 958)**	**(5 634 937)**
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations corporelles		(399 173)	(788 809)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles		(14 235)	(41 465)
Acquisitions d'immobilisations financières		(209 039)	(149 137)
Autres flux liés aux opérations d'investissement			(1 011)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(622 447)**	**(980 422)**
Flux de trésorerie liés aux activités de financement:			
Augmentation de capital		700 527	8 309
Actions d'autocontrôle		(74 106)	140 291
Augmentation (diminution) des avances remboursables	**8**	121 251	904 972
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement:		**747 672**	**1 053 572**
(Diminution) / Augmentation de la trésorerie		**(10 340 733)**	**(5 561 787)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		39 402 761	37 828 631
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	**6**	29 062 028	32 266 844

(1) L'état résumé des flux de trésorerie consolidés au 30 juin 2013 correspond à celui de la société DBV Technologies, cette dernière n'ayant pas de filiale consolidée à cette date

ETAT RESUME DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

	Capital social					
	Actions ordinaires					
	Nombre d'actions (note 7)	Montant	Primes liées au capital	Réserves	Résultats cumulés	Total capitaux propres
Au 1er janvier 2013	**13 408 147**	**1 340 815**	**54 612 601**	**(3 868 181)**	**(12 912 100)**	**39 173 135**
Résultat net					(7 906 957)	(7 906 957)
Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres						-
Résultat net, gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	**-**	**-**	**-**	**-**	**(7 906 957)**	**(7 906 957)**
Affectation du résultat				(12 912 100)	12 912 100	-
Augmentation de capital						-
Actions propres	(17 005)			140 291		140 291
Emission de BSA			8 309			8 309
Paiements fondés sur des actions				2 050 334		2 050 334
Au 30 juin 2013 (1)	**13 391 142**	**1 340 815**	**54 620 910**	**(14 589 656)**	**(7 906 957**	**33 465 112**
Au 1er janvier 2014	**15 088 298**	**1 508 830**	**69 640 898**	**(11 448 627)**	**(19 306 416)**	**40 394 685**
Résultat net					(11 773 743)	(11 773 743)
Gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres				(61 698)		(61 698)
Résultat net, gains et pertes comptabilisés directement en capitaux propres	**-**	**-**	**-**	**(61 698)**	**(11 773 743)**	**(11 835 441)**
Affectation du résultat				(19 306 416)	19 306 416	-
Augmentation de capital	380 894	38 089	651 540			689 629
Actions propres				(74 105)		(74 105)
Emission de BSA			18 800			18 800
Ecart conversion				7		7
Imputation sur prime émission			(7 902)			(7 902)
Réserve consolidée				8		8
Paiements fondés sur des actions				2 368 608		2 368 608
Au 30 juin 2014	**15 469 192**	**1 546 919**	**70 303 336**	**(28 522 232)**	**(11 773 743)**	**31 554 289**

(1) *L'état résumé des variations des capitaux propres consolidés au 30 juin 2013 correspond à celui de la société DBV Technologies, cette dernière n'ayant pas de filiale consolidée à cette date*

NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES RESUMES

Note 1 : La Société

Créée en 2002, DBV Technologies SA («la Société») développe et commercialise des produits innovants pour le diagnostic et le traitement des allergies, notamment alimentaires et chez le jeune enfant.

DBV Technologies développe également une technologie originale de patchs électrostatiques, Viaskin® en vue de développer la voie cutanée dans l'immunothérapie spécifique, ou désensibilisation.

La Société commercialise un produit de diagnostic prêt à l'emploi pour dépister l'allergie au lait de vache chez l'enfant, lancé en France en 2004 et appelé Diallertest®. Ce produit est actuellement distribué en France uniquement, par un partenaire commercial, sous un statut réglementaire dérogatoire ne permettant notamment pas sa promotion. . La Société étudie actuellement la pertinence d'effectuer une telle étude et pourrait être amenée, le cas échéant, à ne pas continuer la commercialisation du Diallertest®.

Viaskin® Peanut est le premier produit d'immunothérapie spécifique développé par DBV Technologies. De solides données précliniques ont déjà été publiées. Le développement pharmacologique a pu être réalisé grâce à un vaste réseau de collaborations aux États-Unis et en Europe. Une étude de tolérance (phase Ib) menée aux États-Unis a démontré l'innocuité et la bonne tolérance de Viaskin® Peanut sur les patients allergiques à l'arachide, alors que la FDA accordait la désignation « Fast Track » au produit. L'AFSAPPS, en France a autorisé une étude d'efficacité sponsorisée par l'AP/HP. En 2012, une étude d'efficacité (phase IIb) a démarré aux Etats-Unis et en Europe. Les résultats sont attendus courant 2014.

Viaskin® Milk est le deuxième produit développé dans le domaine de l'immunothérapie spécifique. Une étude pilote de phase II publiée par Dupont et al. (JACI 2010) a mis en évidence la sécurité et l'efficacité de Viaskin® Milk chez l'enfant. La Société prépare en 2014 le lancement d'une étude clinique d'efficacité utilisant Viaskin®Milk.

Faits marquants du 1er semestre 2014

Le 18 février 2014, DBV Technologies a annoncé la signature d'un accord de collaboration avec l'Icahn School of Medicine, de New York, visant à étudier l'efficacité et le mécanisme de tolérance épicutanée induit par Viaskin® pour le traitement de la maladie de Crohn.

Le 17 mars 2014, DBV Technologies a présenté une actualisation de l'étude clinique de phase IIb VIPES (Viaskin Peanut's Efficacy and Safety) pour Viaskin® Peanut. Au cours du troisième comité de surveillance des données de «safety», les membres de ce comité indépendant ont revu les données cliniques pour l'ensemble des 221 patients randomisés et traités dans VIPES. Le comité a conclu que lors de l'étude VIPES, Viaskin ne présentait aucun danger pour les patients et recommande de continuer l'étude selon le protocole en vigueur. DBV prévoit de publier les résultats de l'étude VIPES, après 12 mois de traitement au cours du mois d'octobre 2014. Le taux de sortie prématuré de l'étude est particulièrement bas puisqu'il s'élève à 4%, ce qui témoigne de l'excellente adhésion des patients au traitement.

Le 25 mars 2014, DBV Technologies a annoncé que cinq présentations scientifiques sur sa méthode exclusive d'immunothérapie épicutanée (EPIT™) avaient été sélectionnées, dont quatre présentations orales pour le congrès 2014 de l'EAACI (Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique) qui s'est tenu à Copenhague du 7 au 11 juin 2014.

Le 31 mars 2014, DBV Technologies a procédé à un apport complémentaire de 300 000 euros à son contrat de liquidité tenu par Natixis, conformément à la Charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI) du 8 mars 2011, approuvée par l'Autorité des Marché Financiers.

Le 1er avril 2014, DBV Technologies a annoncé, suite à la demande expresse de Monsieur le Ministre, Pierre Moscovici, avoir été sélectionné pour intégrer le nouvel indice Euronext lancé en début d'année, baptisé CAC PME, qui est le premier indice créé autour du dispositif PEA PME.

Le 7 avril 2014, DBV Technologies a annoncé la création d'une filiale américaine, DBV Technologies Inc., ainsi que la nomination de Mlle Susanna Mesa en tant que Vice-Présidente Finance US, Relations Investisseurs & Stratégie.

Du 15 au 18 avril 2014, 4 communications ont été présentées par DBV Technologies au Congrès Francophone d'Allergologie (CFA) à Paris. Cette année, les points forts du CFA ont été la présentation d'un *abstract* par le Dr Bourrier des Hôpitaux pédiatriques de Nice (CHU-LENVAL) et le Pr Dupont de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), décrivant pour la première fois un cas de l'étude de Phase II ARACHILD traité par EPIT pendant 18 mois et ayant maintenu son niveau de désensibilisation après un an sans traitement tout en suivant un régime stricte.

Le 13 mai 2014, DBV Technologies a annoncé la signature d'un accord clinique avec le Dr Jonathan Spergel de l'hôpital pédiatrique de Philadelphie (The Children's Hospital of Philadelphia) en vue d'étudier le Viaskin® Milk dans l'œsophagite à éosinophiles (EoE) induite par le lait chez l'enfant.

Le 21 mai 2014, DBV Technologies a organisé sa première journée investisseurs à New York.

DBV Technologies direction de revue méthode épicutanée immunothérapie de la société (EPIT™), sa stratégie de pipeline et sa technologie propriétaire Viaskin ®. DBV a également fourni une mise à jour sur son cours international de phase IIb, VIPES, chez les patients allergiques à l'arachide avec Viaskin ® Peanut et a présenté son plan de développement global. Leaders d'opinion d'allergie alimentaire ont également présenté lors de l'événement.

Le 10 juin 2014, DBV Technologies a présenté d'importantes données précliniques lors du Congrès annuel 2014 de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI), qui s'est tenu à Copenhague au Danemark entre le 7 et le 11 juin. Ces données permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action de Viaskin® et confirment la capacité de l'immunothérapie épicutanée (EPIT™) à moduler durablement la réponse immunitaire par l'induction de cellules T régulatrices (Treg) chez les patients allergiques. Ces nouvelles données confirment la grande pertinence de Viaskin® dans la prise en charge des patients allergiques

Note 2 : Principes généraux et déclaration de conformité

Remarques préliminaires :

La société DBV Technologies Inc a été créée le 7 avril 2014. Le capital de cette filiale américaine est détenu à 100% par DBV Technologies SA. Ces états financiers constituent donc les premiers comptes consolidés résumés du groupe ainsi formé.

Les informations financières relatives au 30 juin 2013 et au 31 décembre 2013 correspondent à celles antérieurement publiées et ne comprennent que les flux d'activité propres à la société mère DBV Technologies, cette dernière n'ayant aucune participation dans une filiale sur les périodes concernées.

Principes généraux

Les états financiers semestriels consolidés résumés (les « Etats Financiers ») présentent les opérations du groupe DBV Technologies (le « Groupe ») au 30 juin 2014. DBV Technologies est une société anonyme dont le siège social est situé au 80/84 rue des Meuniers, 92220 Bagneux.

Les états financiers semestriels consolidés résumés au 30 juin 2014 ont été établis sous la responsabilité du management de DBV Technologies. Ces états financiers semestriels consolidés résumés ont été arrêtés par le Conseil d'administration de la société le 25 juillet 2014.

Les comptes consolidés résumés du groupe sont exprimés en euros, sauf indication contraire.

Pour les besoins de la consolidation de DBV Technologies et de sa filiale, DBV Technologies Inc., ces deux entités ont établi des comptes individuels au 30 juin 2014.

Déclaration de conformité

Les normes internationales comprennent les normes IFRS (*International Financial Reporting Standards*), les normes IAS (*International Accounting Standards*) ainsi que les interprétations SIC (*Standing Interpretations Committee*) et IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*).

Le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne diffère sur certains aspects du référentiel IFRS publié par l'IASB. Néanmoins, le Groupe s'est assuré que les informations financières pour les périodes présentées n'auraient pas été substantiellement différentes si elle avait appliqué le référentiel IFRS tel que publié par l'IASB.

Les comptes semestriels consolidés résumés au 30 juin 2014 sont préparés selon les dispositions de la norme IAS 34 – Information financière intermédiaire, telle qu'adoptée par l'Union européenne, qui permet de présenter une sélection de notes explicatives.

Les notes annexes ne comportent pas l'intégralité des informations requises pour les états financiers annuels complets et doivent donc être lues conjointement avec les états financiers de l'exercice 2013.

L'activité du Groupe n'est pas soumise à des effets significatifs de saisonnalité de ses ventes.

Note 3 : Principes et méthodes comptables retenus au 30 juin 2014

Ces premiers comptes semestriels consolidés résumés sont établis selon les mêmes principes et méthodes comptables que ceux appliqués par DBV Technologies au 31 décembre 2013 à l'exception des principes comptables spécifiques suivants qui sont d'application obligatoire au 1er janvier 2014 :

- IFRS 10 Etats financiers consolidés
- IFRS 11 Accords conjoints
- IFRS 12 Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités
- Amendements IFRS 10, 11, 12 Dispositions transitoires
- Amendements IAS 27 Etats Financiers individuels
- Amendements IAS 28 Participations dans des entreprises associées et des co-entreprises
- Amendements IAS 32 Compensation des actifs et passifs financiers
- Amendements IAS 36 Information à fournir – valeur recouvrable des actifs non financiers.

Méthodes de consolidation :

Les filiales placées sous le contrôle exclusif du Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale. Lorsque les méthodes comptables appliquées par des filiales ne sont pas conformes à celles retenues par le Groupe, les modifications nécessaires sont apportées aux comptes de ces entreprises afin de les rendre compatibles avec les principes comptables retenus par le Groupe.

Conversion des états financiers en devises :

Les actifs et passifs des sociétés dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro, et dont aucune n'exerce ses activités dans une économie hyper inflationniste, sont convertis en euros aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année qui approchent, en l'absence de fluctuation significative, le cours en vigueur à la date des différentes transactions. Il en va de même en ce qui concerne les flux de trésorerie et les variations du besoin en fonds de roulement. Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan à un poste distinct des capitaux propres (« Écarts de conversion »). Il s'agit :

- des écarts liés à la différence entre les taux de change à l'ouverture et à la clôture de la période dégagés lors de la conversion des postes du bilan qui forment la contrepartie des capitaux propres d'ouverture ;
- de ceux dus à la différence entre les taux moyens annuels et de clôture constatés lors de la conversion du résultat.

Traitement des écarts de conversion sur transactions et flux internes :

Les écarts de conversion issus de l'élimination des transactions internes entre sociétés consolidées libellés en monnaies étrangères sont inscrits au poste « Écarts de conversion » dans les capitaux propres et au poste « Intérêts minoritaires » pour la part revenant aux tiers, de manière à en neutraliser l'incidence sur le résultat consolidé. Les écarts de change sur flux de financement réciproques sont classés dans une rubrique distincte du tableau des flux de trésorerie consolidés.

Note 4 : Actifs financiers non-courants

(Montants en euros)

	30/06/2014	31/12/2013
Dépôts de garantie	75 062	82 342
Titres immobilisés	278 057	278 057
Contrat de liquidité	478 300	263 430
Total des actifs financiers non-courants	**831 420**	**623 829**

Les actifs financiers non-courants sont composés des dépôts de garantie versés au bailleur, des Sicav nanties en garantie de contrats de location simple et d'un contrat de liquidité. Au titre de ce dernier, 9 018 actions propres ont été imputées en réduction des capitaux propres au 30 juin 2014, le solde du numéraire est maintenu en actif financier non-courant.

Note 5 : Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

(Montants en euros)

	30/06/2014	31/12/2013
Crédit d'impôt recherche	5 765 140	3 312 462
Autres créances fiscales	789 451	594 723
Autres créances	17 881	-
Charges constatées d'avance	231 396	315 611
Total	**6 803 868**	**4 222 796**

Les autres créances fiscales sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de la TVA demandé.

Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des loyers et de l'assurance.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 3.14 de l'annexe aux comptes IFRS établis au 31 décembre 2013, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en « autres revenus » au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

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

- 2012 : 2 473 045 € (sur 12 mois), remboursé en 2013,
- 2013 : 3 312 462 € (sur 12 mois), à recevoir en 2014,
- 2014 : 2 452 678 € (sur 6 mois), à recevoir en 2015.

Au titre des comptes présentés, la Société a comptabilisé en Autres Revenus un crédit d'impôt recherche de 2 452 678 euros au 30 juin 2014 et de 1 128 954 euros au 30 juin 2013.

Note 6 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

(Montants en euros)

	30/06/2013	31/12/2013
Disponibilités	604 451	826 154
Dépôts à terme	28 457 578	38 576 607
Total	**29 062 028**	**39 402 761**

Note 7 : Capital

Le capital social, au 30 juin 2014, est fixé à la somme de 1 546 919 euros. Il est divisé en 15 469 192 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,10 €.

Ce nombre s'entend hors Bons de Souscription d'Actions ("BSA"), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE"), et actions gratuites ("AGA") octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société.

Toutes les actions donnent droit à leurs titulaires à une part proportionnelle des résultats et de l'actif net de la Société.

L'incidence sur le résultat net des paiements fondés sur des actions est présentée en Note 12.

Note 8 : Emprunts et dettes financières

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec OSEO et la COFACE.

La Société bénéficie de trois contrats d'avances avec OSEO Innovation et un contrat avec la COFACE. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en passifs non courants, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en passifs courants. Le produit des subventions versées est quant à lui étalé sur la durée du projet financé.

Le tableau ci-dessous présente le détail des dettes inscrites au bilan par type d'avance remboursable (montants en euros) :

	2ème aide OSEO	3ème aide OSEO	4ème aide OSEO	COFACE	Total
Bilan Dette Ouverture 01/01/2013	**257 414**	**249 899**	**-**	**126 752**	**634 065**
+ encaissements	-	256 000	903 500	-	1 159 500
- remboursements	(260 000)	-	-	-	(260 000)
+/- autres mouvements	2 586	(1 579)	(111 047)	19 300	(90 740)
Bilan Dette au 31/12/2013	**-**	**504 320**	**792 453**	**146 052**	**1 442 825**

	2ème aide OSEO	3ème aide OSEO	4ème aide OSEO	COFACE	Total
Bilan Dette Ouverture 01/01/2014	**-**	**504 320**	**792 453**	**146 052**	**1 442 825**
+ encaissements	-	128 000		-	128 000
- remboursements		-	-	-	-
+/- autres mouvements		(3 016)	3 721	(7 454)	(6 749)
Bilan Dette au 30/06/2014	**-**	**629 304**	**796 174**	**138 598**	**1 564 076**

Note 9 : Dettes fournisseurs et autres passifs courants

9.1 Fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes fournisseurs ont toutes une échéance inférieure à 1an. Aucune actualisation n'est présentée.

9.2 Autres passifs courants

(Montants en euros)

	30/06/2014	31/12/2013
Dettes sociales	2 407 900	1 708 526
Dettes fiscales	10 141	56 062
Autres dettes	165 437	52 207
Produits constatés d'avance	609 400	793 720
Total	**3 192 485**	**2 610 515**

Les autres passifs regroupent les dettes à court terme vis-à-vis des salariés et des organismes sociaux et fiscaux.

Note 10 : Produits opérationnels

Les produits opérationnels se détaillent de la manière suivante :

(Montants en euros)

	30/06/2014	30/06/2013
Chiffre d'affaires	103 165	72 735
Crédit Impôt Recherche	2 452 678	1 128 954
Subventions	105 289	134 330
Total	**2 661 132**	**1 336 019**

Le chiffre d'affaires de la Société est composé de la vente des produits Diallertest® au partenaire commercial de la Société.

Note 11 : Charges opérationnelles

Les dépenses de recherche et développement se ventilent comme suit :

	30 juin	
	2014	**2013**
Dépenses de R&D	€	€
Frais de personnel	3 716 261	2 745 687
Sous traitance, Collaboration et consultants	4 902 067	3 127 406
Fournitures de Recherche	391 530	300 182
Location immobilière	99 314	111 658
Congrès, Frais de déplacement	335 083	264 160
Dotations aux provisions et amortissements	190 030	140 501
Autres	807 347	134 528
Total des dépenses de R&D	**10 441 632**	**6 824 121**

Par nature, la répartition des frais généraux est la suivante :

	30 juin	
Frais généraux	**2014**	**2013**
	€	€
Frais de personnel	2 952 358	1 737 632
Honoraires	281 843	413 700
Location immobilière	41 090	47 927
Assurances	76 362	48 972
Communication, frais de représentation et déplacement	229 538	241 538
Frais postaux et de télécommunication	44 873	26 291
Fournitures administratives et locations mobilières	54 655	57 802
Autres	502 145	142 172
Total des frais généraux	**4 182 864**	**2 716 033**

Charges de personnel

La Société employait 48 personnes au 30 juin 2014, contre 39 au 30 juin 2013.

Les frais de personnel s'analysent comme suit (en euros) :

	30/06/2014	30/06/2013
Salaires et traitement	2 258 297	1 634 446
Charges sociales	934 942	741 862
Contribution patronale actions gratuites	1 060 758	
Charges sur engagement de retraite	46 014	56 676
Paiement en actions	2 368 608	2 050 334
Total	**6 668 619**	**4 483 319**

Note 12 : Paiements en actions

Les paiements en actions concernent tous les bons (BSA/BSPCE), stock-options (SO) et actions gratuites (AGA) attribués à des salariés, des membres du Conseil d'administration non-salariés, des conseillers scientifiques ou à des prestataires de services.

Les bons attribués sont susceptibles d'être exercés à tout moment après une période de vesting comprise entre 0 et 4 ans et deviennent caducs après une période de 10 ans à compter de leur date d'attribution. L'acquisition des bons par les bénéficiaires n'est pas soumise à des conditions de marché. La charge représentative de l'avantage octroyé est comptabilisée linéairement en charge de personnel sur la période d'acquisition des droits. L'acquisition des AGA et l'exercice des SO sont conditionnés à l'existence d'un contrat de travail ou d'un mandat social en cours entre le bénéficiaire et la Société. De même, l'exercice des BSA est conditionné à l'existence d'un mandat d'administrateur ou d'un contrat de consultant entre le bénéficiaire et la Société.

Sur le premier semestre 2014, les attributions suivantes ont été réalisées :

- 186 000 actions gratuites (AGA), assorties d'une période d'acquisition de deux ans et d'une période de conservation de deux ans, dont 36.000 au profit des nouveaux salariés de la Société sans condition de performance, et 150 000 au profit du management, assorties des conditions de performance suivantes :

(i) La moitié des actions attribuées aux Key Managers ne sera acquis qu'à la plus tardive des deux dates suivantes (i) expiration d'une période de deux ans à compter de l'attribution et (ii) inclusion du centième patient dans l'étude de phase III de Viaskin® Peanut au plus tard douze (12) mois après l'inclusion du premier patient dans l'étude ;

(ii) La moitié des actions attribuées aux Key Managers ne sera acquis qu'à la plus tardive des deux dates suivantes (i) expiration d'une période de deux ans à compter de l'attribution et (ii) l'agrément par la FDA du protocole Viaskin® Peanut phase III ;

Il est précisé qu'en cas de changement de contrôle de la Société (au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce), les critères de performance seront considérés comme définitivement atteint.

- 10 000 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des administrateurs indépendants, au prix de souscription unitaire de 1,88 euro, et à un prix d'exercice de 18,79 euros correspondant à la moyenne pondérée des cours des 10 dernières séances de Bourse précédant le Conseil d'administration du 3 juin 2014. Ces BSA sont exerçables immédiatement.

- 75 000 stock-options (SO) au profit de salariés de la Société, au prix d'exercice de 19,01 euros par action, correspondant au cours de clôture du 3 juin 2014, date du Conseil d'administration ayant approuvé l'attribution.

Il est précisé qu'en cas de changement de contrôle de la Société (au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce), les options pourront être exercées par anticipation.

La charge comptabilisée au titre du 1er semestre 2014 s'élève à 2 368 608 euros, contre 2 050 335 un an plus tôt.

Au 30 juin 2014, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral ou acquisition définitive, selon le cas, de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital et instruments émis à ce jour est de 2 824 313 à un prix d'exercice moyen pondéré de 6,62 euros par action (ce prix d'exercice moyen pondéré n'inclut pas les 1 200 893 actions potentielles résultant de l'attribution définitive d'actions gratuites).

Note 13 : Produits et charges financiers

Les produits et charges financiers s'analysent comme suit (en euros) :

	30/06/2014	30/06/2013
Produits financiers	329 026	359 447
Charges financières	(25 743)	(9 722)
Total	**303 283**	**349 725**

Les produits financiers sont principalement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement. Les intérêts d'emprunt, les pertes de change et les charges liées à la désactualisation des avances remboursables Oséo et Coface constituent les charges financières.

Note 14 : Engagements

Les engagements opérationnels existants au 31 décembre 2013 n'ont pas évolué de façon significative au 30 juin 2014.

Note 15 : Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du Conseil d'administration de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des périodes présentées (en euros) :

	30/06/2014	30/06/2013
Membres du Conseil d'administration	195 720	183 345
Jetons de présence	20 000	20 000
Paiements en actions aux membres du Conseil d'administration	611 779	736 094
Total	**827 499**	**939 439**

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 12.

Etat des dettes avec les parties liées au 30 juin :

	30/06/2014	30/06/2013
Rémunérations dues	44 100	42 000
Jetons de présence	20 000	36 500
Engagement de retraite		46 149
Total	**64 100**	**124 649**

Note 16 : Événements postérieurs à la clôture

Le 17 Juillet 2014, DBV Technologies a annoncé que le dernier patient dans la phase d'étude 'VIPES' IIb (efficacité de Viaskin ® Peanut et de la sécurité) a terminé la dernière visite de défi alimentaire après 12 mois de traitement. En outre, le taux d'abandon étude VIPES n'est qu'à 6,4%, bien en dessous du taux d'abandon de 15% initialement prévu.

Le 17 Juillet 2014, DBV Technologies et le Consortium de recherche sur les allergies alimentaires (CoFAR) ont annoncé que les inscriptions dans l'étude CoFAR6, une multi-centre, randomisée de phase, en double aveugle, contrôlée par placebo II des essais cliniques de Viaskin ® Peanut pour le traitement des enfants et des adultes (4 à 25 ans) allergiques à l'arachide, ont été achevées.

II - RAPPORT D'ACTIVITE

ANALYSE DU COMPTE DE RESULTAT

Les **produits opérationnels** de la Société se sont élevés respectivement à 1 336 019 euros et 2 661 132 euros pour les premiers semestres 2013 et 2014. Ces produits ont été principalement générés par le crédit impôt recherche, et de manière plus marginale, par les ventes de Diallertest® ainsi que par des subventions reçues dans le cadre des projets de recherche menés par la Société.

en euros	**30 juin**	
	2014	**2013**
Chiffre d'affaires	103 165	72 735
Autres revenus	2 557 967	1 263 284
dont Crédit Impôt Recherche	*2 452 678*	*1 128 954*
dont subventions	*105 289*	*134 330*
Total des produits opérationnels	**2 661 132**	**1 336 019**

Aucune dépense de R&D n'étant activée jusqu'à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché, le crédit impôt recherche afférent aux dits programmes de recherche est pour sa part intégralement comptabilisé en produit opérationnel. Les aides reçues par la Société au cours de la période ont été déduites de l'assiette de calcul du crédit impôt recherche.

La Société a comptabilisé au titre du premier semestre 2014, un produit net lié au Crédit Impôt Recherche de 2 452 678 euros qui correspond à celui dégagé au cours du premier semestre 2014. Le crédit d'impôt recherche 2013 (soit 3 312 462 euros) a fait l'objet d'une demande de remboursement conformément au régime des PME au sens communautaire. Au jour du présent Rapport Financier Semestriel, le remboursement n'a pas encore été reçu.

L'augmentation du crédit d'impôt recherche sur la période reflète l'intensification des activités de R&D, notamment liées à la conduite de la phase IIb ('VIPES) pour Viaskin® Peanut, et la préparation de l'étude de suivi OLFUS-VIPES.

Le chiffre d'affaires généré par le Diallertest®, uniquement commercialisé en France via un distributeur, s'est affiché à 103 165 euros au premier semestre 2014 comparé à 72 735 euros un an plus tôt. Ce produit de diagnostic historique n'est pas stratégique pour la Société, dont la priorité réside en la future commercialisation de produits de désensibilisation issus de la plateforme Viaskin®.

Sur le premier semestre 2014, le montant total des **dépenses de recherche et développement** affiche une augmentation significative de 53%, pour s'établir à 10 441 632 euros comparé à 6 824 122 euros un an plus tôt. Cette forte variation reflète une intense activité de R&D d'une part, à la fois sur les fronts de recherche et de développement préclinique et clinique, et le renforcement des équipes dédiées à la R&D, dans le but de conduire l'ensemble des programmes en cours.

Par nature, les dépenses de Recherche et Développement au cours de la période présentée se ventilent comme suit :

en euros	**30 juin**	
	2014	**2013**
Frais de personnel	3 716 261	2 745 687
Sous traitance, Collaboration et consultants	4 902 067	3 127 406
Fournitures de Recherche	391 530	300 182
Location immobilière	99 314	111 658
Congrès, Frais de déplacement	335 083	264 160
Dotations aux provisions et amortissements	190 030	140 501
Autres	807 347	134 528
Total des dépenses de R&D	**10 441 632**	**6 824 122**

D'une année à l'autre, ce tableau nous permet de constater, en particulier:

- Une augmentation de 35% des coûts de personnel dédiés à la R&D, résultant à la fois d'une augmentation de la main-d'œuvre (40 salariés au 30 Juin 2014 contre 30 un an plus tôt) et de la charge liée à l'évaluation des mesures d'incitation à long terme (actions de performance et garantit: "bons de souscription de pièces de créateur d'entreprise» ou «BSPCE» et «bons de souscription d'actions» ou «BSA») en conformité avec la norme IFRS 2, qui a augmenté de 1 184 067 euros de 1 024 992 euros un an plus tôt;

- Une augmentation de 57% en « sous-traitance, collaborations et Consultants», qui comprend notamment, les coûts des prestataires de services pour le compte de DBV Technologies, dans le cadre des VIPES de phase IIb pour Viaskin® Peanut, ainsi que la préparation de la piste de suivi OLFUS-VIPES;

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel administratifs, les coûts de structure liés au siège social ainsi que des charges externes, comme certains honoraires (audit, avocats, consultants). Au premier semestre 2014, les frais généraux se sont élevés à 4 182 864 euros, comparé à 2 716 033 euros un an auparavant.

Par nature, la répartition des frais généraux comptabilisés au cours de la période présentée est la suivante :

en euros	**30 juin**	
	2014	**2013**
Personnel	2 952 358	1 737 632
Honoraires	281 843	413 700
Location immobilière	41 090	47 927
Assurances	76 362	48 972
Communication, frais de représentation et déplacement	229 538	241 538
Frais postaux et de télécommunication	44 873	26 291
Fournitures administratives et locations mobilières	54 655	57 802
Autres	502 145	142 172
Total des frais généraux	**4 182 864**	**2 716 033**

Ainsi, l'augmentation globale constatée résulte pour l'essentiel :

- D'une augmentation d'environ 70% des frais de personnel principalement liée aux éléments de rémunération non récurrents tels que l'attribution d'action de performance.

Le résultat financier net s'est élevé à 303 283 euros au premier semestre 2014 comparé à 349 725 euros sur la même période en 2013. Ce poste comprend les produits financiers sur les placements de la Société, les pertes de change, ainsi que les charges liées à la désactualisation des avances OSEO et COFACE. La baisse du résultat financier s'explique par une diminution des produits financiers sur le premier semestre 2014, passant de 359 447 euros au 30 juin 2013 à 329 026 euros au 30 juin 2014.

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

La **perte nette** sur la période s'est élevée à (11 773 743) euros contre une perte de (7 906 957) euros un an plus tôt. La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de la période) s'est élevée respectivement à (0,77) euros et (0,59) euros par action au 30 juin 2014 et au 30 juin 2013.

ANALYSE DU BILAN

Les **actifs non courants** regroupent les actifs corporels, incorporels et les actifs financiers non courants. Les actifs non courants nets s'élevaient respectivement à 2 798 802 euros et 2 420 985 euros au 30 juin 2014 et au 31 décembre 2013. Cette augmentation résulte principalement des investissements réalisés dans le cadre de la modernisation des laboratoires de recherche et de développement industriel.

Les **actifs courants nets** s'élevaient respectivement à 36 002 800 euros et 43 815 024 euros au 30 juin 2014 et au 31 décembre 2013. Cette variation négative relève principalement de la consommation de trésorerie liée au financement des activités, partiellement compensée par le versement de subventions et avances conditionnées sur la période.

Il en résulte au 30 juin 2014, un **encours de trésorerie** et des instruments financiers courants s'élevant à 29 062 028 euros comparé à 39 402 761 euros au 31 décembre 2013.

La variation nette des **capitaux propres** de la Société résulte pour l'essentiel des pertes réalisées sur la période. Les capitaux propres se sont donc élevés à 31 554 289 euros au 30 Juin 2014 contre 40 394 685 euros au 31 décembre 2013.

ANALYSE DU TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

en euros	**30 juin**	
	2014	**2013**
Flux de trésorerie net lié aux activités opérationnelles	(10 465 958)	(5 634 937)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(622 447)	(980 422)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement	747 672	1 053 572

La **consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles** aux 30 juin 2014 et 2013 s'est élevée respectivement à (10 465 958) euros et (5 634 937) euros. Du fait principalement des efforts croissants engagés en R&D.

La **consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements** a baissé au premier semestre 2014 du fait des investissements importants de rénovation des laboratoires de recherche et développement principalement réalisés en 2013.

Les **flux nets de trésorerie liés aux activités de financement** se sont élevés à 0.7 million d'euros au premier semestre 2014 contre 1.1 million d'euros un an plus tôt, en raison principalement de l'exercice des instruments dilutifs.

III – INFORMATIONS RELATIVES AUX PARTIES LIEES

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux membres du Conseil d'administration de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des périodes présentées (en euros) :

	30/06/2014	30/06/2013
Membres du Conseil d'administration	195 720	183 345
Jetons de présence	20 000	20 000
Paiements en actions aux membres du Conseil d'administration	611 779	736 094
Total	**827 499**	**939 439**

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 12 de l'annexe aux états financiers résumés.

Etat des dettes avec les parties liées au 30 juin :

	30/06/2014	30/06/2013
Rémunérations dues	44 100	42 000
Jetons de présence	20 000	36 500
Engagement de retraite		46 149
Total	**64 100**	**124 649**

IV – PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce son activité dans un environnement qui connaît une évolution rapide et fait naître de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les risques et incertitudes présentés ci-dessous ne sont pas les seuls auxquels la Société doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2013 de la Société, disponible sur son site web (www.dbv-technologies.com).

- La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation de solutions thérapeutiques de traitement des allergies, notamment alimentaires et chez le jeune enfant. Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le candidat-médicament pour une ou plusieurs indications données.

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

  De même, lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients 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.

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

  Bien que les lésions locales provoquées par l'utilisation du patch se soient toujours révélées modérées, lors de l'utilisation à grande échelle, il se pourrait que ces effets locaux (de type irritation, inflammation locale ou eczéma) constituent une gêne pour certains patients qui pourraient les conduire à interrompre prématurément le traitement.

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

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

  Egalement, si, après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), les produits thérapeutiques de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de continuer à les commercialiser pour tout ou partie des indications

visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Enfin, la Société pourra décider de ne pas commercialiser certains produits dans certains pays voire de ne pas commercialiser du tout ses produits si les conditions de marché, de remboursement, de concurrence ou tout autre événement survenu pendant la phase de développement venait remettre en cause l'intérêt commercial des produits en question.

- Afin de renforcer son programme de développement clinique et d'augmenter sa visibilité au sein de la communauté scientifique, la Société a recours, et pourrait continuer à avoir recours, à des études dites « supports » ou « pilotes » réalisées par des institutions publiques ou universitaires.

  La Société n'étant pas promoteur de ces études, elle n'assure pas leur pilotage et leur suivi. En conséquence, les résultats d'efficacité pourraient être affectés par l'absence d'harmonisation des protocoles d'étude. Par ailleurs, la Société n'exerce aucun contrôle sur les protocoles de ces études, et ne peut donc anticiper ou garantir la façon dont les résultats seront obtenus, utilisés et/ou publiés, ni l'occurrence d'effets secondaires. En outre, la Société n'a aucun contrôle sur la qualité de l'analyse statistique effectuée par ses institutions.

  Dans le cadre de ces études universitaires, la Société ne contrôlera pas la politique de publication des résultats et pourrait se voir refuser par les promoteurs des études l'utilisation des résultats à des fins réglementaires ou de communication.

- Diallertest® Milk est le premier produit de diagnostic à l'allergie aux protéines de lait de vache chez l'enfant mis au point par DBV Technologies, actuellement disponible sur le marché français avec un statut réglementaire dérogatoire et temporaire.

  Compte tenu de l'historique d'utilisation, l'autorisation de mise sur le marché en Europe nécessite la réalisation d'une seule étude de phase III dont le protocole a été discuté et approuvé par les Autorités Européennes (EMA) dans le cadre d'une procédure d'Avis Scientifique puis de Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). La Société poursuit les discussions avec les autorités réglementaires et souhaite aménager ce protocole. Elle réexaminera à la lumière de ces discussions, courant 2014, l'intérêt stratégique et économique de poursuivre le développement et/ ou la commercialisation de Diallertest® Milk.

  La commercialisation de Diallertest® Milk pourrait donc être interrompue, de façon définitive ou transitoire, à tout moment pour des raisons stratégiques et/ou à la demande des autorités réglementaires.

- La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques ou biologiques (extrait de protéines notamment) qui sont nécessaires à la production de patchs destinés à la réalisation de ses essais cliniques ou de patchs diagnostic et, à terme, de ses futurs patchs thérapeutiques.

  L'approvisionnement de la Société en l'un quelconque de ces matériaux et produits pourrait être réduit ou interrompu. Dans un tel cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de matériaux ou produits 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, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, produire, puis commercialiser ses produits à temps et de manière compétitive. De plus, ces matériaux et produits sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux et produits chez les fournisseurs de la Société pourraient

affecter sa capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Afin de prévenir de telles situations, la Société entend diversifier ses sources d'approvisionnement en identifiant a minima une seconde source d'approvisionnement pour les matières premières et matériaux critiques (protéines naturelles et film polymère avec un revêtement en titane).

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords d'approvisionnement en vigueur ou, de nouer de nouveaux accords, 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.

- Dans le cadre de son développement, la Société a recours à des sous-traitants tant pour la fabrication des patchs que pour la réalisation des essais cliniques. Bien que la Société ait pris en compte les risques de défaillance de ses sous-traitants ou de rupture des relations contractuelles, et mis en place des mesures destinées à parer à ces risques, toute défaillance de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

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

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

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

  Parallèlement, alors qu'il devient de plus en plus difficile de mettre sur le marché des produits innovants pour les raisons susvisées, les autorités gouvernementales cherchent à faciliter l'entrée de médicaments 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.

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

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

De même, la Société met en place, pour chaque étude, un Data and Safety Monitoring Board (comité de suivi des données et de la sécurité). Les bonnes pratiques cliniques recommandent de suivre les avis du Data and Safety Monitoring Board, ces derniers pouvant être amené à demander des arrêts prématurés ou des délais sur le développement des produits.

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

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

- Pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'Etat à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle. La Société a bénéficié d'un crédit d'impôt recherche qui a été remboursé et contrôlé par l'administration fiscale au titre des années 2008 à 2010.

  Pour les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

V - RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR L'INFORMATION FINANCIERE SEMESTRIELLE 2014

Période du 1er janvier 2014 au 30 juin 2014

Aux 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 résumés de la société DBV Technologies, relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2014, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité de votre Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I- 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'anomalie significative de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 –norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II- Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Angers et Neuilly-sur-Seine, le 26 juillet 2014
Les Commissaires aux comptes

BECOUZE	Deloitte & Associés
Sébastien BERTRAND	Fabien BROVEDANI

VI - DECLARATION DU RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE SEMESTRIELLE 2014

« J'atteste qu'à ma connaissance les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société au 30 juin 2014, et que le rapport semestriel d'activité présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice et de leur incidence sur les comptes semestriels, des principales transactions entre les parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice. »

Le 26 Juillet 2014

Pierre-Henri Benhamou
Président Directeur-Général

5. COMMUNIQUES DE PRESSE RECENTS

Les communiqués de presse significatifs de la Société depuis le 30 juin 2014 sont résumés ci-après. Il est précisé que les évènements importants intervenus au cours du premier semestre 2014 sont repris dans le rapport d'activité du rapport semestriel figurant au paragraphe 4 de l'Actualisation.

DBV Technologies annonce que le critère principal d'évaluation de l'étude VIPES (Phase IIb) de Viaskin Peanut dans l'allergie à l'arachide a été atteint

Le 22 septembre 2014, DBV Technologies a annoncé les principaux résultats de l'étude clinique de phase IIb 'VIPES' (Viaskin Peanut's Efficacy and Safety) utilisant Viaskin® Peanut chez les sujets allergiques à l'arachide. Le critère primaire d'efficacité de l'étude est atteint à la plus forte dose évaluée (Viaskin Peanut 250 µg). En effet, l'élévation du taux des patients répondeurs est significativement plus grande dans le groupe traité avec Viaskin Peanut 250 µg par rapport au groupe traité par placebo (p=0,0108). Sur le plan biologique, les changements immunologiques sont également statistiquement significatifs dans le groupe Viaskin Peanut 250 µg alors qu'aucun changement notable n'a été reporté dans le groupe placebo. L'innocuité est confirmée pour l'ensemble des groupes actifs, puisqu'aucun évènement indésirable sérieux lié au traitement n'a été reporté. D'autre part, l'observance du traitement quotidien par les patients est excellente (supérieure à 97%). Le taux de sortie prématurée de l'étude est de 6,4%, inférieur aux 15% anticipés. L'étude VIPES est la plus large étude jamais réalisée dans la désensibilisation à l'arachide et les résultats complets d'efficacité et d'innocuité seront présentés lors de futurs congrès scientifiques.

DBV Technologies annonce le dépôt d'un Document d'Enregistrement 'Form F-1' en vue de son introduction en bourse au Nasdaq aux Etats-Unis et le dépôt de l'Actualisation de son Document de Référence

Le 22 septembre 2014, DBV Technologies a annoncé avoir déposé un document d'enregistrement dit Form F-1 (F-1) auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC) des États-Unis. DBV Technologies prévoit l'admission d'American Depositary Shares (ADS) sur le Nasdaq Global Market sous le symbole "DBVT" rendant ainsi nécessaire le dépôt d'un formulaire d'un F-1.

DBV Technologies envisage de procéder à une offre globale comprenant l'émission d'ADS et d'actions ordinaires. Cette offre globale sera soumise au dépôt d'un prospectus auprès de l'Autorités des Marchés Financiers et à l'obtention d'un visa.

Les communiqués de presse complets sont disponibles sur le site internet de la Société (www.dbv-technologies.com).

6. FACTEURS DE RISQUES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou ses résultats ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés au paragraphe 4 du Document de Référence 2013, au IV du rapport d'activité semestriel pages 27-30 de la présente Actualisation ainsi que ci-après.

Depuis l'enregistrement du Document de Référence 2013, les facteurs de risques figurant ci-dessous ont fait l'objet d'une évolution et font l'objet d'une actualisation.

6.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

6.1.1 Risques liés au développement clinique et à l'utilisation des produits

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

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation de solutions thérapeutiques de traitement des allergies, notamment alimentaires et chez le jeune enfant. Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le candidat-médicament pour une ou plusieurs indications données.

A chaque phase de développement, la Société présentera les résultats de ses études cliniques aux autorités des différents pays selon son plan de développement. Des exigences complémentaires concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement, de suivi post-traitement, des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays, des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations spécifiques, pourraient apparaître. Du fait d'un changement de doctrine réglementaire ou de demandes spécifiques de la part des autorités réglementaires américaines ou européennes, le passage à l'étape suivante peut être retardée ou supprimé. Les délais d'étude peuvent être rallongés ou des études supplémentaires peuvent être demandées. Les coûts de développement peuvent s'en trouver gravement affectés jusqu'à compromettre la faisabilité économique du développement.

De même, 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.

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

Conformément à ses protocoles d'essais cliniques sur les allergies alimentaires, la Société utilise une procédure de provocation alimentaire en double aveugle contre placebo. Cet essai consiste à administrer aux patients la protéine alimentaire à laquelle ils sont allergiques de façon à évaluer la sensibilité de leur allergie alimentaire, et par là même l'innocuité et l'efficacité des produits candidats de la Société par rapport au placebo. Le protocole de provocation alimentaire est conçu pour provoquer des symptômes objectifs d'une réaction allergique. Ces procédures de provocation alimentaire par voie orale peuvent provoquer des réactions allergiques anaphylactiques ou systémiques qui mettent en danger la vie des patients. Bien que ces procédures fassent l'objet d'un contrôle strict, soient normalisées et effectuées dans des centres hautement spécialisés équipés d'unités de

soins intensifs, il existe des risques inhérents à la réalisation d'essais de cette nature. Une réaction allergique non contrôlée peut entraîner des réactions sévères, voire même fatales. Un événement clinique aussi grave pourrait avoir des conséquences néfastes sur la chronologie du développement clinique, notamment une suspension totale des essais cliniques de la Société dans les allergies alimentaires. Les patients qui participent à ces essais cliniques et subissent ces réactions sévères ou fatales peuvent également engager des poursuites à l' encontre de la Société. Tout ce qui précède pourrait avoir des conséquences négatives sur la Société, ses perspectives, le prix de ses actions ou sa situation financière. Ces procédures pourraient également donner lieu à des divergences avec les autorités.

Même si l'ensemble des protocoles sont élaborés en étroite collaboration avec les principaux leaders d'opinion et le conseil scientifique de DBV, ils peuvent donner lieu à contestations de la part de scientifiques opérant dans le domaine.

Bien que les lésions locales provoquées par l'utilisation du patch se soient toujours révélées modérées, lors de l'utilisation à grande échelle, il se pourrait que ces effets locaux (de type irritation, inflammation locale ou eczéma) constituent une gêne pour certains patients qui pourraient les conduire à interrompre prématurément le traitement.

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

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

Egalement, si, après leur autorisation de mise sur le marché (AMM), les produits thérapeutiques de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de continuer à les commercialiser pour tout ou partie des indications visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Enfin, la Société pourra décider de ne pas commercialiser certains produits dans certains pays voire de ne pas commercialiser du tout ses produits si les conditions de marché, de remboursement, de concurrence ou tout autre événement survenu pendant la phase de développement venait remettre en cause l'intérêt commercial des produits en question.

Dans l'hypothèse où la Société 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 produits biopharmaceutiques avec succès

Le développement de produits biopharmaceutiques requiert des ressources financières importantes. Les besoins futurs en financement de la Société pourraient augmenter rapidement et seront fonction de nombreux facteurs qui incluent notamment :

- l'avancement et les coûts liés aux études précliniques et cliniques et autres programmes de recherche et développement ;
- les autorisations des autorités réglementaires et leurs exigences quant à la durée des études cliniques ;
- l'étendue, la définition des priorités et les programmes de recherche et développement de la Société ;

- la réussite de certaines étapes ou la survenance d'autres évènements qui génèrent des paiements au titre de tout accord de collaboration conclu par la Société ;
- les obligations de remboursement des frais liés aux études cliniques dans le cadre de futurs accords de collaboration, le cas échéant;
- les dépenses liées à l'obtention, la mise en œuvre et la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- les frais liés à la mise en place de contrats pour la fabrication des produits devant être commercialisés ; et
- les coûts pour établir et conclure des accords de commercialisation et de distribution (dans l'hypothèse où la Société obtiendrait les autorisations nécessaires).

Avant de pouvoir générer des revenus stables et suffisants, la Société espère pouvoir satisfaire ses besoins en liquidité grâce à des contrats de collaboration, la cession d'actions, le recours au financement obligataire, les aides de l'Etat au titre du financement de l'innovation (telles que les financements OSEO) et les remboursements au titre du crédit impôt recherche ou encore par des accords de licence sur un ou plusieurs futurs produits candidats. La crise des marchés financiers a rendu plus difficile l'accès au marché actions ou au marché obligataire, ceci pouvant avoir des effets négatifs sur la capacité de la Société à couvrir ses besoins en financement. Par ailleurs, la Société ne peut pas être certaine que les financements additionnels seront disponibles à des conditions acceptables pour la Société. Si les ressources financières ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir retarder ou réduire l'étendue de ses activités ou renoncer à un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou encore cesser ses efforts liés à son développement commercial. En outre, si des financements additionnels sont obtenus par l'émission de titres de capital ou de titres convertibles en capital, la participation des actionnaires de la Société pourrait être significativement diluée.

La Société dépend quasi-exclusivement du succès de la technologie Viaskin®. La Société ne peut pas assurer qu'elle sera en mesure d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ou commercialiser les produits Viaskin® avec succès

La Société développe actuellement deux produits phares fondés sur la technologie Viaskin® : Viaskin® Peanut et Viaskin® Milk. Ces produits sont actuellement en phase d'étude clinique et l'activité de la Société dépend quasi-exclusivement du succès des développements cliniques, de l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ces produits.

La Société ne dispose actuellement d'aucun médicament ou produit biopharmaceutique autorisé à la vente et pourrait ne jamais être en mesure de développer un médicament ou un produit biopharmaceutique commercialisable. Viaskin® Peanut et Viaskin® Milk nécessiteront des développements cliniques importants, ainsi que des essais et des autorisations réglementaires préalablement à la commercialisation des produits par la Société.

Les autres produits candidats, tels que Visakin® HDM, sont toujours au stade du développement pré-clinique.

Les essais cliniques des produits candidats ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits candidats, sont actuellement et demeureront soumis à un contrôle rigoureux et minutieux par de nombreuses autorités administratives en France et aux Etats-Unis ainsi que dans d'autres pays où la Société a l'intention de tester et d'obtenir les autorisations nécessaires pour, le cas échéant, commercialiser les produits candidats.

Préalablement à l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits candidats, la Société devra démontrer au travers des études et des essais cliniques que le produit candidat est fiable et propre à l'utilisation à laquelle il est destiné. Ce procédé peut prendre plusieurs années et requérir des études post-commercialisation et une surveillance du produit, ce qui pourrait engendrer des coûts supplémentaires qui seraient bien supérieurs aux financements externes envisagés par la Société à ce jour. Parmi un nombre important de médicaments encore au stade de développement aux Etats-Unis, seul un faible pourcentage parvient à obtenir l'ensemble des autorisations nécessaires à leur commercialisation.

En conséquence, même si la Société est en mesure d'obtenir les moyens financiers suffisants pour continuer son développement et poursuivre son programme clinique, elle ne peut pas garantir que Viaskin® Peanut, Viaskin® Milk ou tout autre produit candidat, seront développés ou commercialisés avec succès.

6.2 RISQUES JURIDIQUES

6.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

La Société 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.

Le dépôt, le traitement et la défense des brevets associés aux produits candidats de la Société dans tous les pays et les juridictions du monde entier coûteraient extrêmement cher et ses droits de propriété intellectuelle dans certains des pays autres que les États-Unis pourraient être moins étendus qu'aux États-Unis, dans le cas où ces droits sont obtenus aux États-Unis. De plus, la législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que le droit fédéral et le droit des États aux États-Unis. Par conséquent, la Société ne pourra peut-être pas empêcher des tiers d'utiliser ses inventions dans les pays autres que les États-Unis ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués à partir de ses inventions aux États-Unis ou dans d'autres juridictions. Les délais légaux de demande de protection par brevet dans chaque juridiction étrangère sont basés sur les dates de priorité de chacune des demandes de brevet de la Société.

Des concurrents peuvent utiliser les technologies de la Société dans des juridictions où elle ne demande pas et n'obtient pas la protection par brevet dans le but de développer leurs propres produits et peuvent même exporter des produits illégaux vers des territoires où elle a une protection par brevet, mais où l'exécution n'est pas aussi essentielle qu'aux États-Unis. Ces produits peuvent concurrencer les produits et les brevets de la Société, ou tout autre droit de propriété intellectuelle pourrait ne pas être efficace ou suffisant pour empêcher cette concurrence. Même si la Société demande et obtient des brevets délivrés dans certaines juridictions en particulier, ses revendications de brevets ou autres droits de propriété intellectuelle peuvent ne pas être efficaces ou suffisantes pour empêcher des tiers d'exercer une telle concurrence.

La législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que la législation des États-Unis. De nombreuses entreprises ont rencontré de graves problèmes concernant la protection et la défense des droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne sont pas favorables à l'exécution des brevets et autres protections de propriété intellectuelle, en particulier celles liées aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour la Société d'empêcher la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le détournement de ses autres droits de propriété intellectuelle. Par exemple, de nombreux pays étrangers ont des législations de licence obligatoire selon lesquelles un propriétaire de brevet doit octroyer des licences à des tiers. De plus, de nombreux pays limitent l'applicabilité des brevets à l'égard de tiers, notamment d'agences gouvernementales ou de promoteurs gouvernementaux. Dans ces pays, les brevets peuvent avoir un avantage limité, voire inexistant. La protection par brevet doit être envisagée pays par pays, ce qui constitue un processus onéreux et chronophage dont les résultats sont incertains. Par conséquent, il se peut que la Société ne demande pas de protection par brevet dans certains pays et elle ne pourra donc pas bénéficier de la protection par brevet dans ces pays.

Les procédures judiciaires engagées pour l'exécution de droits de brevet de la Société dans des juridictions étrangères pourraient entraîner des dépenses considérables et détourner ses efforts et son attention d'autres aspects de son activité, entraîner l'invalidité ou l'interprétation stricte de ses brevets, empêcher ses demandes de brevet d'aboutir et faire que des tiers formulent des réclamations à son encontre. Il se peut que la Société ne l'emporte pas dans toute action en justice qu'elle intente et que les dommages et intérêts qu'elle pourrait percevoir le cas échéant ne soient pas commercialement significatifs. De plus, des modifications du droit et des décisions juridiques par des tribunaux aux États-Unis et dans des pays étrangers peuvent affecter sa capacité à

obtenir une protection adéquate pour sa technologie et l'exécution de la propriété intellectuelle. Par conséquent, les efforts déployés par la Société pour l'exécution de ses droits de propriété intellectuelle dans le monde entier peuvent se révéler mal adaptés pour l'obtention d'un avantage commercial significatif à partir de la propriété intellectuelle qu'elle développe ou licencie.

7. APERCU DES ACTIVITES

Présentation

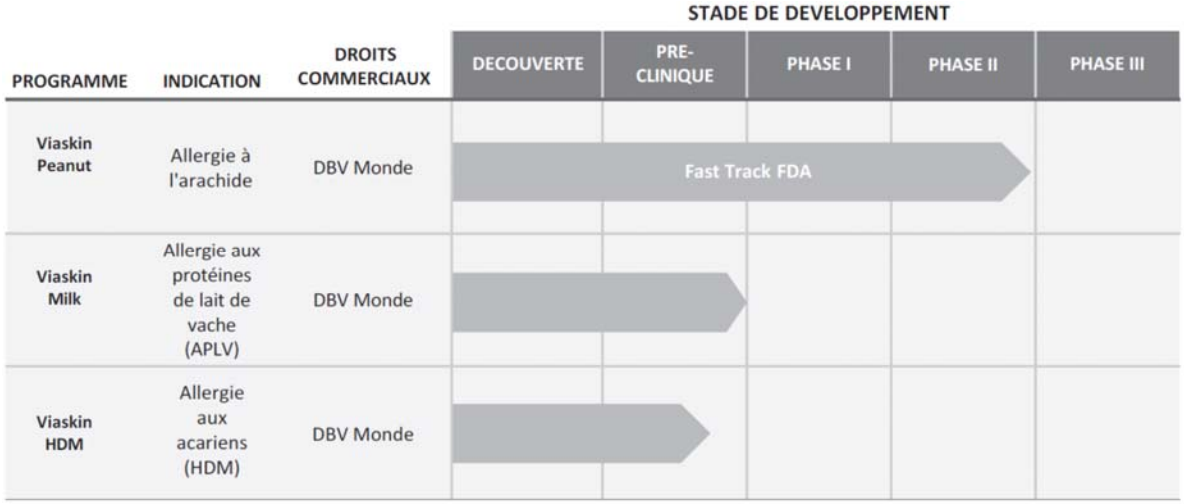
DBV Technologies (DBV) est une société biopharmaceutique, fondée en 2002 dans le but de développer une nouvelle voie d'immunothérapie utilisant pour la première fois la voie épicutanée. Elle est basée sur une plateforme technologique innovante, appelée « Viaskin® ». Le premier champ d'application de l'immunothérapie par voie épicutanée (EPIT) est l'allergie sévère, en particulier l'allergie alimentaire. Cette nouvelle voie thérapeutique offre en effet la possibilité de traiter en toute sécurité les allergies les plus sévères dès le plus jeune âge. Au-delà de l'allergie, le champ d'application de cette nouvelle méthode d'immunothérapie est très vaste. Elle trouve ses applications dans le domaine du vaccin et des maladies immunitaires et inflammatoires.

La plateforme technologique se base sur le patch Viaskin®, conçue et développée par DBV. Viaskin® est un patch électrostatique qui offre aux patients une immunothérapie pratique, auto-administrée et non invasive. L'application du Viaskin® sur la peau intacte crée une chambre de condensation qui hydrate la peau et solubilise l'antigène lui permettant ainsi de passer dans l'épiderme où il sera capturé par les cellules de Langerhans. De nombreuses publications scientifiques, ainsi que les propres recherches de la Société démontrent à la fois l'innocuité et la robustesse de la réponse immunitaire générée par ce mécanisme d'action unique.

Des études épidémiologiques, menées par un groupe d'experts de l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology, révèlent que plus de la moitié de la population américaine est sensible à au moins un allergène. L'allergie est considérée comme « une maladie du développement » en raison de la corrélation entre son incidence croissante et l'élévation du niveau de vie. D'après les statistiques de l'American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI), les allergies alimentaires touchent de 3 à 5 % des Américains et des études récentes indiquent que 8 % des enfants sont également concernés. Les allergies alimentaires peuvent notamment provoquer des réactions extrêmement dangereuses et réduire significativement la qualité de vie au quotidien. Selon un article publié dans la revue Immunology and Allergy Clinics of North America, les allergies alimentaires, principalement à l'arachide, sont responsables de 150 à 200 décès et d'environ 125 000 admissions aux urgences par an aux États-Unis. Les patients ressentent généralement des sensations d'inconfort cutané, des symptômes d'asthme, des troubles des fonctions pulmonaires et des complications gastro-intestinales telles que des ballonnements prolongés, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les allergies alimentaires peuvent s'avérer particulièrement pénibles à vivre pour les jeunes enfants. De plus, les allergies alimentaires graves, qui peuvent engager le pronostic vital, s'accompagnent souvent de traumatismes psychologiques. Dans certains cas, ces allergies sont également susceptibles de provoquer des maladies chroniques telles qu'un retard staturo-pondéral chez les enfants ou une maladie inflammatoire allergique de l'œsophage appelée œsophagite à éosinophiles (EoE).

DBV s'applique à mettre au point une thérapie sûre, efficace et pratique pour les patients souffrant d'une allergie alimentaire et les patients pédiatriques pour lesquels il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La Société est convaincue que le profil d'innocuité de sa méthode EPIT™ administrée à l'aide du patch Viaskin® est en mesure d'offrir des avantages thérapeutiques et pratiques considérables par rapport aux autres approches de traitement des allergies. L'EPIT™ peut être utilisée dans le cadre d'une immunothérapie spécifique à un allergène, communément appelée désensibilisation. La désensibilisation est un traitement qui consiste en l'administration répétée de petites quantités d'allergènes afin de réduire la réactivité aux allergènes chez les patients. Parmi les méthodes de désensibilisation étudiées actuellement figurent l'immunothérapie sous-cutanée, sublinguale et orale. Elles nécessitent souvent une administration fréquente et prolongée dans des centres hautement spécialisés. Dans l'allergie alimentaire, même si certains cas ont pu être traités avec succès dans les milieux universitaires, le développement pharmaceutique à grande échelle dans ce domaine reste limité tant pour des raisons de sécurité qu'en termes de rentabilité commerciale de ces méthodes de désensibilisation. Ces méthodes semblent être mal adaptées aux jeunes enfants en raison de leur profil de sécurité ou de leur méthode d'administration peu pratique. Certaines approches sont surtout connues pour leur propension à provoquer des effets indésirables graves tels que l'anaphylaxie. Aujourd'hui, DBV dispose du programme de développement clinique le plus avancé en matière d'allergies alimentaires, grâce au bon profil de sécurité de Viaskin®.

Le tableau suivant résume les produits candidats les plus avancés de DBV:



Le produit candidat phare, Viaskin® Peanut, a obtenu le statut de « Fast Track » par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, qui permet d'accélérer et faciliter le processus d'examen de nouveaux médicaments et produits biologiques visant des besoins médicaux non satisfaits. En septembre 2014, la Société a annoncé les principaux résultats de son essai clinique de Phase IIb en double aveugle, contrôlé par placebo, et multicentrique sur Viaskin® Peanut appelé VIPES (Viaskin® Peanut's Efficacy and Safety). Dans le cadre de cet essai clinique, 221 patients allergiques à l'arachide ont été randomisés dans quatre groupes de traitements pour évaluer 3 doses (50 µg, 100 µg et 250 µg) de Viaskin® Peanut comparées à un placebo. En outre, la Société a lancé en septembre 2013 un essai clinique de Phase IIb ouvert et de suivi appelé VIPES OLFUS (Open-Label Follow-Up Study) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de Viaskin® Peanut. VIPES OLFUS est un essai clinique pour les sujets ayant accompli 12 mois dans VIPES. Dans l'attente d'une confirmation de la FDA, la Société entend lancer un essai clinique de Phase III au cours du premier trimestre 2016.

Le deuxième produit candidat le plus avancé, Viaskin® Milk, est développé pour l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), chez les patients pédiatriques. La Société anticipait initialement la mise en œuvre d'une étude de Phase II. Il a été décidé d'initier au second semestre 2014 un essai clinique de Phase Ib/II multicentrique, en double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Milk sur 150 patients présentant une allergie aux protéines de lait de vache médiée par l'immunoglobuline E (IgE), appelée MILES (Milk Delivered Epicutaneously Study). Ce changement n'impacte pas le plan de développement global de Viaskin® Milk.

DBV a également développé sa plateforme technologique Viaskin® pour d'autres produits innovants, répondant à des besoins médicaux importants et souvent insatisfaits. Ces programmes de développement de produits ont permis de mettre au point un produit candidat préclinique, destiné au traitement de l'allergie aux acariens. Parmi les autres programmes de développement figurent le traitement de l'œsophagite à éosinophiles, de l'allergie au pollen de bouleau, la mise au point d'un vaccin de rappel contre la coqueluche. La Société explore également des pistes de recherche dans le vaccin contre le virus respiratoire syncytial (RSV), le traitement de 'hémophilie A réfractaire, la maladie de Crohn ou encore le diabète de type 1. DBV prévoit de commercialiser en propre ses produits contre les allergies alimentaires, notamment aux États-Unis. En ce qui concerne les autres régions et les indications en dehors des allergies alimentaires, DBV nouera des partenariats avec des sociétés disposant de l'expérience clinique et commerciale adéquate en vue de maximiser la valeur des produits.

La stratégie

L'ambition de DBV est de devenir la société de biotechnologie leader dans le développement, la production

et la commercialisation de traitements pour les allergies sévères. Les principaux piliers de la stratégie de la Société sont :

- ***Développer et obtenir rapidement l'autorisation de mise sur le marché de Viaskin® Peanut*** — La Société a annoncé en septembre 2014 les principaux résultats de son essai clinique de phase IIb sur Viaskin® Peanut appelé VIPES. En décembre 2011, Viaskin® Peanut a obtenu le statut de « Fast Track » de la FDA, premier produit de désensibilisation à obtenir ce statut. Dans l'attente d'une confirmation de la part des agences de réglementation, DBV entend mener un essai clinique de Phase III et obtenir l'autorisation de mise sur le marché de Viaskin® Peanut pour le traitement de l'allergie à l'arachide.

- ***Avancer le développement de la plateforme technologique Viaskin® dans d'autres besoins médicaux non satisfaits dans les allergies alimentaires et pédiatriques*** — DBV développe Viaskin® Milk pour le traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache, allergie alimentaire la plus fréquente chez les enfants qui touche environ 2 à 3 % de la population dans les pays développés. La Société a l'intention de débuter son étude clinique MILES au cours du second semestre 2014.

- ***Devenir une société biopharmaceutique totalement intégrée, dédiée à la commercialisation de ses produits aux Etats-Unis et dans les principaux marchés*** —DBV capitalise sur l'expertise unique de ses équipes en matière d'allergie alimentaire pour faire progresser rapidement le développement clinique et l'homologation de ses produits. Dans la perspective de la mise sur le marché de Viaskin® Peanut, DBV industrialise ses capacités de production. Par ailleurs, en raison du faible nombre de prescripteurs dans ses marchés cibles, DBV entend commercialiser seule ses produits dans l'allergie alimentaire, via sa propre force de vente.

- ***Maximiser la valeur de la plateforme technologique Viaskin® par la constitution d'un portefeuille de produits d'immunothérapie*** — Le potentiel de la plateforme technologique Viaskin® dépasse les allergies alimentaires. DBV dispose déjà de plusieurs collaborations qui lui permettraient d'élargir son portefeuille de produits, notamment dans le domaine des allergies respiratoires, des maladies auto-immunes ou de la vaccination. DBV entend collaborer de façon ciblée avec des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie de premier plan, bénéficiant d'une expérience clinique particulière ou d'une infrastructure commerciale adéquate, afin d'accélérer le développement de ses produits et d'en maximiser la valeur.

Le secteur

Les allergies constituent un problème de santé à l'échelle mondiale de plus en plus préoccupant

L'allergie est considérée comme « une maladie du monde développé » en raison de la corrélation entre son incidence croissante et l'élévation du niveau de vie. Des études épidémiologiques suggèrent que plus de la moitié des Américains sont sensibilisés à au moins un allergène. Les changements environnementaux et l'évolution des modes de vie, l'urbanisation, la pollution, la modification des habitudes alimentaires, l'élaboration de normes sanitaires et la diminution des infections bactériennes chroniques sont autant de facteurs qui semblent avoir favorisé l'augmentation rapide de la prévalence des allergies dans l'ensemble du monde développé.

Contexte des réactions allergiques

Une réaction allergique constitue la réponse immunitaire inappropriée de l'organisme à une substance étrangère ou à un allergène. Tandis que l'exposition à un allergène peut être relativement sans danger pour la plupart des gens, chez certaines personnes, l'exposition à un allergène peut provoquer une réaction allergique d'un degré de gravité variable. Une réaction allergique évolue généralement en deux étapes.

Au cours de la première étape, la réponse immunitaire allergique commence par la sensibilisation à un

allergène. La première fois qu'un allergène pénètre dans le corps à travers la peau ou les muqueuses, par exemple par les yeux ou les voies respiratoires et digestives, le système immunitaire identifie l'élément étranger comme dangereux et commence à produire des anticorps spécifiques contre lui.

Les anticorps sont des substances produites par le système immunitaire qui reconnaissent et éliminent certains éléments étrangers auxquels le corps est exposé. Le système immunitaire produit différents types d'anticorps qui ciblent des allergènes spécifiques. Ce phénomène est connu sous le nom de sensibilisation chez les personnes allergiques. Au cours de la deuxième étape de la réaction allergique, c'est-à-dire après une nouvelle exposition à l'allergène, le système immunitaire déjà sensibilisé est prêt à réagir. Les anticorps cherchent alors à éliminer l'allergène en déclenchant une série de réponses de défense provoquant une réaction allergique. Dans de nombreux types d'allergies, y compris les allergies alimentaires, les anticorps IgE jouent un rôle crucial dans le développement de la maladie allergique. Il est démontré que les IgE se fixent aux allergènes et déclenchent la libération de substances cellulaires qui peuvent provoquer une inflammation et ainsi déclencher une série de réactions allergiques en cascade. La gravité des réactions allergiques peut varier et entraîner des symptômes tels que de l'urticaire, des démangeaisons, des gonflements, un essoufflement, des vomissements et une arythmie cardiaque. La durée des réactions varie elle aussi et, à moins de recevoir un traitement approprié, les patients allergiques ressentent ces symptômes fréquemment. La réaction allergique la plus grave est l'anaphylaxie. Celle-ci, si elle n'est pas traitée rapidement par injection d'épinéphrine, peut évoluer vers un choc anaphylactique entraînant une chute rapide de la tension artérielle, une perte de conscience, voire la mort en quelques minutes.

Enjeux actuels du traitement et de la gestion des patients allergiques

Traitements symptomatiques des allergies et leurs limites

Il n'existe aucun traitement approuvé, qu'il soit symptomatique ou curatif, pour les allergies alimentaires. Il existe en revanche, pour les allergies respiratoires, des traitements symptomatiques tels que les antihistaminiques, les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes. Les antihistaminiques sans effet sédatif tels que les antihistaminiques H1 représentent le traitement de référence des allergies respiratoires. Les deux médicaments antihistaminiques principaux sont l'Allegra et le Zyrtec. Une autre méthode de traitement symptomatique vise à bloquer la production des IgE, les anticorps de l'allergie.

Ces traitements traitent les *symptômes* de l'allergie, et n'ont pas de visée curative des *causes sous-jacentes* de la réaction allergique. Par conséquent, une fois le traitement terminé, le patient sera à nouveau sensible à l'allergène d'origine et souffrira d'une réaction allergique similaire en cas de réexposition à l'allergène d'origine.

Traitements d'urgence et leurs limites

Les allergies peuvent provoquer des réactions graves qui nécessitent des traitements adaptés aux symptômes allergiques dans des situations d'urgence, par exemple les réactions anaphylactiques. L'épinéphrine, également connue sous le nom d'adrénaline, est le traitement le plus courant des réactions anaphylactiques et est généralement administrée par injection. Le type d'injection d'épinéphrine le plus couramment utilisé est l'Epipen, adapté au traitement d'urgence des réactions allergiques graves, y compris d'anaphylaxie soudaine. Les patients présentant un risque d'anaphylaxie reçoivent au préalable des instructions de leur médecin sur la manière de reconnaître les symptômes d'anaphylaxie et sur l'utilisation des Epipen. Les injections d'épinéphrine peuvent soulager les symptômes d'anaphylaxie, mais elles ne traitent ni ne s'attaquent aux causes sous-jacentes de la maladie allergique.

Traitements de désensibilisation allergique et leurs limites

Une autre stratégie thérapeutique pour le traitement des allergies consiste en un type d'immunothérapie appelé désensibilisation. La thérapie de désensibilisation consiste à administrer de façon répétée des quantités croissantes d'allergènes pour diminuer la réactivité des patients allergiques. La désensibilisation est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme le traitement thérapeutique de référence pour l'allergie. Cette

méthode est largement utilisée dans les allergies respiratoires et les allergies aux piqûres d'insectes. Ce traitement se fait traditionnellement par des injections sous-cutanées de doses croissantes de l'allergène à fréquence régulière, à l'hôpital, sous la supervision d'un médecin. Des modes d'administration moins invasifs, notamment les gouttes et comprimés sublinguaux, (placés sous la langue) ont été mis au point pour permettre un traitement simplifié qui puisse être administré à domicile. Chez les patients allergiques aux acariens ou aux pollens, la désensibilisation par voie injectable est la méthode de référence.

Si la désensibilisation a démontré son potentiel pour des allergies moins graves, telles que les allergies aux acariens ou aux pollens, elle n'est toutefois pas utilisable de façon routinière sous sa forme actuelle pour les allergies alimentaires ou autres allergies graves, aux protéines d'arachide ou de lait, en raison des risques de choc anaphylactique qu'elle présente, et ce surtout chez les jeunes enfants. Il a été démontré que les méthodes de désensibilisation sous-cutanées provoquaient d'importants effets secondaires. Seules quelques études universitaires ont été réalisées utilisant l'immunothérapie par voie orale. Ces dernières n'ont pas montré des réactions immunitaires suffisamment cohérentes pour soutenir une thérapie qui puisse s'appliquer à grande échelle. Il a été démontré que, dans certains cas, ces thérapies étaient liées à un risque élevé de réactions systémiques graves et DBV estime que leur développement pharmaceutique est, de fait, limité.

En outre, l'immunité acquise grâce aux techniques actuelles de désensibilisation pourrait être de courte durée dans la mesure où de nombreux patients ne sont pas capables de tolérer l'allergène de façon permanente. Une approche thérapeutique susceptible d'encourager la tolérisation à l'allergène serait particulièrement avantageuse sur le plan clinique et social.

Les allergies alimentaires et pédiatriques constituent d'importants besoins cliniques insatisfaits

Selon un article publié par l'AAAAI, les allergies alimentaires touchent environ 3 à 5 % de la population américaine et plusieurs études récentes indiquent qu'environ 8 % des enfants sont touchés par un type d'allergie alimentaire. Les allergies alimentaires, plus particulièrement, peuvent déclencher des réactions extrêmement dangereuses et provoquent souvent un choc anaphylactique. Selon un article publié dans la revue *Immunology and Allergy Clinics of North America*, les allergies alimentaires, principalement à l'arachide, sont responsables de 150 à 200 décès par an aux États-Unis. Les *Centers for Disease Control and Prevention* ont annoncé que les allergies alimentaires sont responsables de plus de 300 000 consultations de soins ambulatoires par an chez les enfants de moins de 18 ans. Toutes les trois minutes, une réaction allergique envoie une personne aux services des urgences, ce qui représente 200 0000 admissions par an, et toutes les six minutes, il s'agit d'une réaction anaphylactique. Une étude américaine récente révèle que le nombre d'hospitalisations chez les enfants de moins de 18 ans à la suite d'un diagnostic d'allergie alimentaire sur la période 2004-2006 a augmenté de 350 % par rapport à la période 1998-2000. Selon un article publié dans la revue *Immunology and Allergy Clinics of North America*, la majorité des réactions anaphylactiques mortelles chez les patients sont provoquées par une allergie à l'arachide.

Si la réaction allergique aux aliments la plus sévère est le choc anaphylactique, les patients souffrent aussi d'une mauvaise qualité de vie. Les symptômes ont tendance à disparaître dans les heures qui suivent l'exposition mais, dans certains cas, ils peuvent affecter les patients pendant plusieurs jours. Les réactions comprennent, mais ne se limitent pas à, des sensations d'inconfort cutané, des symptômes de type rhume des foins, des troubles des fonctions pulmonaires et des complications gastro-intestinales telles que des ballonnements prolongés, des nausées, des vomissements ou encore des diarrhées. Dans certains cas, les allergies alimentaires sont également susceptibles d'entraîner des maladies chroniques telles qu'un retard staturo-pondéral chez les enfants ou une maladie inflammatoire allergique de l'œsophage appelée EoE.

Des études récentes indiquent que les patients souffrant d'allergies alimentaires courent un risque particulièrement élevé de voir leur vie quotidienne fortement perturbée. Les allergies alimentaires ne se traduisent pas seulement par une incapacité physique, elles sont aussi souvent associées à des traumatismes psychologiques, notamment la crainte de manger, un comportement antisocial et de l'anxiété. En ce qui concerne les patients pédiatriques, les allergies alimentaires ont également une influence considérable sur les personnes

en charge de leurs soins. Une étude récente révèle que la qualité de vie des enfants souffrant d'une allergie à l'arachide est davantage détériorée que celle des enfants souffrant d'un diabète insulinodépendant.

Il n'existe aucun traitement approuvé approprié des allergies alimentaires

Il existe deux mesures importantes permettant de prévenir des problèmes de santé graves : la nécessité d'éviter strictement les allergènes alimentaires et une reconnaissance et un traitement précoce des réactions allergiques. L'évitement strict des allergènes alimentaires est toutefois difficile à réaliser, surtout chez les enfants. Certains aliments peuvent contenir des traces cachées d'allergènes, l'étiquetage est souvent trompeur et les contaminations, par certains allergènes alimentaires, d'aliments supposés ne pas en contenir se produisent régulièrement. À titre d'exemple, selon un article publié dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, il est estimé qu'une exposition accidentelle à l'arachide chez les patients qui y sont allergiques a lieu une fois tous les trois à cinq ans et que l'incidence annuelle de l'ingestion accidentelle est de 15 à 40 %.

Le traitement des allergies à un âge précoce peut modifier la maladie, mais aucun traitement pour les jeunes enfants n'existe à ce jour

De récentes études scientifiques ont démontré que le traitement précoce de l'allergie permettait de prévenir l'évolution vers les maladies allergiques ou le développement de polyallergies. Une étude portant sur des enfants désensibilisés au pollen suivis pendant 5 ans a montré que le traitement précoce de l'allergie aux pollens avait un impact positif sur la réduction ultérieure de l'asthme. Cette intervention précoce effectuée quand le système immunitaire n'est pas encore arrivé à maturité est appelée « fenêtre d'opportunité ». Les recherches ont ainsi montré que combattre les allergies pendant cette période de la vie revêtait vraisemblablement une importance clinique capitale.

Mais les techniques actuelles sont mal adaptées au traitement des jeunes enfants :

- d'une part, les injections sont mal tolérées par les enfants et doivent être effectuées sous stricte surveillance médicale, d'autre part

- d'autre part, les méthodes sublinguales, mises au point pour favoriser l'administration à domicile, ne sont globalement pas adaptées aux jeunes enfants qui ne sont pas suffisamment disciplinés pour conserver le produit suffisamment longtemps sous la langue pour que la prise soit effective (minimum deux minutes avant de l'avaler). Par ailleurs, l'administration sublinguale chez l'enfant est parfois mal tolérée. Les comprimés, pour leur part, présentent également un risque d'aspiration.

À cause de ces préoccupations de sécurité, les techniques existantes sont limitées aux enfants âgés de six ans minimum. En raison de ces limitations, une commercialisation à grande échelle des efforts de désensibilisation chez les jeunes enfants s'est avérée impossible, même si les recherches médicales ont démontré qu'un traitement allergique précoce pendant la « fenêtre d'opportunité » représentait le meilleur traitement prophylactique et thérapeutique de la maladie.

Il est urgent de mettre au point un traitement sûr, efficace et pratique pour les patients souffrant d'allergies alimentaires

Pour toutes ces raisons, les patients souffrant d'allergies alimentaires, en particulier les jeunes enfants, les personnes en charge de leurs soins et leurs cliniciens ont longtemps cherché un traitement sûr, efficace et pratique. Il est aujourd'hui notoire que la désensibilisation constituerait une approche thérapeutique souhaitable dans la mesure où sa procédure serait pratique à appliquer, efficace et limiterait les effets indésirables graves. Il serait plus particulièrement souhaitable de mettre au point une approche thérapeutique qui puisse augmenter les effets thérapeutiques à long terme. À ce jour, aucune technique de ce type n'a été développée ni approuvée.

Une solution : Immunothérapie par voie épicutanée (Epicutaneous Immunotherapy, EPIT™) au moyen de la plateforme technologique Viaskin®

Au cours des dix dernières années, DBV Technologies a mis au point une plateforme technologique d'immunothérapie innovante qui offre les perspectives d'un effet thérapeutique durable par l'administration de composés biologiquement actifs, notamment des allergènes, via la peau saine. Cette plateforme technologique, appelée Viaskin®, se présente sous la forme d'un patch électrostatique qui délivre l'allergène par voie épicutanée, directement sur la peau. Dans l'épaisseur du stratum corneum, la couche la plus superficielle de la peau, des particules de protéine d'arachide sont absorbées par les cellules de Langhérans. Ces cellules présentatrices d'antigènes, migrent ensuite vers les ganglions drainants où elles activent la réponse immunitaire. Compte tenu de sa taille, la molécule d'arachide ne traverse pas librement la membrane basale de l'épiderme et n'atteint pas les tissus sous-cutanés. Cette nouvelle approche de l'immunothérapie porte le nom d'« immunothérapie épicutanée » (EPIT™, pour Epicutaneous Immunotherapy). L'EPIT™ possède les propriétés potentielles requises pour fournir tous les bénéfices attendus d'un traitement modificateur de la maladie dans le domaine des allergies en permettant d'éviter la survenue de réactions allergiques sévères ou potentiellement mortelles.

Viaskin®—La première immunothérapie par voie épicutanée

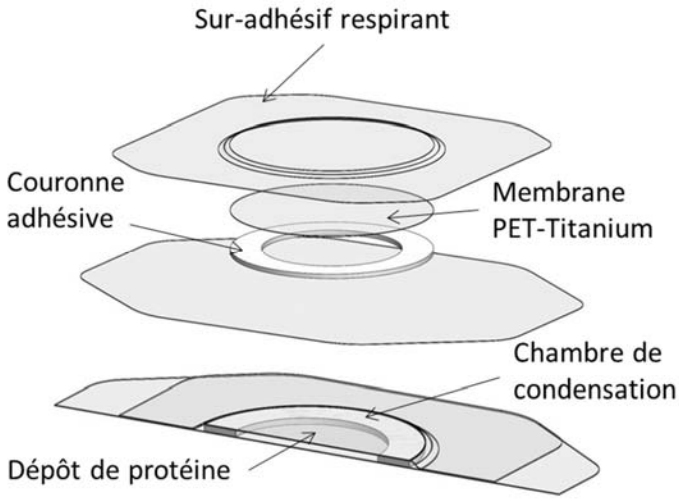
Trois caractéristiques importantes de la plateforme technologique Viaskin® contribuent à sa sécurité et à son efficacité:

- Le patch Viaskin® contient l'antigène sous forme sèche, ce qui lui permet la conservation optimale de ses propriétés chimiques.

- Le patch Viaskin® forme avec la peau une chambre de condensation. Ce phénomène augmente l'hydratation de la peau et solubilise l'antigène, ce qui lui permet de pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme. Ici, l'antigène est proche des cellules présentatrices de l'antigène les plus tolérogènes de l'organisme, les cellules de Langerhans.

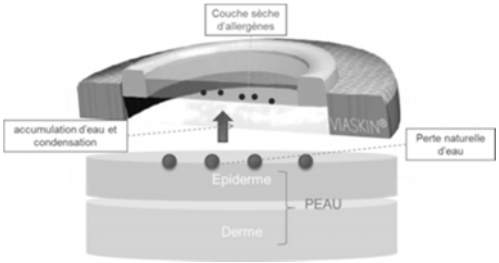
- Le patch Viaskin® délivre l'antigène directement aux cellules de Langerhans sans passer dans la circulation sanguine, ce qui permet d'éviter les réactions allergiques systémiques. Ce mécanisme d'action explique l'innocuité de Viaskin® observée dans de nombreux essais cliniques, menés sur plus de 400 patients.

Le schéma ci-dessous illustre les principaux composants du patch Viaskin® :



Les principaux éléments du mécanisme d'action du patch Viaskin® sont les suivants :

Le patch, au centre duquel se trouve une couche sèche d'allergène, est positionné sur la peau saine sans préparation préalable.



La chambre de condensation qui se forme entre la peau et le centre du patch permet l'hyperhydratation de la peau et l'accumulation d'eau.

L'accumulation d'eau solubilise l'allergène. Grâce à cette chambre de condensation, l'épiderme devient plus perméable et permet le passage de l'allergène dans l'épiderme.

Une fois dans l'épiderme, l'allergène est capturé par une population de cellules hautement spécialisées: les cellules de Langerhans. Ces cellules sont capables de capturer les protéines à la surface de la peau, de les traiter et d'en présenter les épitopes aux lymphocytes présents dans les ganglions lymphatiques.

Viaskin® – Cible les propriétés immunologiques uniques des cellules de Langerhans épicutanées

L'effet de Viaskin® sur le système immunitaire a fait l'objet de nombreuses analyses et publications scientifiques présentées dans les grandes revues médicales et des conférences sur l'allergologie. Ces études épigénétiques et portant sur le mécanisme d'action ont permis à DBV de caractériser le mécanisme d'action innovant du patch Viaskin®.

Son mécanisme d'action est unique et différencié du fait qu'il cible spécifiquement les cellules dendritiques de la peau, appelées cellules de Langerhans, qui capturent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques pour activer le système immunitaire sans passage de l'antigène dans la circulation sanguine. Après que l'antigène a été présenté aux cellules T dans le ganglion lymphatique, on observe une activation de certaines cellules T régulatrices qui modulent la réponse immunitaire en diminuant la réponse TH2 sans augmenter notablement la réponse TH1.

Il est communément admis que les cellules Th2 jouent un rôle dans les réponses allergiques parce qu'il est démontré que les allergies sont principalement une conséquence d'une réponse Th2. La production d'IgE, qui peut provoquer une inflammation et déclencher des réactions allergiques est provoquée par une réponse Th2 élevée. À l'inverse, une réponse immunitaire normale, ou non allergique, à un allergène se caractérise habituellement par une réponse Th1/Th2 équilibrée.

L'EPIT™ peut rééquilibrer la réaction immunitaire en diminuant ou en régulant négativement la réponse Th2 aux allergènes, en maintenant l'équilibre entre Th1 et Th2 et en stimulant ainsi la tolérance à long terme face aux futures expositions aux allergènes.

Viaskin®— des bénéfices cliniques convaincants

L'approche innovante de l'immunothérapie par voie épicutanée ouvre la possibilité d'offrir des bénéfices cliniques essentiels aux patients souffrant d'allergies sévères :

- ***L'approche épicutanée ciblant les cellules de Langerhans induit une réaction immunitaire au profil hautement tolérogène :*** En délivrant l'allergène immédiatement au niveau du ganglion lymphatique par le biais des cellules de Langerhans, l'EPIT™ active des Tregs spécifiques qui peuvent réguler négativement la réaction de type Th2. L'absence du passage des allergènes dans la circulation sanguine explique la sécurité et l'activité au niveau du ganglion lymphatique explique l'efficacité de l'EPIT™.

- ***Le patch Viaskin® rend possible une exposition continue à l'antigène, ce qui ouvre la possibilité de promouvoir une tolérance durable :*** Le patch Viaskin® contient la protéine allergène dans son état antigénique original, ce qui permet à la peau d'être exposée en continu à l'allergène au fil du temps. La Société pense que cela favorise un effet thérapeutique durable à long terme.

- ***Le profil de sécurité et la facilité d'utilisation de Viaskin® pourraient autoriser le traitement des allergies à un très jeune âge*** : Dans la mesure où la technologie Viaskin® est facile à utiliser et que son profil de sécurité est bien démontré, la Société estime qu'elle permettra de traiter tous les patients souffrant d'allergie sévère, y compris les très jeunes enfants, sans risque de réaction anaphylactique. De ce fait, elle pense que son approche permettra le traitement précoce de l'allergie chez les enfants pendant la « fenêtre d'opportunité », ce qui pourrait prévenir la progression de la maladie chez ces patients ou le développement de polyallergies.

La Société estime que la capacité de Viaskin® à induire des réponses immunologiques épicutanées peut également s'appliquer à d'autres domaines thérapeutiques, comme la vaccination et le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes.

Les produits candidats

Le principal produit candidat est le Viaskin® Peanut développé pour le traitement de l'allergie à l'arachide chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant. En septembre 2014, la Société a annoncé les principaux résultats de son étude VIPES, une étude clinique de phase IIb randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo sur Viaskin® Peanut. L'essai a atteint son critère primaire d'efficacité à la dose maximule explorée (Viaskin® Peanut 250µg), affichant un pourcentage de répondeurs au traitement comparé au placebo statistiquement significatif (p<0,01). Dans le domaine de la désensibilisation des personnes allergiques à l'arachide, l'étude VIPES est la plus vaste étude clinique jamais terminée. En juin 2013, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), a présenté des données provenant de son étude pilote ARACHILD portant sur Viaskin® Peanut. En juin 2012, la Société a présenté les données de preuve de concept provenant d'une étude clinique de phase Ib, multicentrique, menée en double aveugle, contrôlée contre placebo, randomisée, portant sur Viaskin® Peanut au congrès de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*).

Le second produit, Viaskin® Milk, est en cours de développement dans deux indications chez l'enfant (notamment le nourrisson) : l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) et l'œsophagite à éosinophiles (EoE) induite par le lait. Les données de preuve de concept d'un essai clinique pilote évaluant Viaskin® Milk ont été publiées en 2010 dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Au deuxième semestre 2014, l'étude MILES sera lancée, une étude clinique de phase I/II randomisée, multicentrique, en double aveugle contre placebo, portant sur l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Milk chez l'enfant présentant une APLV. Au premier semestre 2015, en partenariat avec DBV, l'hôpital pour enfants de Philadelphie (CHOP) prévoit de lancer une étude en double aveugle contre placebo, évaluant l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Milk dans des populations pédiatriques présentant une EoE induite par le lait.

Par ailleurs, DBV Technologies développe aussi, Viaskin® HDM, pour le traitement de l'allergie aux acariens. Les études précliniques de preuve de concept chez l'animal et pharmacologiques sont en cours, visant à obtenir une autorisation d'entrée en clinique (IND) pour ce produit dans le but de mettre en place un programme clinique si ces études s'avèrent concluantes.

Viaskin® Peanut

Contexte

L'allergie à l'arachide est l'une des allergies alimentaires les plus fréquentes, susceptible d'entraîner des réactions allergiques sévères, voire mortelles, notamment l'anaphylaxie. L'éviction stricte de l'arachide est essentielle, car même des traces peuvent provoquer des réactions allergiques sévères. D'après des études récentes, les allergies alimentaires, principalement l'allergie à l'arachide, sont responsables de 150 à 200 décès par an aux États-Unis et de plus de 200 000 consultations aux urgences. Bien que la plus sévère réaction allergique à l'arachide soit le choc anaphylactique, de nombreux patients souffrent également d'une mauvaise qualité de vie. L'allergie à l'arachide a des effets sur la qualité de vie et est souvent associée à des traumatismes psychologiques, notamment la crainte de manger, un comportement antisocial et l'anxiété.

Cette allergie semble être en progression et sa prévalence a augmenté ces dix dernières années. D'après un article publié dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, une enquête récente menée aux États-Unis a indiqué que les allergies à l'arachide et aux fruits à coque touchent environ 1 % de la population américaine, soit plus de 3 millions de personnes. Deux études récentes, menées aux États-Unis et au Royaume-Uni, démontrent que, chez l'enfant de moins de cinq ans, l'allergie à l'arachide a doublé en cinq ans. D'après une étude financée par l'organisation *Food Allergy Research & Education, Inc.* (FARE), le nombre d'enfants allergiques à l'arachide aux États-Unis a plus que triplé entre 1997 et 2008. Bien que certains patients se libèrent de leur allergie à l'arachide avec l'âge, des recherches indiquent que cette allergie disparaît chez seulement 20 % des patients environ au cours de leur vie.

Programme de développement de Viaskin® Peanut

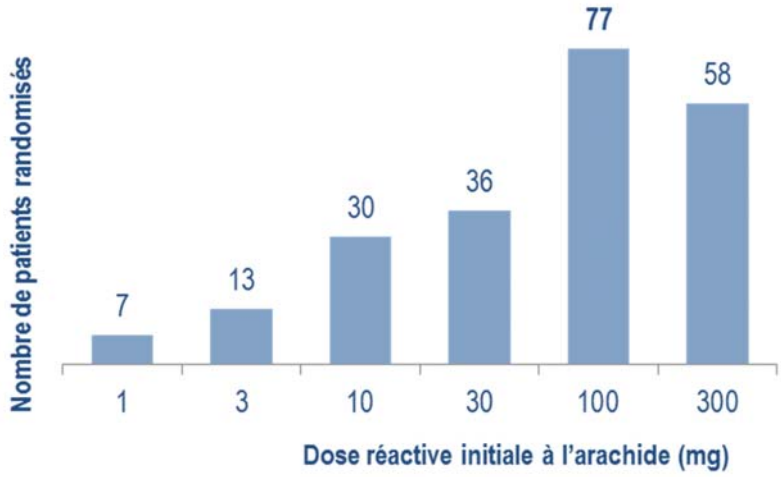
Études cliniques de phase IIb – VIPES et VIPES OLFUS

VIPES (Viaskin® Peanut's Efficacy and Safety)

En août 2012, DBV Technologies a lancé l'étude VIPES, une étude clinique de phase IIb multicentrique, en double aveugle contre placebo, portant sur Viaskin® Peanut. Elle a été menée chez 221 patients allergiques à l'arachide ayant des antécédents bien documentés de réactions systémiques après ingestion d'arachides. Ces patients ont effectué leur dernière visite de test de provocation orale après douze mois de traitement.

L'étude VIPES était une étude clinique multicentrique menée dans 22 centres en Amérique du Nord et en Europe. Au cours de l'étude, 221 patients allergiques à l'arachide ont été randomisés dans quatre bras de traitement (55 patients par bras de traitement) afin d'évaluer trois doses de Viaskin® Peanut, à savoir 50 µg, 100 µg et 250 µg de protéine d'arachide, par rapport à un placebo. L'étude était divisée de manière prospective en deux strates distinctes, avec 113 enfants (de 6 à 11 ans) d'une part, et 73 adolescents (de 12 à 17 ans) et 35 adultes (de 18 à 55 ans) d'autre part. Chaque patient a réalisé deux tests de provocation orale en double aveugle contre placebo, ou DBPCFCs: un au moment de la visite d'inclusion dans l'étude et un autre 12 mois après l'instauration du traitement. Le test est arrêté dès que le sujet présente un symptôme objectif, ce qui permet d'établir un niveau de tolérance à la protéine d'arachide. Les patients de l'étude VIPES ont reçu un patch Viaskin® Peanut, chaque jour, pendant une période de traitement de 12 mois. Chaque patch était appliqué pendant 24 heures, soit sur le bras chez les adultes (âge : 18 à 55 ans) et les adolescents (âge : 12 à 17 ans), soit sur le dos chez les enfants (âge : 6 à 11 ans).

Les niveaux de tolérance initiaux à l'arachide ont été établis en mesurant la dose de protéine d'arachide à laquelle chaque patient commençait à présenter des symptômes objectifs d'allergie, correspondant ainsi à la dose réactive initiale. La dose réactive initiale médiane dans VIPES était de 100mg. La distribution des doses initiales médianes des patients est présentée dans le graphique ci-dessous :



Le principal critère d'évaluation est le pourcentage de répondeurs au traitement comparé au placebo. Un patient 'répondeur' dans l'étude est un patient qui réagit soit à une dose égale ou supérieure à 1000 mg de protéines d'arachide lors du test de provocation orale en double aveugle contre placebo soit à une dose au moins dix fois supérieure à la dose réactive initiale, après 12 mois de traitement. Parmi les critères secondaires d'efficacité, la dose cumulée réactive (DCR) est utilisée pour établir la quantité totale de protéines d'arachide à laquelle un patient commence à réagir après 12 mois de traitement. Les marqueurs immunologiques ont aussi été mesurés comme autre critère secondaire d'efficacité, à l'initiation du traitement, puis à 3, 6 et 12 mois afin de caractériser les modifications immunologiques. En termes de consommation d'arachide et de modifications immunologiques, un effet dose cohérent a été observé.

L'investigateur coordinateur principal pour l'étude VIPES en Amérique du Nord est le Docteur Hugh Sampson, M.D., Chef de la Division Allergie & Immunologie dans le Département de Pédiatrie, Directeur du Jaffe Food Allergy Institute, et Doyen des sciences biomédicales translationnelles au centre médical Mount Sinaï de New York, États-Unis. Le Dr. Sampson est également membre du Conseil scientifique de la Société et Investigateur principal de l'étude clinique CoFAR6 (Consortium of Food Allergy Research, Consortium de la recherche sur les allergies alimentaires), financée par le National Institute of Health (NIH), qui porte sur Viaskin® Peanut.

L'investigateur coordinateur principal pour l'étude VIPES en Europe est le Professeur Christophe Dupont, chef du service de Pédiatrie-Gastroentérologie de l'hôpital Necker (AP-HP). Il est membre de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique et du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Le docteur Dupont est aussi président du Conseil scientifique de la Société.

Principaux résultats annoncés en septembre 2014

En septembre 2014, la société a annoncé les premiers résultats de l'étude VIPES. Le critère primaire d'efficacité de l'étude est atteint à la plus forte dose évaluée (Viaskin Peanut 250 µg). En effet, l'élévation du taux des patients répondeurs est significativement plus grande dans le groupe traité avec Viaskin Peanut 250 µg par rapport au groupe traité par placebo (p=0,0108) après 12 mois de traitement. Sur le plan biologique, les changements immunologiques sont également statistiquement significatifs dans le groupe Viaskin Peanut 250 µg alors qu'aucun changement notable n'a été reporté dans le groupe placebo. L'innocuité est confirmée pour l'ensemble des groupes actifs, puisqu'aucun évènement indésirable sérieux lié au traitement n'a été reporté. D'autre part, l'observance du traitement quotidien par les patients est excellente (supérieure à 97%). Le taux de sortie prématurée de l'étude est de 6,4%, inférieur aux 15% anticipés. L'étude VIPES est la plus large étude jamais réalisée dans la désensibilisation à l'arachide et les résultats complets d'efficacité et d'innocuité seront présentés lors de futurs congrès scientifiques.

L'observance du traitement quotidien par les patients s'est établie à 97%. L'innocuité est confirmée pour l'ensemble des groupes actifs, puisqu'aucun évènement indésirable sérieux ni aucune utilisation d'épinéphrine liés au traitement n'ont été reportés. Trois comités indépendants d'évaluation (Data Safety Monitoring Board, ou DSMB) ont conclu que VIPES ne présentait aucun problème de tolérance. Dans l'étude, 20 évènements indésirables sérieux, ou EIS, ont été reportés, mais aucun n'était lié au produit. Sur ces 20 évènements indésirables sérieux, ou EIS, dans survenus dans VIPES, 16 étaient des anaphylaxies au cours du test de provocation orale ; 2 étaient des anaphylaxies modérées survenues après ingestion accidentelle d'aliments contenant de l'arachide en dehors du site investigateur ; un était un cas de détresse respiratoire ; et un dernier était un cas psychiatrique. Le taux de sortie prématurée de l'étude s'est établi à 6,4%, soit 14 patients, bien en-dessous des 15% anticipés initialement. 2 des 14 sorties prématurées étaient liées au produit, en raison de dermatites, une était due à un asthme incontrôlé non lié au traitement, et les 11 sorties prématurées restantes étaient liées à une mauvaise observance, arrêt du suivi, ou retrait du consentement. Enfin, des réactions cutanées locales, principalement légères à modérées, ont été observées dans la majorité des groupes actifs.

Un total de 56 patients a été randomisé dans le groupe Viaskin Peanut dosé à 250 µg. Dans ce groupe, 50% des patients a répondu au traitement comparativement à 25% dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative (p=0,0108).

- En particulier, 53,6% des enfants a répondu au traitement contre 19.4% dans le groupe placebo (p=0,008). La quantité d'arachide consommée par les enfants après un an de traitement est également significativement augmentée. L'analyse statistique multifactorielle de moyenne des moindres carrés ou 'LS mean', rendant compte de la quantité totale d'allergène consommée par le patient corrigée des effets liées aux pays, traitement, niveau de réactivité initiale montre que la dose réactive cumulée a significativement augmenté en moyenne de 390,4 mg (p<0,001) dans le groupe Viaskin 250 µg versus placebo. La réponse sérologique a également démontré un effet thérapeutique. En effet, chez les enfants traités, le taux d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques à l'arachide a augmenté au cours des six premiers mois avant de décroître vers le niveau initial à

douze mois, tandis que le taux d'immunoglobulines G4 (IgG4) spécifiques à l'arachide a augmenté de plus de 19 fois au cours des 12 mois de traitement. L'évolution de ces deux biomarqueurs suggère la puissance du traitement. (voir Schémas 2 et 3 ci-dessous)

Chacun des deux biomarqueurs suggère un puissant effet de désensibilisation.

- Une tendance positive a été montrée chez les adolescents, avec un taux de réponse au traitement égal à 38,9% dans le bras actif contre 22,2% dans le groupe placebo correspondant. Une amélioration statistiquement significative de la quantité de protéines d'arachide consommée (moyenne des moindres carrés) a été observé avec l'augmentation de la dose cumulée réactive (DCR) de 276,0 mg dans le groupe traité par Viaskin 250µg versus placebo (p=0,046). Une augmentation des IgG4 d'un facteur 3,3 sur 12 mois est observée, indiquant le début d'un processus de désensibilisation réussi. A ce stade, les résultats obtenus dans le groupe des adultes ne sont pas concluants, en raison d'un échantillon de petite taille et d'un effet placebo élevé. (voir Schéma 1 ci-dessous)

Le tableau ci-dessous résume les résultats majeurs de l'étude VIPES pour le bras traité avec Viaskin® 250µg versus placebo :

Schéma 1 : Résumé des données clés de VIPES avec Viaskin® 250 µg

	Viaskin 250 µg	**Placebo**	*Valeur p*
Total des patients			
Nombre de patients	56	56	
Taux de réponse (%)	**50,0**	**25,0**	***0,0108***
Moyenne des moindres carrés de l'augmentation de la DCR (mg)	548,5	162,5	*<0,001*
Augmentation moyenne de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	979,2	269,5	
Augmentation médiane de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	385,0	0,0	
Facteur d'augmentation des IgG4* (x)	12,0	1,3	
Enfants			
Nombre de patients	28	31	
Taux de réponse (%)	53,6	19,4	*0,008*
Moyenne des moindres carrés de l'augmentation de la DCR (mg)	476,6	86,2	*<0,001*
Augmentation moyenne de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	1121,0	60,8	
Augmentation médiane de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	400,0	0,0	
Facteur d'augmentation des IgG4* (x)	19,1	1,1	
Adolescents			
Nombre de patients	18	18	
Taux de réponse (%)	38,9	22,2	*n.s.*
Moyenne des moindres carrés de l'augmentation de la DCR (mg)	456,9	180,9	*0,047*
Augmentation moyenne de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	825,4	298,1	
Augmentation médiane de la DCR par rapport à la valeur de base (mg)	300,0	0,0	
Facteur d'augmentation des IgG4* (x)	3,3	1,7	

Lors de la réunion précédant la levée d'aveugle ('blind review meeting'), il a été décidé que, pour les patients ayant consommé la dose maximale de 2000 mg de protéine d'arachide à M12 sans éprouver de réactions objectives pendant le test de provocation orale en double aveugle et contrôlé versus placebo, la convention serait d'affecter la dose de provocation de 3000 mg de protéines d'arachide. Par conséquent, pour le calcul, la dose maximale réactive de ces patients a été ajustée à 3000 mg d'arachide à la place de 2000 mg.
** moyenne de l'augmentation à 12 mois*

Schéma 2
Modifications sérologiques chez les enfants traités avec Viaskin® 250µg

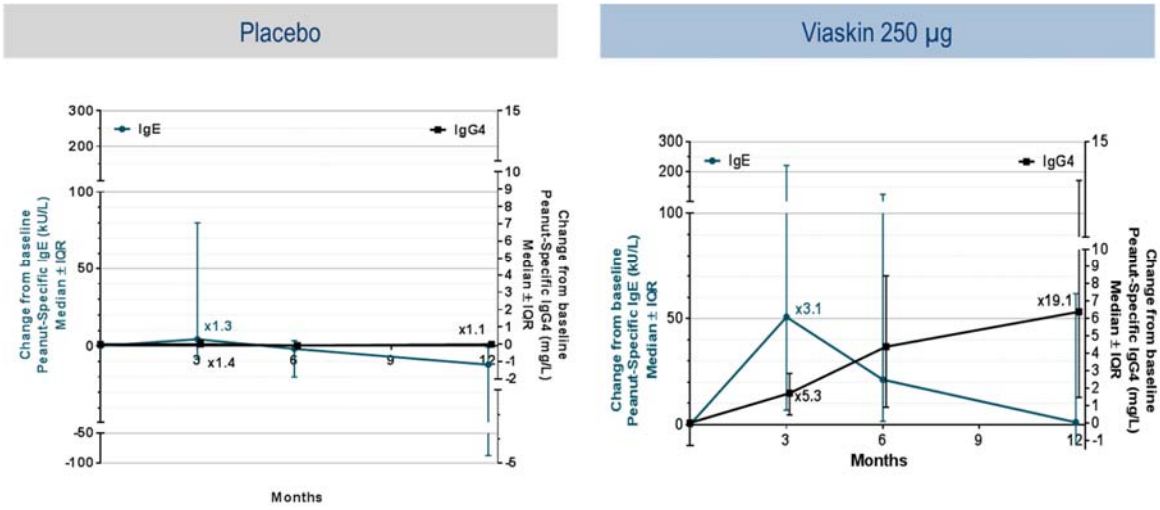
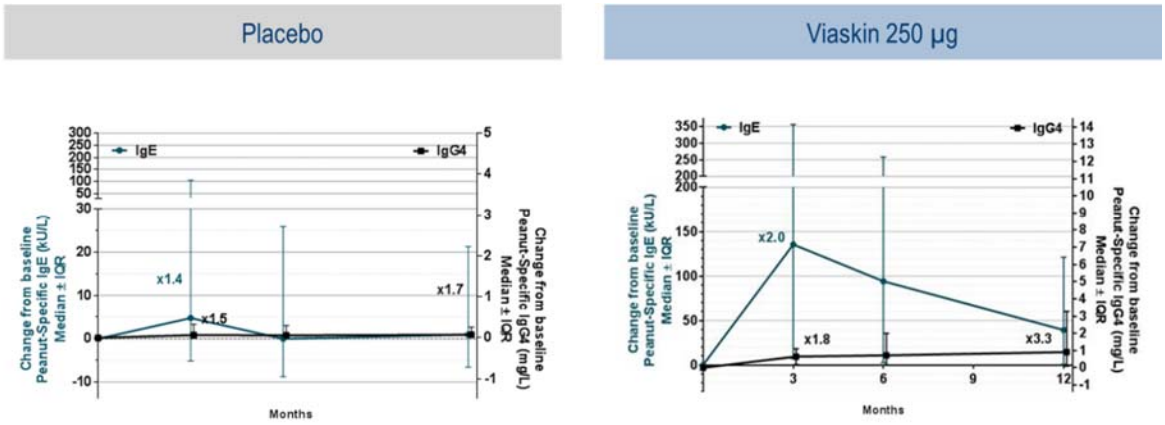


Schéma 3
Modifications sérologiques chez les adolescents traités avec Viaskin® 250µg



VIPES OLFUS (Open-Label Follow-Up Study [Étude de suivi en ouvert])

En septembre 2013, DBV Technologies a lancé une étude ouverte de suivi de phase IIb, appelée VIPES OLFUS (Open-Label Follow-Up Study), destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Viaskin® Peanut chez les patients souffrant d'allergie à l'arachide. L'étude VIPES OLFUS est une étude d'extension pour les patients ayant terminé les 12 mois de l'essai clinique VIPES, menée en double aveugle et contrôlée contre placebo, au cours de laquelle tous les patients seront traités avec une dose de 250 µg de Viaskin® Peanut. VIPES OLFUS inclut 170 patients répartis dans 21 centres en Amérique du Nord et en Europe, ce qui représente 82 % des patients ayant terminé les 12 mois de traitement de l'étude VIPES.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance dans le temps induite par Viaskin® Peanut, sur une durée pouvant aller jusqu'à 36 mois d'immunothérapie épicutanée chez des patients allergiques à l'arachide.

Etude clinique de phase Ib

En juillet 2010, la Société a initié sa première étude clinique portant sur Viaskin® Peanut aux États-Unis, qui était une étude clinique de Phase Ib visant à évaluer la sécurité et la tolérance de l'administration épicutanée répétée de Viaskin® Peanut chez des patients allergiques à l'arachide. Dans l'étude clinique conduite dans cinq des principaux centres cliniques aux États-Unis, 100 patients allergiques à l'arachide (d'abord des adultes, puis des adolescents et ensuite des enfants), dont 70 souffraient d'allergie non sévère et 30 d'allergie sévère, ont été randomisés et traités pendant deux semaines avec des doses de Viaskin® Peanut allant de 20 µg à 500 µg, ou un placebo. Les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère ne pouvaient être inclus dans l'étude qu'après une évaluation de la sécurité de Viaskin® Peanut chez les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique non sévère. Le principal critère d'évaluation de cette étude clinique était l'innocuité, mesurée notamment par l'occurrence d'événements indésirables.

Dans la population générale, indépendamment du plan d'administration, la dose maximum bien tolérée de Viaskin® Peanut a été de 500 µg chez l'adulte et de 250 µg chez l'enfant.

Il est important de noter qu'un excellent taux d'observance du traitement (> 96 %) a été observé, et que les résultats intermédiaires suggéraient une sécurité d'emploi satisfaisante de Viaskin® Peanut chez les patients allergiques à l'arachide. Le rapport intermédiaire de cet essai clinique de phase Ib a été communiqué à la FDA le 15 décembre 2011, et la Société a communiqué les résultats complets de cet essai clinique lors du congrès de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI*) en juin 2012.

Études universitaires

L'absence de traitement curatif et de traitement approuvé des allergies alimentaires a encouragé les chercheurs et les médecins à conduire plusieurs études observationnelles ainsi que des études sur les mécanismes d'action pour accroître leur compréhension de ces maladies. Aux États-Unis, par exemple, le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* du *United States National Institutes of Health (NIH)* a considérablement augmenté son soutien à la recherche sur les allergies alimentaires depuis 2003, notamment par la création du *Consortium for Food Allergy Research*, ou *CoFAR*, en 2005.

Dans ce cadre, DBV a été approchée par divers établissements universitaires et de recherche intéressés par l'exploration du mécanisme d'action de Viaskin® et de l'EPIT™ et leur impact sur les patients. Plus particulièrement, aussi bien l'AP-HP en France que le CoFAR aux États-Unis ont lancé des essais cliniques pour évaluer l'efficacité de Viaskin® Peanut : ARACHILD et CoFAR 6, respectivement. DBV Technologies n'a pas été le promoteur de ces essais mais a fourni et continuera à fournir les doses de Viaskin® Peanut nécessaires pour terminer ces deux essais.

ARACHILD

L'étude ARACHILD est une étude pilote conduite en France par l'AP-HP. Il s'agit d'une étude avec test de provocation orale, en double aveugle contre placebo, visant à étudier l'efficacité et l'innocuité de Viaskin® Peanut chez des patients allergiques à l'arachide, recrutés dans six centres. Dans le cadre de l'étude, 54 patients (35 enfants de 5 à 11 ans et 19 adolescents de 12 à 18 ans) ont été randomisés dans deux bras de traitement pour évaluer une dose unique de Viaskin® Peanut, à savoir 100 µg de protéine d'arachide, par rapport à un placebo. Sans lever l'aveugle, les patients du bras placebo ont été transférés dans le bras traité au bout de six mois. Chaque patient a réalisé un test de provocation orale en double aveugle contre placebo à 6, 12 et 18 mois. Après la période de traitement en double aveugle initiale de six mois, tous les patients ont basculé dans une période de suivi en ouvert de 30 mois. Le critère d'efficacité principal (*primary endpoint*) de cette étude était défini comme la proportion de patients ayant atteint une augmentation de la dose réactogène initiale d'un facteur 10 au moins ou une dose cumulée réactogène (CRD) > 1 000 mg de protéine d'arachide (environ 4 arachides). Le second critère d'efficacité (*secondary endpoint*) incluait des changements immunologiques significatifs.

En juin 2013, l'AP-HP a publié les résultats de la phase initiale de six mois de l'étude, en double aveugle et contrôlée contre placebo, et des douze premiers mois de la phase de suivi en ouvert. Dans le groupe ayant reçu Viaskin® Peanut (28 patients), les données à 6, 12 et 18 mois ont mis en évidence respectivement 7,4 %, 20 % et 40 % de patients consommant au moins dix fois plus de protéine d'arachide qu'en début d'étude (contre 7,7 % dans le bras placebo avant la transition vers Viaskin® Peanut au 6e mois, puis respectivement 13 % et 19 % après cette transition). Les tendances nettes d'une sous-analyse spécifique concernant 19 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont montré que, malgré une réponse sérologique IgE positive, aucun adolescent ne pouvait être considéré comme répondant au traitement à 6, 12 et 18 mois. Dans une analyse portant sur 35 enfants (âgés de 5 à 11 ans), une réponse sérologique IgE positive, mais également une réponse immunologique caractéristique de l'acquisition de la tolérance, mettant en évidence un nombre continu et progressif de répondeurs au traitement ont été observées. Dans le sous-groupe d'enfants, les données à 6, 12 et 18 mois ont mis en évidence respectivement 12,5 %, 33,3 % et 66,7 % de patients consommant au moins dix fois plus de protéine d'arachide qu'en début d'étude (contre 10,5 % dans le bras placebo avant la transition vers Viaskin® Peanut au 6e mois, puis respectivement 16,7 % et 23,5 % après cette transition). Viaskin® Peanut a également montré d'importants changements immunologiques (*secondary endpoint*) dans la population générale, avec des résultats clairs chez les enfants. Chez les enfants traités, les IgE spécifiques à l'arachide ont plus que doublé après 6 mois, avant de diminuer et de revenir vers leur niveau initial à 18 mois, alors que les IgG4 spécifiques à l'arachide (immunoglobuline G4) ont augmenté de plus d'un facteur 8 après 18 mois de traitement.

Des analyses supplémentaires de ces données suggèrent également une relation linéaire entre la surface corporelle et le taux de réponse, ainsi que la survenue d'une réponse. Cette analyse soutient la thèse selon laquelle la dose de 100 µg de Viaskin® Peanut utilisée dans l'étude Arachild était potentiellement trop faible pour produire un résultat clinique significatif chez des patients ayant une surface corporelle supérieure. En outre, ces données suggèrent que le taux d'anticorps IGg4 pourrait être un bon facteur prédictif de la future réponse du patient.

CoFAR6 (Consortium for Food Allergy Research 6)

En octobre 2013, le Consortium for Food Allergy Research (CoFAR) a lancé une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle contre placebo, visant à évaluer Viaskin® Peanut chez l'enfant et l'adulte allergiques à l'arachide. Cette étude est sponsorisée et financée par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), un institut appartenant aux National Institutes of Health américains (NIH), et coordonnée par le professeur Hugh Sampson à New York. Elle est conduite dans cinq hôpitaux aux États-Unis et inclut 75 patients, adultes et enfants. Le recrutement de patients dans l'étude CoFAR6 a pris fin en juillet 2014. Les patients ont été randomisés pour recevoir deux doses de Viaskin® Peanut (100 µg et 250 µg) ou le placebo et réaliseront un test de provocation orale à la protéine d'arachide au bout d'un an. Cette étude, d'une durée prévue de quatre ans, permettra notamment d'analyser les effets de la désensibilisation à l'arachide des patients par Viaskin® Peanut sur une période initiale de 12 mois.

Études précliniques

Avant de commencer ses études cliniques portant sur Viaskin® Peanut, la Société a terminé une série d'études précliniques de preuve de concept et de toxicologie. Elles comprenaient des études *in vitro* portant sur la pharmacocinétique/l'absorption, des études *in vivo* portant sur la pharmacologie dans un modèle murin d'allergie à l'arachide, et des études de toxicologie, ainsi que des études de biocompatibilité conformes à la norme ISO 10993 pour le composant du dispositif.

Viaskin® Milk

Contexte

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) est la première allergie développée au cours de la petite enfance. L'APLV passe souvent inaperçue et n'est pas diagnostiquée alors qu'elle peut se révéler une cause importante de détresse du nourrisson. Les symptômes peuvent comprendre des troubles gastro-intestinaux, notamment des vomissements et une diarrhée, une éruption cutanée, un angio-œdème (gonflement rapide de la peau) et une anaphylaxie. La seule option disponible pour la prise en charge de l'APLV est l'éviction du lait de vache, qui peut entraîner un déséquilibre nutritionnel, un retard staturo-pondéral et une mauvaise qualité de vie.

De plus, le lait représente la principale cause de l'œsophagite à éosinophiles (EoE) chez deux tiers des enfants. L'œsophagite à éosinophiles est une maladie débilitante impliquant une anomalie de la fonction de l'œsophage, due à une infiltration massive et anormale de granulocytes éosinophiles dans l'œsophage et le tractus digestif supérieur, avec une inflammation de l'œsophage.

L'APLV est l'allergie alimentaire la plus fréquente chez le nourrisson et le jeune enfant et affecte de 2 à 3 % de la population générale. Dans environ 80 % des cas, l'allergie aux protéines du lait de vache disparaît après l'âge de 16 ans. Toutefois, d'après un groupe d'experts commissionné par l'AAAAI, environ 35 % des enfants présentant une APLV sévère développent par la suite d'autres allergies alimentaires ou maladies respiratoires allergiques, telles que l'asthme.

Programme de développement de Viaskin® Milk

MILES (Milk Delivered Epicutaneously Study)

Au deuxième semestre 2014, DBV Technologies prévoit de lancer l'étude MILES, une étude clinique de phase I/II randomisée, multicentrique, en double aveugle contre placebo, portant sur l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Milk chez l'enfant (âgé de 2 à 17 ans) présentant une APLV IgE-médiée. Cette étude sera menée dans des centres cliniques sélectionnés aux États-Unis et au Canada, notamment des centres appartenant au CoFAR. Jusqu'à 150 patients (18 patients pendant la partie A et 132 patients pendant la partie B) seront randomisés pour recevoir le traitement dans 10 à 14 centres environ. Les patients éligibles présentant une APLV IgE-médiée confirmée réaliseront un premier test de provocation orale lors de la sélection, avec des doses croissantes de protéines de lait de vache. Les patients présentant des signes ou symptômes objectifs à une dose déclenchante de protéines de lait de vache 300 mg (environ 9,4 ml de lait de vache) seront randomisés dans le cadre de l'étude.

La partie A de l'étude MILES, équivalant à la phase I, évaluera l'innocuité d'applications quotidiennes répétées de trois doses croissantes de Viaskin® Milk (150 µg, 300 µg et 500 µg de protéines de lait de vache) par rapport à un placebo, pendant trois semaines. La partie B, équivalant à la phase II, est conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de Viaskin® Milk sélectionnées (telles que déterminées pendant la partie A), après examen des données d'innocuité. Après le 12e mois, tous les patients des parties A et B poursuivront le traitement par Viaskin® Milk, en ouvert, pendant 12 mois supplémentaires, à la dose maximale déterminée comme étant sans danger sur la base des données d'innocuité de la partie A. Le critère d'efficacité principal sera le pourcentage de patients répondant au traitement après 12 mois, définis comme les patients remplissant au moins l'un des critères suivants : augmentation d'un facteur d'au moins 10 fois la dose cumulée réactive (CRD) de protéines de lait de vache au test de provocation alimentaire du 12e mois, par rapport à la valeur à l'inclusion, et atteignant au moins 144 mg de protéines de lait de vache (environ 4,5 ml de lait) ou une CRD de protéines de lait de vache supérieure ou égale à 1 444 mg (environ 45 ml de lait) au test de provocation orale du 12e mois. Les critères d'efficacité secondaires incluent, entre autres, le pourcentage de patients répondant au traitement au 24e mois, la CRD moyenne et médiane des protéines de lait de vache aux 12e et 24e mois et leur variation par rapport à l'inclusion, l'évolution, par rapport à l'inclusion, de la sévérité des

symptômes déclenchés pendant le test de provocation orale aux 12e et 24e mois et l'évolution, par rapport à l'inclusion, des évaluations de la qualité de vie aux 12e et 24e mois.

Etude clinique pilote

En 2005, DBV Technologies avait réalisé une étude pilote en double aveugle contre placebo portant sur Viaskin® Milk, en partenariat avec l'AP-HP, chez des patients allergiques aux protéines de lait de vache. Dans le cadre de cette étude clinique, des enfants (de 3 mois à 15 ans) présentant des taux élevés d'IgE spécifiques et incapables de consommer plus de 10 ml de lait de vache ont été recrutés.

En 2010, les résultats définitifs de cette étude ont été publiés dans *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Dans le cadre de l'étude, à la fin d'un traitement d'une durée de trois mois, la dose cumulée tolérée moyenne était multipliée par 12 dans le groupe ayant reçu la substance active, contre 8 % dans le groupe sous placebo.

Au début de l'étude clinique, sur les 19 patients inclus, certains ne toléraient pas l'équivalent d'une goutte de lait sans présenter des réactions sévères. Toutefois, après trois ou six mois de traitement, près de la moitié du groupe traité par Viaskin® Milk était capable d'ingérer de grandes quantités de lait. En revanche, aucun des patients ayant reçu un placebo (patch sans substance active) pendant les trois premiers mois n'a présenté d'amélioration significative. Ces patients ne répondant pas au traitement ont ensuite été traités par Viaskin® Milk ; au bout de trois ou six mois de traitement, la tolérance au lait s'était améliorée chez 80 % d'entre eux. Aucun effet indésirable grave ou inattendu n'est survenu au cours de cette étude et aucun retrait prématuré de l'étude clinique n'a été observé. Bien que des études plus vastes soient nécessaires pour confirmer l'efficacité du traitement d'un point de vue statistique, les résultats de l'étude clinique pilote fournissent une preuve de concept de l'immunothérapie spécifique par voie épicutanée.

En outre, au premier semestre 2015, en partenariat avec DBV Technologies, le CHOP prévoit de déposer une demande d'IND (Investigational New Drug Application) pour SMILEE, une étude randomisée, en double aveugle contre placebo, portant sur l'innocuité et l'efficacité de Viaskin® Milk dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles induite par le lait chez l'enfant. Sous réserve de l'approbation du Comité d'éthique et de la FDA, l'étude SMILEE devrait être menée comme suit : 20 patients, âgés de 4 à 17 ans, seront randomisés dans un bras traité par Viaskin® Milk ou dans un bras traité par placebo. Le traitement débutera à la randomisation, lors de laquelle les patients seront soumis à un régime d'éviction du lait. Après neuf mois de traitement, les patients seront réexposés au lait pendant deux mois maximum ; à ce stade, des biopsies seront pratiquées pour évaluer l'atteinte des critères d'évaluation principaux.

DBV Technologies apportera une aide sous forme financière et matérielle pour la réalisation de l'étude clinique. Cette étude sera réalisée par le CHOP et supervisée par le Dr. Jonathan Spergel.

Études précliniques

Avant de commencer son essai clinique sur Viaskin® Milk, la Société a terminé une série d'études précliniques de preuve de concept et de toxicologie. Elles comprennent des études de pharmacologie *in vitro* dans un modèle murin d'allergies, des études de sécurité générale dans un modèle animal sensibilisé au lait, des études génétiques et d'autres études de toxicologie avec l'extrait de protéines de lait, ainsi que des études de tolérance locale et des études de biocompatibilité des composants du dispositif.

Viaskin® HDM

Contexte

L'allergie aux acariens (HDM) est l'allergie respiratoire la plus fréquente chez l'enfant. Des études récentes indiquent que le traitement à un stade précoce de la vie des allergies respiratoires, telles que l'allergie aux

acariens, pourrait prévenir les complications respiratoires, telles que l'asthme, la bronchite asthmatiforme et la rhinite allergique. D'après un article publié dans la revue officielle de l'American Academy of Pediatrics, l'âge auquel le traitement est instauré est primordial, car plus de 80 % des cas d'asthme persistant débutent avant l'âge de six ans.

Malgré les données qui démontrent que la désensibilisation précoce des allergies respiratoires prévient l'apparition de nombreuses complications respiratoires, notamment l'asthme, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de l'immunothérapie chez le très jeune enfant, en raison du risque d'anaphylaxie.

Programme de développement de Viaskin® HDM

DBV Technologies développe Viaskin® HDM, afin de réduire les manifestations cliniques de l'allergie aux acariens. Ce programme de développement est également appelé « projet ImmunaVia ». Des études suggèrent que le traitement de l'allergie aux acariens chez le jeune enfant peut influencer de façon significative la prévention de l'apparition et le développement de l'asthme allergique.

DBV Technologies mène actuellement des études précliniques de preuve de concept chez l'animal et pharmacologique, visant à obtenir une autorisation afin de lancer le programme clinique si ces études s'avèrent concluantes. À ce jour, ces efforts de développement ont été financés par le programme Innovation Stratégique Industrielle (ISI), un programme de subventions de Bpifrance (Banque Publique d'Investissement), visant à soutenir l'innovation en France.

Autres applications potentielles de la technologie Viaskin®

Etant donné les nombreuses possibilités d'application de sa plateforme technologique, son savoir-faire et sa compréhension approfondie de l'EPIT™, DBV développe d'autres produits prometteurs dans le domaine des besoins médicaux non encore couverts en immunothérapie. À ce jour, DBV a déjà signé plusieurs contrats de collaboration pour augmenter le nombre des indications visées par sa plateforme technologique Viaskin®. Ces contrats de collaboration sont en phase de preuve de concept précoce et la Société ne prévoit pas de fournir des mises à jour régulières de ces programmes avant de décider, le cas échéant, d'en faire évoluer un de manière significative. Ces contrats de collaboration comprennent les collaborations suivantes :

- Avec l'Université de Genève et Bionet Asia, DBV développe un vaccin de rappel contre la coqueluche, pour lequel il est prévu qu'un premier essai clinique débute au cours des 12 prochains mois.

- Avec l'École de médecine Icahn de Mount Sinaï, DBV explore l'efficacité et le mécanisme de la tolérance épicutanée utilisant sa technologie Viaskin® pour le traitement de la maladie de Crohn.

- Avec l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), organisme français, DBV développe une nouvelle stratégie en matière de vaccin pour lutter contre le virus respiratoire syncytial (Respiratory Syncytial Virus, RSV) chez les nourrissons. Ce projet vise à offrir une preuve de concept préclinique pour un vaccin pédiatrique innovant, sûr et efficace contre le RSV. Ce projet est financé par l'Agence nationale de la recherche (ANR), un organisme français.

- Avec l'Institut national de la Santé et de la recherche médicale (INSERM), DBV développe une stratégie thérapeutique innovante de lutte contre l'hémophilie A avec des inhibiteurs.
- Avec Stallergènes S.A., DBV a signé un contrat de recherche et de développement pour mettre au point un nouveau traitement de l'allergie au pollen de bouleau.

De plus, la Société continue à explorer d'autres mécanismes cellulaires modulés par l'EPIT™ et notamment les biomarqueurs, en collaboration avec l'Hôpital Mount Sinaï aux États-Unis, le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) et le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) en France. La

Société estime qu'avec de meilleures connaissances concernant l'évolution des biomarqueurs immunologiques et la modulation épigénétique, il sera possible de connaître le niveau de la réponse des patients plus précocement au cours du traitement, assurer le suivi et mesurer la tolérance résiduelle une fois le traitement terminé.

Une première expérience de commercialisation : Diallertest® Milk — Test par patch prêt à l'emploi pour la détection de l'allergie aux protéines du lait de vache chez les jeunes enfants

En 2004, DBV Technologies a introduit sur le marché français, Diallertest® Milk, le premier test par patch prêt à l'emploi pour la détection de l'allergie aux protéines du lait de vache chez les jeunes enfants. Diallertest® Lait est vendu exclusivement en France par le biais d'un partenaire de distribution. Jusqu'à présent, les ventes de Diallertest® Milk ont été limitées, totalisant environ 25 000 kits par an en moyenne sur les trois dernières années. La Société ne s'attend pas à ce que les revenus de ce produit aient un impact significatif sur ses activités et sa situation financière à l'avenir.

En juin 2009, la Société a reçu un courrier de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé l'informant de son avis que, Diallertest® Milk, bien que précédemment mis sur le marché en tant que dispositif médical en France, satisfaisait aux critères d'un médicament et ainsi demanderait la réalisation d'une étude clinique de phase III d'autorisation de mise sur le marché conformément à la réglementation d'application en France dans le cadre de la mise sur le marché des médicaments. Toutefois, à la lumière du profil de sécurité et de la perception d'utilité clinique de ce produit, l'agence n'a pas exigé que la Société arrête la mise sur le marché et la vente de Diallertest® Milk et lui a, au contraire, fait savoir qu'elle reverrait avec elle l'avancement de la réalisation d'une étude clinique de Phase III à une date ultérieure. À la date de publication de ce document, la Société n'a pas encore lancé cette étude clinique de Phase III étant donné qu'elle continue à évaluer la justification commerciale de cette étude. DBV évalue aussi de possibles partenariats pour la mise sur le marché et/ou la distribution potentielles pour commercialiser ce produit en Europe.

La Société ne peut pas garantir que les autorités réglementaires françaises continueront à l'autoriser à mettre sur le marché et à vendre Diallertest® Milk avant la fin d'une étude clinique de Phase III sur ce produit. Elle peut aussi choisir d'arrêter la mise sur le marché et la vente de ce produit par elle-même. Voir « Facteurs de risque — *Risque lié au statut du Diallertest® Milk* et *La Société est dépendante d'un distributeur exclusif pour la commercialisation de son produit diagnostic Diallertest® Milk* » au paragraphe 4 du Document de Référence.

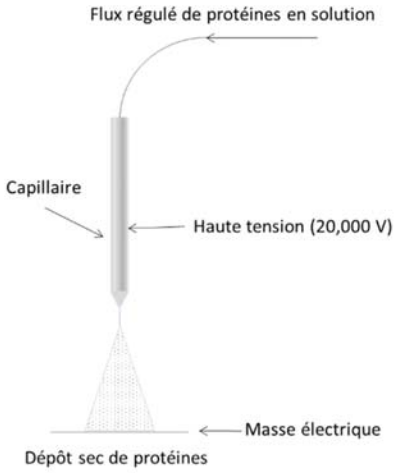
Fabrication et approvisionnement

La technologie propriétaire Viaskin®

DBV Technologies a mis au point une technologie de production pour le patch Viaskin®, conçue conformément aux normes de production pharmaceutiques les plus strictes, afin de permettre à Viaskin® de délivrer des protéines par l'intermédiaire de la peau intacte. Ce processus pharmaceutique innovant, utilise un électrospray pour pulvériser des couches de protéines homogènes, fines et sèches sur le patch Viaskin®.

Ce processus vaporise une solution liquide de protéines chargées électriquement sur le film du patch. Cette technologie entièrement brevetée est hautement évolutive et conforme aux exigences pharmaceutiques (BPF).

Les principes de la technologie Electrospray Viaskin® sont les suivants :



Un liquide s'écoulant à vitesse constante dans un capillaire est soumis à une haute tension électrique (20 000 volts).

Avec sa machine Electrospray, DBV Technologies peut transformer ces gouttelettes liquides chargées électriquement en particules sèches et ensuite les guider le long de lignes du champ électrique sur la membrane du patch.

Quand les lignes du champ électrique sont dirigées vers le patch Viaskin®, elles obligent les particules sèches à se déposer directement et uniquement sur le patch.

Le patch Viaskin® est doté d'une membrane polarisée placée sous le cône de la machine à une distance précise ; le patch possède également une connexion à la masse de sorte que les lignes du champ électrique puissent être dirigées vers sa surface. Les particules sèches de l'electrospray suivent ces lignes de champ et se déposent sur la membrane du patch du fait de l'attraction et de la conductivité produite par les forces électrostatiques sur la masse. En raison de ce processus, les couches de protéines sèches sur le patch sont homogènes et il n'y a aucune perte de substance pendant la nébulisation. Les particules sont maintenues sur le patch grâce à l'attraction électrostatique entre elles et la membrane.

La technologie utilisée pour fabriquer Viaskin® permet d'obtenir :

- un dépôt homogène de protéines sur le patch Viaskin® ;
- une masse de substance active précise par patch Viaskin® ;
- une taille et un dosage de dépôt de la substance active modulable ;
- le séchage instantané de la substance active déposée ;
- une solubilité élevée de la substance active ; et
- la possibilité de déposer sur le patch Viaskin® tant des substances biologiques que des substances chimiques.

Viaskin® est une technologie de fabrication hautement évolutive

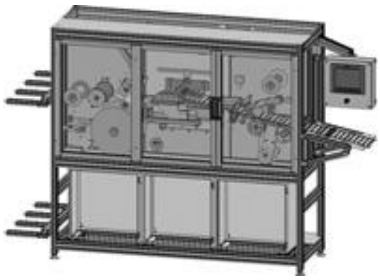
Au cours des cinq dernières années, DBV a perfectionné sa technologie Electrospray pour permettre la poursuite du développement clinique de sa technologie Viaskin® et ensuite sa commercialisation.

Pour ses études précliniques, la Société a utilisé deux types de prototypes. En 2009, elle a ensuite mis au point une machine de troisième génération pour la fabrication des patchs destinés à ses essais cliniques. Pour les essais cliniques de Phase I et de Phase II de Viaskin® Peanut et Viaskin® Milk, cette machine, appelée GEN3.1,

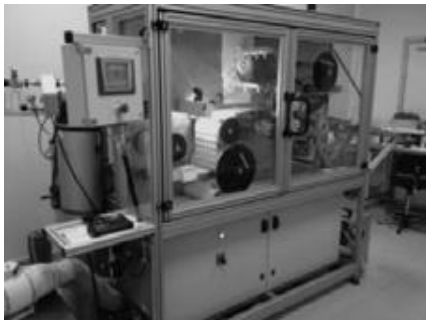
était capable de produire 15 000 patchs par lot, ce qui était suffisant pour les besoins cliniques. De manière globale, sur une base annuelle, GEN3.1 a une capacité de production d'environ 750 000 patchs.

DBV Technologies assemble actuellement une nouvelle version de cet outil appelée GEN3.2, qui devrait être terminée au deuxième semestre 2014. Cette nouvelle génération d'outil de fabrication permettra de produire des lots plus importants pouvant aller jusqu'à 60 000 patchs environ, compatibles avec ses besoins dans le cadre du développement clinique ultérieur de ses produits. De manière globale, sur une base annuelle, GEN3.2 devrait atteindre une capacité de production d'environ 2 250 000 patchs.

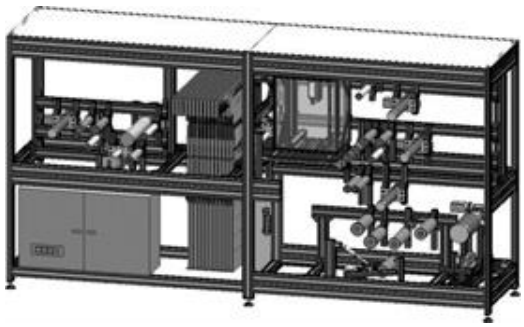
Une version à échelle commerciale de cet outil de fabrication Electrospray baptisée GEN4.0 devrait être terminée en 2016. La Société prévoit que cette version devrait atteindre une capacité de production de lots commerciaux d'environ 500 000 patchs, compatible avec les besoins initiaux escomptés du marché. De manière globale, sur une base annuelle, GEN4.0 devrait assurer une capacité de production d'environ 20 à 30 millions de patchs.



GEN3.1 (2009)
18 buses
Utilisée pour les lots cliniques des études de Phase I et Phase II :
15 000 patchs
Plus de 200,000 produits depuis 2009



GEN3.2 (attendue en 2014)
Assemblement en cours
54 buses
Utilisée pour les lots cliniques de l'étude de Phase III : 60 000 patchs
Processus d'électrosray amélioré, prédécesseur de GEN4



GEN4 (attendue pour 2016)
Assemblage en cours
Jusqu'à 300 buses pour les produits commerciaux
Modèle utilisé pour la commercialisation
Taille des lots : 500 000 patchs

La technologie de fabrication propriétaire Viaskin® crée des barrières élevées à son intégration dans le secteur d'activité de DBV Technologies, et ceci plus particulièrement au niveau de l'ingénierie et de la fabrication de ses produits candidats Viaskin®. La Société conçoit, développe et construit ses outils de fabrication et conclut des contrats avec des fabricants tiers pour leur utilisation. Elle sélectionne actuellement des fabricants tiers en

vue de leur confier son processus de fabrication après son homologation et pendant la commercialisation de ses produits candidats Viaskin®.

Propriété intellectuelle

Le portefeuille de brevets de la Société comporte des demandes de brevet en cours d'examen et des brevets délivrés aux États-Unis et dans d'autres pays. Ces brevets et ces demandes sont généralement classés en quatre grandes catégories :

- brevets et demandes de brevets dont la propriété est partagée avec l'AP-HP et l'Université de Paris-Descartes concernant le patch électrostatique Viaskin® et son utilisation, bon nombre d'entre eux pouvant expirer dès 2022 ;

- brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire concernant sa méthode de fabrication par électrospray du patch électrostatique Viaskin®, qui pourraient expirer dès 2028 ;

- brevets et demandes de brevets dont la propriété est partagée avec l'AP-HP et l'Université de Paris-Descartes concernant le traitement des allergies à l'arachide par la technologie de patch Viaskin®, qui pourraient expirer dès 2027 ; et

- une série d'autres demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou dont la propriété est partagée concernant, par exemple, les utilisations prophylactiques de la technologie du patch Viaskin® ou le traitement d'autres indications par la technologie du patch Viaskin®.

La durée d'un brevet américain peut répondre aux critères pour une prolongation du brevet en vertu de la loi Hatch-Waxman pour tenir compte d'au moins une partie du temps pendant lequel le médicament ou le dispositif est en cours de développement et soumis à l'examen réglementaire après approbation du brevet. En ce qui concerne un médicament ou un dispositif pour lequel l'approbation de la FDA est la première autorisation de commercialisation de l'ingrédient actif, la loi Hatch-Waxman permet la prolongation de la durée d'un seul brevet américain. La prolongation de la validité du brevet ne peut être supérieure à 5 ans après l'expiration du brevet non prolongé ou 14 ans à compter de l'homologation du médicament ou du dispositif par la FDA, la première date l'emportant. Certaines juridictions étrangères ont des conditions analogues concernant la prolongation de la durée des brevets qui permettent une prolongation de la durée d'un brevet qui couvre un dispositif approuvé par l'agence de réglementation étrangère compétente. Dans le futur, si le patch électrostatique Viaskin® reçoit l'approbation de la FDA, la Société prévoit de soumettre alors une demande de prolongation de la durée du brevet pour le brevet qui apportera la meilleure position d'exclusivité s'il est prolongé.

Contrat de copropriété

L'AP-HP et l'Université de Paris-Descartes

Le 7 Janvier 2009, DBV Technologies a conclu un contrat valant règlement de copropriété et de cession-développement avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), et l'Université Paris-Descartes (UPD), régissant les conditions de copropriété avec l'AP-HP et l'UPD de certains brevets et demandes de brevets américains et dans d'autres pays (brevets partagés). La Société, ainsi que tout licencié ou sous-licencié qu'elle désigne, a la jouissance exclusive des droits attachés aux usages commerciaux des brevets partagés. L'AP-HP et l'UPD se sont engagées à limiter l'utilisation des brevets partagés à des fins de recherche en interne uniquement et de n'accorder aucun contrat de licence de brevets partagés à des tiers. Lors de la commercialisation de tout produit couvert par les brevets partagés, la Société sera dans l'obligation de verser à l'AP-HP et à l'UPD un pourcentage des ventes nettes à titre de redevances. Le pourcentage des redevances varie en fonction du brevet utilisé dans le produit concerné et sera inférieur à 10%. De surcroît, si la Société accorde à un tiers le droit d'exploiter un quelconque brevet partagé et qu'un licencié commercialise des produits couverts par un tel brevet

partagé, elle sera dans l'obligation de verser à l'AP-HP et à l'UPD un pourcentage inférieur à 10% sur la somme perçue de ses licenciés. Si la Société ne vend aucun de ses produits candidats couverts par les brevets partagés dans les 30 mois à compter de la date de commercialisation des produits candidats concernés, l'AP-HP est en droit, moyennant un préavis de six mois et sous réserve de certaines exceptions, de transformer les droits exclusifs d'utilisation commerciale des brevets partagés en droits non exclusifs. Toute partie peut mettre fin à la licence dans l'éventualité d'un manquement grave d'une autre partie si celle-ci n'a pas remédié à ce manquement dans les six mois suivant la réception d'un avis écrit faisant état dudit manquement. Ce contrat prendra également fin en cas de cessation des activités de DBV Technologies ou si la Société fait l'objet de procédures de dissolution ou de faillite. À défaut de résiliation anticipée, ce contrat prendra automatiquement fin à la date d'expiration du dernier brevet partagé. Si ce contrat venait à prendre fin, la Société ne détiendrait plus les droits exclusifs d'utilisation commerciale des brevets partagés, mais elle conserverait ses droits de propriété partagée. En outre, sa participation à certaines améliorations réalisées conjointement couvertes par les brevets partagés restera d'application même après la résiliation du présent contrat.

Il est actuellement prévu que les droits de brevets les plus longs, couverts par ce contrat arrivent à terme en 2028.

Concurrence

Les industries biotechnologiques et pharmaceutiques sont fortement concurrentielles et soumises à des évolutions technologiques importantes et rapides au fur et à mesure que les chercheurs développent leurs connaissances sur les maladies et élaborent de nouvelles technologies et de nouveaux traitements.

Les facteurs concurrentiels majeurs entrant en compte dans le secteur industriel de la Société comprennent l'efficacité et la sécurité des produits, la qualité et l'étendue des technologies de l'organisation, les compétences des employés de l'organisation et la capacité de cette dernière à recruter et retenir les employés clés, les délais et la portée des autorisations réglementaires, les taux de remboursement des produits par les gouvernements et leurs prix de vente moyens, la disponibilité des matières premières et les capacités de fabrication qualifiée, les coûts de fabrication, la propriété intellectuelle ainsi que l'obtention et la protection des brevets, et les capacités des forces de vente et de marketing.

La Société ne peut garantir que les produits développés avec succès par ses soins seront cliniquement supérieurs ou scientifiquement préférables aux produits développés ou mis sur le marché par ses concurrents.

Il est également possible que ses concurrents parviennent à obtenir les autorisations de la FDA ou d'autres autorités réglementaires pour leurs produits candidats plus rapidement, ce qui pourrait désavantager la Société considérablement vis-à-vis de la concurrence ou la priver de droits d'exclusivité commerciale. L'adoption par le marché de ses produits candidats dépendra d'un certain nombre de facteurs, notamment : (1) leurs avantages potentiels par rapport aux traitements ou tests existants ou à leurs alternatives, (2) la sécurité réelle ou ressentie des classes de produits similaires, (3) l'efficacité des forces de vente, de marketing et de distribution, et (4) la portée des autorisations obtenues auprès de la FDA ou des autorités réglementaires étrangères.

Bien qu'elle soit convaincue que ses produits candidats disposent de caractéristiques attrayantes, la Société ne peut garantir qu'ils seront bien reçus par les autorités réglementaires ou le marché, ni qu'elle sera en mesure de soutenir efficacement la concurrence sur les marchés du médicament biopharmaceutique. Si ses produits candidats n'obtiennent pas les autorisations réglementaires ou ne sont pas adoptés sur leurs marchés de destination, il est possible que la Société ne puisse générer des revenus significatifs ni parvenir à une rentabilité.

Les concurrents sont nombreux sur le marché du traitement des allergies. Nombre de structures, laboratoires pharmaceutiques, entreprises de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche s'impliquent activement dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour le traitement des allergies. Nombre des concurrents de DBV Technologies

disposent de ressources plus importantes et d'une plus grande expérience en matière de développement clinique, de gestion, de fabrication, de marketing et de recherche.

Dans le domaine des allergies alimentaires, la Société a connaissance de plusieurs études académiques en cours de réalisation dans des centres et des hôpitaux de grande importance à travers le monde. Ces études évaluent des méthodes de désensibilisation sublinguales, sous-cutanées, intranasales ou sous d'autres formes ou des produits à base d'allergènes synthétiques, d'allergènes dénaturés ou des combinaisons de médicaments ou de méthodes, ou des médicaments s'appuyant sur des méthodes traditionnelles telles que les plantes de la médecine chinoise. À sa connaissance, ces recherches académiques n'ont pas encore donné lieu au développement de produits pharmaceutiques à ce jour.

D'après les informations de la Société, des études combinant d'autres méthodes d'immunothérapie, comme l'immunothérapie orale (ITO), avec des traitements anti-IgE devraient être menées. Ces types de traitements combinés pourraient améliorer significativement la sécurité d'emploi des immunothérapies spécifiques administrées par voie orale ou sous-cutanée, et pourraient devenir des concurrents majeurs vis-à-vis de ses produits.

À la connaissance de la Société, d'autres entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques s'attachent également à développer des traitements contre les allergies alimentaires, nombre d'entre elles étant toutefois au stade de la découverte ou de la recherche préclinique. Par exemple, Allergen Research Corporation évalue actuellement, dans le cadre d'essais cliniques de phase II, une formulation de farine d'arachide destinée à la désensibilisation par voie orale. D'autres entreprises travaillent sur des protéines d'arachide recombinantes capables de déclencher une réponse immunitaire atténuée au moyen d'une administration sous-cutanée. Egalement, Sanofi S.A. a commencé à mettre en place des contrats de licence sur les plateformes de découverte dans le domaine de certaines allergies alimentaires spécifiques, en particulier avec Immune Design Corp. et Selecta Biosciences Inc., ce qui pourrait représenter un risque concurrentiel pour les produits de la Société à l'avenir.

Réglementation gouvernementale

Les autorités gouvernementales des États-Unis, au niveau fédéral, étatique et local, ainsi que les autorités des autres pays régulent très largement, entre autres choses, la recherche, le développement, les procédures d'évaluation, la fabrication, le contrôle qualité, l'autorisation, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la traçabilité, la promotion, la publicité, la distribution, le suivi et la notification post-autorisation, la commercialisation et l'exportation/importation des produits médicamenteux et biologiques, ou des agents biologiques, tels que les produits candidats de la Société. En règle générale, avant qu'un nouveau médicament ou agent biologique puisse être commercialisé, une somme considérable de données doit être réunie pour en démontrer la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité, ces données devant être présentées selon un format spécifique à chaque autorité réglementaire et soumises à l'examen et à l'autorisation des autorités réglementaires en question.

Développement des produits biologiques aux États-Unis

Aux États-Unis, les agents biologiques sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, Food, Drug, and Cosmetic Act) et de la loi sur le service de santé publique (PHSA, Public Health Service Act) et des règlements d'application correspondants. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et l'observance consécutive des législations et réglementations applicables au niveau fédéral, étatique, local et en dehors des Etats-Unis nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières. Le non-respect des exigences en vigueur aux États-Unis à tout moment du processus de développement ou d'autorisation d'un produit, ou après son autorisation, peut exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent comprendre notamment le refus de la FDA d'accorder des autorisations en attente, le retrait d'une autorisation,

la suspension de l'évaluation clinique, des lettres d'information (dites « non titrées ») ou d'avertissement, le rappel de produits ou leur retrait du marché, la saisie de produits, des injonctions de suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des amendes, des refus de contrats avec le gouvernement, la restitution, le remboursement, ou des sanctions civiles ou pénales. Toute mesure coercitive de la part des agences réglementaires ou des autorités judiciaires est susceptible de nuire matériellement à la Société.

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les produits candidats doivent au préalable être autorisés par la FDA par le biais d'une demande d'enregistrement de produit biologique (BLA, Biologics License Application). Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un produit biologique aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- réalisation d'un vaste programme d'évaluations non cliniques, également appelées précliniques, en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou en anglais GLP, Good Laboratory Practice) de la FDA ;

- soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (« IND », Investigative New Drug), devant entrer en effet avant le début des essais cliniques chez l'être humain ;

- réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur sur les IND et autres réglementations en rapport avec les essais cliniques, parfois appelées bonnes pratiques cliniques (BPC ou en anglais GCP, Good Clinical Practices), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;

- soumission d'une BLA auprès de la FDA ;

- réalisation satisfaisante d'une inspection pré-autorisation par la FDA des unités de fabrication dans lesquelles se déroule la production du produit afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa ou en anglais cGMP, current Good Manufacturing Practice) de la FDA, et de s'assurer que les locaux, les méthodes et les procédures de contrôle conviennent pour préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance du produit ;

- réalisation éventuelle par la FDA d'un audit des centres d'études précliniques et/ou cliniques ayant généré les données fournies à l'appui de la BLA ; et

- examen et validation de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux États-Unis.

Les données à fournir à l'appui d'une BLA sont générées dans le cadre de deux phases de développement distinctes : la phase préclinique et la phase clinique. La phase de développement préclinique est généralement composée d'évaluations en laboratoire de la chimie du médicament, de sa formulation et de sa stabilité, ainsi que d'études visant à en évaluer la toxicité chez l'animal, afin d'appuyer la réalisation consécutive d'évaluations cliniques. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les réglementations fédérales, y compris les BPL. Dans le cadre du dossier d'IND, le promoteur doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, les éventuelles données cliniques ou publications disponibles et une proposition de protocole clinique. Le dossier d'IND vise à obtenir de la part de la FDA l'autorisation d'administrer un médicament expérimental chez des êtres humains. La soumission d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. L'IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sauf si la FDA fait état de préoccupations ou de questions concernant les essais cliniques proposés et suspend l'évaluation clinique de l'IND au cours de cette période de 30 jours. Dans ce cas, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tout problème en suspens avant que les essais cliniques ne débutent. La FDA peut également imposer la suspension de l'évaluation clinique d'un produit candidat à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de

problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débuter les essais cliniques, ni que, une fois ceux-ci débutés, il ne surviendra pas de problèmes pouvant entraîner l'arrêt provisoire ou définitif des essais.

La phase de développement clinique implique l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés (généralement des médecins qui ne sont ni employés par le promoteur de l'essai ni sous son contrôle), conformément aux BPC, lesquelles exigent notamment l'obtention auprès de tous les patients de recherche d'un consentement éclairé pour leur participation à un essai clinique. Les essais cliniques sont menés selon les termes de protocoles qui établissent en détails, entre autres choses, les objectifs de l'essai clinique, les procédures d'administration, les critères de sélection et d'exclusion des patients, et les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité des patients et évaluer l'efficacité du produit. Chaque protocole, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, doit être soumis à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. En outre, chaque étude clinique doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique indépendant (IRB, Institutional Review Board), au sein ou au service de chaque établissement dans lequel l'essai clinique sera mené. L'IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux études cliniques et s'applique par exemple à déterminer si les risques pour les personnes participant aux études cliniques sont limités au minimum et sont raisonnables au regard des bénéfices attendus. L'IRB est également chargé d'approuver le formulaire de consentement éclairé, qui doit impérativement être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal, et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA, y compris les agents biologiques, ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publiques dans le cadre de cet enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

Les études cliniques sont généralement menées en trois phases consécutives, pouvant se chevaucher, connues sous le nom d'études cliniques de phase I, de phase II et de phase III. Les essais cliniques de phase I portent généralement sur un petit nombre de volontaires sains qui sont d'abord exposés à une dose unique, puis à des doses multiples du produit candidat. Ces études cliniques ont pour principal objectif d'évaluer le métabolisme, l'action pharmacologique, la tolérabilité des effets indésirables et la sécurité d'emploi du produit candidat et, dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité. Les essais cliniques de phase II consistent habituellement à mener des études chez les patients atteints de la maladie afin de déterminer la dose nécessaire pour obtenir les bénéfices souhaités. Dans le même temps, des données de sécurité et des informations supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du produit sont recueillies, en parallèle de l'identification des effets indésirables éventuels et des risques en termes de sécurité, ainsi que de l'évaluation préliminaire de l'efficacité. Les études cliniques de phase III portent généralement sur des nombres importants de patients, dans de multiples centres, dans de multiples pays (le nombre pouvant aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), et sont conçus pour fournir les données nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport bénéfices/risques global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit. Dans les essais cliniques de phase III, le produit peut être comparé à un placebo et/ou à d'autres traitements (comparateurs actifs). La durée du traitement est souvent prolongée en vue d'imiter l'utilisation réelle d'un produit dans le cadre de sa commercialisation. En règle générale, deux études cliniques de phase III adéquates et correctement contrôlées sont requises par la FDA pour la validation d'une BLA.

Des études post-AMM (autorisation de mise sur le marché), parfois appelés études cliniques de phase IV, peuvent être réalisés après l'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais sont utilisés pour recueillir des données supplémentaires concernant l'expérience du traitement chez les patients dans le

cadre de l'indication thérapeutique prévue. Dans certains cas, la FDA peut poser comme condition pour la validation de la BLA l'engagement du promoteur à mener des essais cliniques supplémentaires afin de compléter l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du produit biologique après la validation de la BLA.
Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests chez les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les patients de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, Data Safety Monitoring Board). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux et/ou de l'environnement concurrentiel. En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires chez l'animal et doivent également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des BPFa (ou cGMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

Processus d'examen de la BLA par la FDA

Une fois les études terminées, les données des essais sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques sont ensuite soumis à la FDA dans le cadre d'une BLA, accompagnés de l'étiquetage proposé pour le produit et des informations concernant le processus et les unités de fabrication qui seront utilisés pour garantir la qualité du produit, des résultats des tests analytiques sur la chimie du produit candidat, et d'autres informations pertinentes. La BLA est une demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques. La demande doit mentionner les résultats négatifs ou ambigus des études précliniques et essais cliniques, aussi bien que les résultats positifs. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont l'entreprise est le promoteur et visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un produit, ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux États-Unis.

En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA, *Prescription Drug User Fee Act*), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. La loi PDUFA impose également une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle d'établissement sur les unités de fabrication des médicaments obtenus sur ordonnance. Des exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas, notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise.

Une fois l'enregistrement de la BLA accepté, c'est-à-dire, le cas échéant, soixante jours après la soumission de la BLA, la FDA se fixe pour objectif d'examiner les BLA dans un délai de dix mois après la date d'enregistrement en cas d'examen standard ou dans un délai de six mois en cas d'examen prioritaire, c'est-à-dire si la demande porte sur un produit destiné au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et si le produit, dans le cas où il serait autorisé, est susceptible d'apporter une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité. Le processus d'examen est souvent prolongé de façon significative en raison des demandes d'informations supplémentaires ou de clarification de la part de la FDA.

Une fois que l'enregistrement de la BLA a été accepté, la FDA examine la BLA afin de déterminer, entre autres choses, si le produit candidat proposé est sûr et efficace dans le cadre de l'utilisation prévue et s'il est fabriqué conformément aux BPFa (ou cGMP) de façon à en garantir et à en préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance. Lorsque le produit candidat est un nouveau médicament ou un médicament posant des problèmes complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut adresser les demandes à un comité consultatif (habituellement un panel de cliniciens et autres experts) afin qu'il les examine, les évaluent et émette une recommandation quant à savoir si la demande doit être approuvée ou non et sous quelles conditions. Les recommandations des comités consultatifs n'ont pas de caractère contraignant pour la FDA, mais la FDA les prend en compte avec attention au moment de prendre ses décisions. La FDA souhaitera probablement ré-analyser les données des essais cliniques, ce qui peut donner lieu à de longues discussions entre la FDA et la Société au cours du processus d'examen. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure lourde, qui prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

Avant d'approuver une BLA, la FDA réalisera une inspection pré-autorisation des unités de fabrication du nouveau produit afin de déterminer si elles sont conformes aux BPFa (ou cGMP). La FDA n'autorisera pas le produit tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont bien conformes aux exigences des BPFa (ou cGMP) et permettent de garantir une production cohérente du produit selon les spécifications requises. En outre, avant d'approuver une BLA, la FDA peut également effectuer un audit des données issues des essais cliniques afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences des BPC (ou GCP). Une fois que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, Complete Response Letter). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande, en l'état, n'a pas reçu d'autorisation. La lettre de réponse complète décrit habituellement toutes les lacunes spécifiques identifiées par la FDA dans la BLA. Cette lettre peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou un ou plusieurs essai(s) clinique(s) pivot(s) de phase III supplémentaire(s), et/ou d'autres demandes lourdes et chronophages en lien avec les essais cliniques, les études précliniques ou la fabrication. Lorsqu'il reçoit une lettre de réponse complète, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la BLA, en apportant des réponses concernant toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la BLA ne satisfait pas les critères requis pour une autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux États-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, l'autorisation peut être significativement limitée en étant restreinte à certaines populations spécifiques ou à certains niveaux de sévérité des allergies, et les dosages ou les indications peuvent également faire l'objet d'autres restrictions, ce qui pourrait amoindrir la valeur commerciale du produit. Par ailleurs, la FDA peut exiger que des contre-indications, des avertissements ou des précautions spécifiques soient mentionnés dans l'étiquetage du produit ou poser des conditions pour la validation de la BLA telles que l'application d'autres modifications dans l'étiquetage proposé, le développement de contrôles et de spécifications adéquats ou l'engagement à conduire des évaluations ou des essais cliniques post-autorisation et un suivi visant à surveiller les effets des produits approuvés. Par exemple, la FDA peut

demander des évaluations de phase IV prenant la forme d'essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit et peut exiger des programmes de tests et de suivi pour surveiller la sécurité d'emploi de produits approuvés qui ont été commercialisés. La FDA peut également poser d'autres conditions pour les autorisations, notamment exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy), afin de garantir l'utilisation sûre du produit. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur à l'origine de la BLA doit soumettre une proposition de REMS. La FDA ne validera pas la demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, New Drug Application) en l'absence d'une REMS approuvée, si celle-ci a été demandée. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à garantir une utilisation sûre du produit, tels que des méthodes de restrictions de la distribution, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Toutes ces restrictions appliquées à l'autorisation ou à la commercialisation du produit peuvent limiter la promotion commerciale, la distribution, la prescription ou la délivrance des produits. L'autorisation d'un produit peut être retirée pour cause de non-respect des normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initiale.

Examen et autorisation des produits combinés aux États-Unis

Certains produits peuvent être constitués de composants qui, en principe, seraient réglementés par différents types d'autorités réglementaires et, souvent, par différents départements au sein de la FDA. Ces produits sont appelés des produits combinés. Plus précisément, selon les termes des réglementations de la FDA, un produit combiné peut être :

- un produit constitué de deux composants réglementés ou plus qui sont combinés ou mélangés physiquement, chimiquement ou d'une autre manière pour produire une entité unique ;

- deux produits distincts ou plus conditionnés ensemble dans un emballage unique ou sous la forme d'un produit unitaire et composés de produits médicamenteux et de dispositifs médicaux ;

- un médicament, un dispositif ou un produit biologique conditionné séparément qui, selon le plan d'expérimentation ou l'étiquetage proposé, est destiné à être utilisé exclusivement avec un autre médicament, dispositif ou produit biologique approuvé spécifiquement désigné, les deux étant nécessaires pour l'utilisation prévue, dans l'indication proposée, ou pour obtenir l'effet souhaité, lorsque, après autorisation du produit proposé, l'étiquetage du produit approuvé doit être modifié afin, par exemple, de refléter une modification de l'utilisation prévue, de la forme pharmaceutique, du dosage, de la voie d'administration, ou une modification significative de la posologie ; ou

- tout médicament, dispositif ou produit biologique expérimental conditionné séparément qui, selon l'étiquetage proposé, est destiné à être utilisé exclusivement avec un autre médicament, dispositif ou produit biologique expérimental spécifiquement désigné, tous deux étant nécessaires pour l'utilisation prévue, dans l'indication proposée ou pour obtenir l'effet souhaité.

Les produits candidats Viaskin® sont des produits combinés composés d'un dispositif d'administration et d'un produit biologique. Selon les termes de la loi FDCA, la FDA est chargée de désigner un centre de juridiction principale (centre principal) pour l'examen d'un produit combiné. Le choix s'appuie sur le « mode d'action principal » du produit combiné, c'est-à-dire le mode d'action qui devrait contribuer le plus largement aux effets thérapeutiques globaux prévus. Ainsi, si le mode d'action principal d'un produit combiné de type dispositif/produit biologique est imputable au produit biologique, c'est-à-dire s'il agit par l'intermédiaire d'un virus, d'un sérum thérapeutique, d'une toxine, d'une antitoxine, d'un vaccin, de sang, d'un composant ou d'un dérivé sanguin, d'un produit allergène ou d'un produit analogue, le département de la FDA responsable de l'examen pré-AMM du produit biologique est celui auquel reviendra la juridiction principale pour le produit combiné.

Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA dispose d'un programme accéléré appelé « Fast Track », qui est prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments et produits biologiques remplissant certains critères. Plus précisément, de nouveaux médicaments et produits biologiques sont susceptibles de bénéficier d'une procédure Fast Track s'ils sont destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et se montrent capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits vis-à-vis de cette affection. La procédure Fast Track s'applique conjointement au produit et à l'indication spécifique pour laquelle il est étudié. Le promoteur d'un nouveau médicament ou produit biologique peut demander à la FDA d'appliquer une procédure Fast Track au médicament ou produit biologique au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit remplit les conditions pour une procédure Fast Track dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Unique en son genre, la procédure Fast Track permet à la FDA d'envisager l'examen successif, par roulement, des sections de la demande d'AMM avant soumission de la demande complète, si le promoteur fournit un calendrier de soumission des sections de la demande, si la FDA accepte de valider les sections de la demande et juge le calendrier acceptable, et si le promoteur s'acquitte de toute taxe d'utilisation due lors de la soumission de la première section de la demande.

Tout produit pour lequel une demande d'AMM est soumise à la FDA, y compris dans le cadre d'une procédure Fast Track, peut être éligible à d'autres types de programmes de la FDA visant à accélérer le développement et l'examen, tels que l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée. Tout produit est éligible à l'examen prioritaire, ou peut bénéficier d'un examen dans un délai de six mois après la date d'acceptation de l'enregistrement d'une BLA complète, s'il est susceptible d'apporter une amélioration significative au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie par comparaison avec les produits déjà commercialisés. La FDA tentera d'affecter des ressources supplémentaires à l'évaluation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament ou produit biologique bénéficiant d'un examen prioritaire en vue de faciliter cet examen.

En outre, un produit peut être éligible à une autorisation accélérée. Les médicaments ou produits biologiques dont la sécurité d'emploi et l'efficacité sont étudiées dans le cadre du traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital et qui apportent des bénéfices thérapeutiques significatifs par rapport aux traitements existants peuvent bénéficier d'une autorisation accélérée, ce qui signifie qu'ils peuvent être autorisés sur la base d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés établissant que le produit exerce un effet sur un critère d'évaluation substitutif raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique, ou sur la base d'un effet sur un critère d'évaluation clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible. La FDA peut exiger, comme condition de l'autorisation, que le promoteur d'un médicament ou d'un produit biologique bénéficiant d'une autorisation accélérée réalise des essais cliniques adéquats et correctement contrôlés après la commercialisation.

Si la FDA conclut qu'un médicament dont l'efficacité a été démontrée peut être utilisé en toute sécurité uniquement si sa distribution ou son utilisation font l'objet de certaines restrictions, elle exigera l'application après la commercialisation du produit de toute restriction de ce type qu'elle jugera nécessaire pour garantir une utilisation sûre du médicament, par exemple :

- la restriction de la distribution à certains établissements ou médecins disposant d'une formation ou d'une expérience spécifique ; ou

- une distribution soumise à condition de la réalisation de procédures médicales spécifiquement désignées.

Les restrictions imposées seront proportionnées aux problèmes de sécurité spécifiques posés par le produit. Par ailleurs, la FDA pose actuellement comme condition à l'autorisation accélérée la validation préalable des supports promotionnels, ce qui peut avoir un impact négatif sur les délais de lancement commercial du produit. La procédure Fast Track, l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée ne changent rien au niveau des exigences requises pour l'autorisation mais peuvent accélérer le processus de développement ou d'autorisation.

Statut de traitement novateur (« Breakthrough Therapy »)

La loi FDCA a été amendée par la loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA (FDASIA, *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*), exigeant de la FDA qu'elle accélère le développement et l'examen des traitements novateurs. Un produit peut recevoir le statut de traitement novateur s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou engageant le pronostic vital et si les résultats cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration importante par rapport aux traitements existants au niveau d'un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs. Le promoteur peut demander qu'un produit candidat reçoive le statut de traitement novateur au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit candidat remplit les conditions pour recevoir ce statut dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Si le statut est accordé, la FDA doit faire le nécessaire pour accélérer le développement et l'examen de la demande d'AMM du produit, notamment en organisant des réunions avec le promoteur tout au long du développement du produit, en communiquant au promoteur en temps voulu les conseils nécessaires pour s'assurer que le programme de développement visant à réunir les données précliniques et cliniques sera aussi efficient que possible, en faisant appel à des cadres supérieurs et des professionnels expérimentés dans le cadre d'un examen interdisciplinaire, en désignant un chef de projet interdisciplinaire à la tête de l'équipe d'examen de la FDA qui facilitera l'examen efficace du programme de développement et assumera le rôle d'agent de liaison scientifique entre l'équipe d'examen et le promoteur, et en prenant des mesures pour s'assurer que la conception des essais cliniques sera aussi efficiente que possible.

Etudes pédiatriques

Selon les termes de la loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie (PREA, *Pediatric Research Equity Act*), chaque BLA ou complément de BLA doit comprendre des données d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit dans les indications revendiquées chez toutes les sous-populations pédiatriques pertinentes et des données justifiant la posologie et l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique au sein de laquelle le produit est sûr et efficace. La loi FDASIA exige de tout promoteur prévoyant de soumettre une demande d'AMM pour un médicament ou un produit biologique comportant un nouveau composant actif, une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle posologie ou une nouvelle voie d'administration qu'il soumette un plan d'étude pédiatrique (PSP, Pediatric Study Plan) initial dans un délai de soixante jours après la réunion de fin de phase II ou comme convenu entre le promoteur et la FDA. Le PSP initial doit comprendre une description de l'étude ou des études pédiatriques que le promoteur prévoit de réaliser, y compris les objectifs et la conception des études, les groupes d'âge étudiés, les critères d'évaluation pertinents et l'approche statistique, ou les motifs justifiant de ne pas inclure ces informations détaillées, et toute demande éventuelle de différer les évaluations pédiatriques ou d'obtenir une dérogation partielle ou totale à l'obligation de soumettre les données des études pédiatriques, en joignant les informations pertinentes à l'appui du dossier. La FDA et le promoteur doivent parvenir à un accord concernant le PSP. Le promoteur peut soumettre des amendements à apporter au PSP initial validé à tout moment si des modifications du plan d'étude pédiatrique doivent être envisagées d'après les données recueillies dans le cadre des études non cliniques, des essais cliniques de phase précoce et/ou d'autres programmes de développement clinique. La FDA peut, de sa propre initiative ou sur sollicitation du demandeur, différer l'obligation de soumettre les données ou accorder une dérogation partielle ou totale.

Exigences post-commercialisation

Après l'autorisation d'un nouveau produit, le fabricant et le produit autorisé continuent d'être soumis aux réglementations de la FDA, notamment et entre autres choses, les activités de suivi et de tenue des dossiers, la notification aux autorités réglementaires compétentes des événements indésirables liés au produit, la communication aux autorités réglementaires des informations actualisées de sécurité et d'efficacité, les obligations en matière d'échantillonnage et de distribution du produit, et le respect des obligations liées à la promotion et la publicité, qui comprennent, entre autres choses, les règles normalisées de publicité directe au consommateur, les restrictions de la promotion des produits dans le cadre d'utilisations ou chez des populations de patients non prévues dans l'étiquetage du produit tel qu'approuvé (« utilisation hors-AMM »), les limites

imposées aux activités scientifiques et éducatives parrainées par l'industrie, et les obligations liées aux activités de promotion sur Internet. Bien que les médecins soient légalement autorisés à prescrire des médicaments et produits biologiques dans le cadre d'une utilisation hors-AMM, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ni faire la promotion de ce type d'utilisation hors-AMM. Les modifications ou améliorations apportées au produit ou à son étiquetage ou les changements de site de fabrication sont souvent soumis à l'approbation de la FDA et d'autres organismes réglementaires, cette approbation pouvant être obtenue ou non, ou pouvant donner lieu à un processus d'examen fastidieux. Les supports promotionnels des médicaments sur ordonnance doivent être soumis à la FDA conjointement avec leur première utilisation. Toute distribution de médicaments sur ordonnance et d'échantillons pharmaceutiques doit se conformer à la loi américaine sur la commercialisation des médicaments sur ordonnance (PDMA, *Prescription Drug Marketing Act*), partie intégrante de la loi FDCA.

Aux États-Unis, une fois un produit autorisé, sa fabrication est soumise à l'application totale et continue des réglementations de la FDA. Les réglementations de la FDA exigent que les produits soient fabriqués dans des unités spécifiques approuvées et en conformité avec les BPFa (ou cGMP). De plus, les composants d'un produit combiné conservent leur statut réglementaire, de produit biologique ou de dispositif par exemple, et la Société pourrait de ce fait être soumise à des obligations supplémentaires liées à la réglementation sur le système de gestion de la qualité (QSR, Quality System Regulation) applicable aux dispositifs médicaux, par exemple des obligations de contrôles de la conception, de contrôles des achats, et de mesures correctives et préventives. DBV Technologies délégue, et prévoit de continuer à déléguer à des tierces parties la production de ses produits en quantités cliniquement et commercialement requises conformément aux BPFa (ou cGMP). Les réglementations BPFa (ou cGMP) exigent, entre autres choses, un contrôle qualité et une assurance qualité, ainsi que la tenue des dossiers et documents correspondants, et prévoient l'obligation de mener des investigations et d'apporter des mesures correctives en cas de non-respect des BPFa (ou cGMP). Les fabricants et autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de produits autorisés sont tenus de faire enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et de certaines agences étatiques, et peuvent faire l'objet d'inspections régulières, sans préavis, de la part de la FDA et de certaines agences étatiques, visant à contrôler le respect des BPFa (ou cGMP) et autres législations. Par conséquent, les fabricants doivent continuer d'investir du temps, de l'argent et de l'énergie dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de rester en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Ces réglementations imposent également certaines obligations d'organisation, de procédures et de documentation en lien avec les activités de fabrication et d'assurance qualité. Les titulaires de BLA recourant à des fabricants, des laboratoires ou des unités de conditionnement sous contrat sont responsables du choix et du contrôle d'entreprises qualifiées et, dans certains cas, de fournisseurs qualifiés pour l'approvisionnement de ces entreprises. Ces entreprises et, le cas échéant, leurs fournisseurs peuvent faire l'objet d'inspections de la FDA à tout moment, et toute violation qui viendrait à être découverte, y compris le non-respect des BPFa (ou cGMP), pourrait donner lieu à des mesures coercitives entraînant l'interruption des activités opérationnelles de ces établissements ou l'impossibilité de distribuer les produits dont ils assurent la fabrication, le traitement ou l'évaluation. La découverte de problèmes liés à un produit après son autorisation peut aboutir à ce que des restrictions soient imposées au produit, au fabricant ou au titulaire de la BLA approuvée, notamment et entre autres choses, le rappel du produit ou son retrait du marché.

La FDA peut également demander des évaluations post-AMM, parfois appelées évaluations de phase IV, des plans de minimisation des risques et des mesures de pharmacovigilance afin de surveiller les effets d'un produit autorisé ou poser des conditions à l'autorisation pouvant restreindre la distribution ou l'utilisation du produit. La découverte de problèmes jusque-là inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences en vigueur de la FDA peuvent avoir des conséquences délétères, notamment une mauvaise publicité, des mesures coercitives des autorités judiciaires ou administratives, des lettres d'avertissement de la part de la FDA, l'obligation de corriger la publicité ou la communication auprès des médecins, et des sanctions civiles ou pénales, entre autres choses. Les données de sécurité ou d'efficacité nouvellement découvertes ou apparues peuvent nécessiter de modifier l'étiquetage approuvé d'un produit, notamment en y ajoutant de nouvelles mises en garde et contre-indications, et peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'autres mesures de gestion des risques. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant de nouvelles législations, peuvent voir le jour et la politique de la FDA peut évoluer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'autorisation réglementaire des produits en cours de développement.

Autres questions réglementaires

La production, les ventes, la promotion et d'autres activités consécutives à l'approbation du produit sont également sujettes aux réglementations édictées par de nombreuses autorités réglementaires, outre la FDA, notamment, aux États-Unis, les centres de services Medicare et Medicaid (CMS), d'autres divisions du ministère de la Santé des services sociaux (*United States Department of Health and Human Services*), la Drug Enforcement Administration, la Consumer Product Safety Commission, la Federal Trade Commission, l'Occupational Safety & Health Administration, l'Environmental Protection Agency, ainsi que les gouvernements d'État et locaux. Aux États-Unis, les ventes, les actions marketing et les programmes scientifiques/pédagogiques doivent également être conformes aux lois étatiques et fédérales relatives à la fraude et aux abus, à la confidentialité et à la sécurité des données, ainsi qu'à la transparence, et aux exigences en matière de tarification et de remboursement en lien avec les programmes de tiers payant gouvernementaux, entre autres. La manipulation de toute substance contrôlée doit être conforme à l'U.S. Controlled Substances Act (loi américaine sur les substances contrôlées) et au Controlled Substances Import and Export Act (loi sur l'importation et l'exportation des substances contrôlées). Les produits doivent satisfaire aux exigences applicables en matière d'emballage résistant aux enfants, conformément à l'U.S. Poison Prevention Packaging Act (loi américaine sur les emballages et la prévention des intoxications). La production, les ventes, la promotion et d'autres activités sont également potentiellement soumises aux lois fédérales et étatiques en matière de protection des consommateurs et de concurrence déloyale.

La distribution des médicaments est soumise à des exigences et réglementations supplémentaires, notamment des exigences relatives à la consignation totale des données, l'octroi de licence, le stockage et la sécurité, visant à en prévenir la vente non autorisée.

Le non-respect des exigences réglementaires expose les entreprises à de possibles poursuites judiciaires ou mesures réglementaires. Selon les circonstances, le non-respect des exigences réglementaires en vigueur peut entraîner des poursuites pénales, des amendes ou d'autres pénalités, des injonctions, le rappel ou la saisie des produits, la suspension totale ou partielle de la production, le refus ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché des produits et l'interdiction pour l'entreprise de conclure des contrats d'approvisionnement, y compris des marchés publics. Par ailleurs, même si une entreprise respecte les exigences de la FDA, entre autres, de nouvelles informations concernant la sécurité ou l'efficacité d'un produit pourraient pousser cette administration à modifier ou à retirer l'autorisation de mise sur le marché du produit. Des interdictions ou restrictions concernant les ventes ou le retrait de futurs produits que la Société commercialise pourraient nuire à ses activités.

Des modifications réglementaires, législatives ou de l'interprétation des réglementations existantes pourraient avoir des répercussions sur les activités de la Société à l'avenir, en nécessitant, par exemple : (i) des modifications de ses accords de production ; (ii) des ajouts ou des modifications de l'étiquetage de ses produits ; (iii) le rappel ou l'arrêt de ses produits ; (iv) des exigences de consignation des données supplémentaires. Si de telles modifications devaient lui être imposées, elles risqueraient de nuire à ses activités.

Rétablissement de la durée d'un brevet et exclusivité commerciale aux États-Unis

En fonction du calendrier, de la durée et des dispositions particulières de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée aux produits candidats de DBV Technologies par la FDA, certains de ses brevets américains pourraient être éligibles à une extension limitée de leur durée en vertu du Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (loi américaine sur la concurrence fondée sur le prix des médicaments et le rétablissement de la durée d'un brevet) de 1984, loi également baptisée « Hatch-Waxman Amendments ». Elle autorise le rétablissement de la durée d'un brevet pendant un maximum de cinq ans pour compenser le temps perdu pendant le développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Toutefois, le rétablissement de la durée d'un brevet ne peut excéder la durée restante dudit brevet au-delà de 14 ans à compter de la date de l'AMM. La période de rétablissement de la durée d'un brevet est généralement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de demande d'investigation d'un nouveau médicament (IND) et la date de soumission d'une demande de licence biologique (BLA), auquel s'ajoute le temps écoulé entre la date de

soumission d'une BLA et son approbation. Seul un brevet applicable à un médicament approuvé est éligible pour l'extension. Par ailleurs, la demande d'extension doit être soumise avant l'expiration du brevet. L'US Patent and Trademark Office (PTO), en consultation avec la FDA, examine et approuve la demande d'extension ou de rétablissement de la durée d'un brevet. À l'avenir, la Société pourra demander le rétablissement de la durée des brevets sous licence ou qu'elle détient actuellement afin de prolonger leur cycle de vie au-delà de leur date d'expiration actuelle, en fonction de la longueur prévue des essais cliniques et d'autres facteurs impliqués dans le dépôt de la BLA pertinente.

Une voie d'approbation abrégée pour les produits biologiques, dont il a été démontré qu'ils sont similaires à, ou interchangeables avec un produit biologique de référence approuvé par la FDA, a été créée par le Biologics Price Competition and Innovation Act (loi américaine sur la concurrence et l'innovation des prix des produits biologiques) de 2009, qui faisait partie de la loi Affordable Care Act (ACA ou « Obamacare », loi sur les soins abordables). Cet amendement au Public Health Service Act (PHSA, loi sur le service de santé publique) tente de limiter les tests doublons. La biosimilarité, qui exige que le produit biologique soit hautement similaire au produit de référence, en dépit de différences mineures dans les composants cliniquement inactifs, et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre le produit et le produit de référence en termes de sécurité, de pureté et de puissance, peut être mise en évidence à l'aide d'études analytiques, d'études animales et d'un ou de plusieurs essais cliniques. L'interchangeabilité requiert qu'un produit biologique soit biosimilaire au produit de référence et qu'il puisse être attendu du produit qu'il donne les mêmes résultats cliniques que le produit de référence et, pour les produits administrés à plusieurs reprises, que le produit et le produit de référence puissent être échangés après que l'un d'entre eux ait été administré antérieurement sans majorer ni les risques pour la sécurité ni les risques de réduction de l'efficacité relatifs à l'utilisation exclusive du produit biologique de référence. Toutefois, la complexité associée à la structure plus vaste, et souvent plus complexe, des produits biologiques, ainsi que leur processus de production, pose des obstacles considérables à la mise en œuvre, que la FDA travaille encore à lever.

Une période d'exclusivité de douze ans est accordée à un produit biologique de référence à compter de la date du premier octroi de licence pour ce produit. Le 4 mars 2014, Barack Obama, président des États-Unis, a présenté son projet de budget pour l'exercice fiscal 2015 et proposé de réduire cette période d'exclusivité de douze à sept ans. Il a également proposé d'interdire les périodes d'exclusivité supplémentaires pour les produits biologiques de marque en raison de petites modifications de leur formulation, une pratique souvent surnommée « perpétuation des brevets ». Le premier produit biologique soumis en vertu de la voie d'approbation abrégée, déterminé comme étant interchangeable avec le produit de référence, bénéficie de l'exclusivité par rapport aux autres produits biologiques pour lesquels une demande est déposée en vertu de la voie d'approbation abrégée pour la plus courte période entre (1) un an après la première mise sur le marché, (2) 18 mois après l'approbation en l'absence de contestation judiciaire, (3) 18 mois après la résolution, en faveur de la partie requérante, d'un procès mettant en cause les brevets biologiques si une demande a été soumise ou (4) 42 mois après l'approbation de la demande si un procès est en cours dans les 42 mois.

L'exclusivité pédiatrique est un autre type d'exclusivité commerciale réglementaire aux États-Unis. Si elle accordée, elle prolonge de six mois les périodes d'exclusivité existantes et la durée du brevet. Cette exclusivité de six mois, qui court à compter de la fin d'une autre protection exclusive ou de la durée du brevet, peut être accordée en fonction de la conduite volontaire d'un essai pédiatrique, conformément à une « demande écrite » délivrée par la FDA pour l'essai clinique en question.

Développement de médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Union européenne, les futurs produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Comme aux États-Unis, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition qu'une autorisation de mise sur le marché ait été délivrée par les autorités réglementaires compétentes.

Comme aux États-Unis également, les différentes phases de recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à d'importants contrôles réglementaires. Même si la directive 2001/20/CE relative à

la conduite d'essais cliniques a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'Union européenne, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'UE, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Pour améliorer le système actuel, une nouvelle réglementation, le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a été adoptée le 16 avril 2014 et publiée au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Ce règlement vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Il est entré en vigueur le 16 juin 2014, mais ne s'appliquera pas avant le 28 mai 2016. Jusqu'à cette date, la directive 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques demeure en vigueur. En outre, les dispositions transitoires de ce nouveau règlement donnent aux promoteurs la possibilité de choisir entre les exigences de la directive et celles du règlement pendant un an à compter de l'entrée en application de ce dernier.

Sous le régime actuel, avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé par deux organismes distincts, à savoir les autorités nationales compétentes (ANC) et au moins un comité d'éthique (CE), dans chacun des pays européens dans lesquels l'essai sera mené. Toutes les réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR, pour s*uspected unexpected serious adverse reactions*), dues au médicament expérimental et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarées aux ANC et CE de l'État membre dans lequel elles se sont produites.

Processus d'examen et d'approbation des médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Espace économique européen (EEE), composé des 28 États membres de l'Union européenne, ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe deux types d'autorisations de mise sur le marché :

- l'AMM communautaire, délivrée par la Commission européenne par le biais de la procédure centralisée, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) et valide sur l'ensemble du territoire de l'EEE. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, notamment les médicaments biotechnologiques, médicaments pour maladies orphelines, et médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du sida, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète et des maladies auto-immunes et virales. Elle est facultative pour les produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE, ou pour les produits constituant une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne ;

- les AMM nationales, délivrées par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et couvrant uniquement leur territoire respectif, sont disponibles pour les produits qui ne sont pas concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée. Lorsque la mise sur le marché d'un produit a déjà été autorisée dans un État membre de l'EEE, cette AMM nationale peut être reconnue dans d'autres États membres à l'aide de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun État membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée. Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (EMR). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage préliminaires, qui sont envoyés aux autres États membres (appelés « États membres concernés [EMC] ») pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé

publique, concernant l'évaluation, le RCP, l'étiquetage ou le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c.-à-d. l'EMR et les EMC).

En vertu des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétentes des États membres de l'EEE évaluent la balance bénéfice/risque du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Autres questions réglementaires

Cadre réglementaire français

Dans l'Union européenne, les réglementations régissant les essais cliniques sont actuellement fondées sur la directive 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. Chaque pays de l'Union européenne a dû transposer cette directive en droit national, en l'adaptant finalement à son propre cadre réglementaire.

En France, par exemple, la directive n° 2001/20/CE a été transposée sous forme de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, et du décret n° 2004-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre I^er^ du titre II du livre I^er^ de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales. Cette réglementation remplace la procédure de notification dérivée de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. L'article L. 1121-4 du code de la santé publique, tel que modifié par la loi du 9 août 2004, établit désormais un système d'autorisation antérieure délivrée par l'ANSM sur avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP) compétent de la région d'exercice de l'investigateur. Sur la base de l'article L. 1123-7 du même code, le CPP doit rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne la protection des participants, les informations qui leur sont communiquées et la procédure suivie pour obtenir leur consentement informé, ainsi que la pertinence globale du projet, la nature satisfaisante de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens déployés à ces fins. Après soumission du fichier complet contenant non seulement des informations sur le protocole clinique, mais également des données spécifiques au produit et à son contrôle qualité, ainsi que les résultats des études précliniques, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM ; procédure qui ne peut toutefois pas être suivie plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, elle est considérée comme rejetée. En vertu des dispositions du décret du 26 avril 2006, la limite temporelle pour l'examen d'une demande d'AMM ne peut excéder 60 jours après réception du fichier complet. Enfin, conformément à l'article L. 1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspond plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou n'est pas conforme aux dispositions du code de la santé publique, elle peut, à tout moment, exiger la modification des procédures suivies pour la réalisation de la recherche et la suspendre ou l'interdire. 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. L'objectif des bonnes pratiques cliniques (BPC) consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais. Les BPC doivent s'appliquer à tous les essais cliniques, notamment les études pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bioéquivalence menées chez des volontaires sains et les essais cliniques de phase II à IV.

Les données personnelles recueillies pendant les essais cliniques doivent être déclarées sous une forme simplifiée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Les patients disposent alors d'un droit d'accès et de rectification de ces données, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Principaux textes réglementaires français relatifs à la conduite d'essais cliniques :

- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques ;
- décision du 11 décembre 2006 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;
- loi n° 2004-801 du 6 août 2004 et ses décrets d'application relatifs à la protection des données ;
- loi n° 2002-3003 du 4 mars 2002 et ses décrets d'application relatifs aux droits des malades et à la qualité du système de santé ;
- 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) ; et
- loi du 13 mars 2000 relative à la signature électronique et décret n° 2001-272 du 30 mars 2001 relatif à la signature électronique.

Statut des laboratoires pharmaceutiques français

À ce jour, la Société n'a pas le statut d'établissement pharmaceutique et, par conséquent, ne peut ni fabriquer les produits candidats qu'elle développe ni envisager directement leur exploitation commerciale. Pour obtenir une licence d'établissement pharmaceutique d'exploitation (distribution) ou de fabrication, il convient de soumettre un fichier de demande spécifique à chacune des deux qualifications auprès de l'ANSM, qui l'accorde uniquement après examen de ce fichier et évaluation, généralement après avoir vérifié que le laboratoire dispose de locaux adéquats, du personnel nécessaire et d'une organisation adaptée avec des procédures satisfaisantes pour réaliser les activités pharmaceutiques envisagées.

La Société confie actuellement la production des lots cliniques à des entreprises de fabrication sous contrat (*Contract Manufacturing Organization*, ou CMO) et entend poursuivre ainsi pour la production des premiers lots commerciaux. Elle envisagera peut-être d'internaliser la production une fois son premier produit candidat approuvé par les autorités réglementaires.

Remboursement

La vente des produits dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs réduisent de plus en plus le remboursement des médicaments et services médicaux. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament est généralement indépendant du processus de détermination de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur versera pour ce médicament une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, inclus sur une liste approuvée, également appelée « formulaire », qui peut ne pas inclure tous les médicaments approuvés pour une indication donnée.

Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout produit candidat dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la rentabilité du produit candidat, outre les coûts requis pour

obtenir l'approbation de la FDA et les autres approbations réglementaires comparables. Que la Société mène ou non ces études, ses produits candidats pourraient ne pas être considérés comme étant des médicaments nécessaires ou rentables. La décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un produit ne garantit nullement la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat du médicament par d'autres tiers payeurs. Le tiers payant peut ne pas être suffisant pour permettre à la Société de maintenir des prix assez élevés en vue d'un retour sur investissement satisfaisant en ce qui concerne le développement du produit.

La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités des gouvernements étatiques et fédéraux et le prix des médicaments a concentré les efforts en la matière. Le gouvernement américain, les assemblées législatives des États et les gouvernements d'autres pays ont fait preuve d'un grand intérêt envers la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts, notamment le contrôle des prix, les restrictions en matière de remboursement et les exigences de substitution générique. L'adoption de mesures de contrôle des prix et de maîtrise des coûts, ainsi que l'adoption de politiques plus restrictives dans des juridictions dans lesquelles des contrôles et mesures existent déjà, pourrait limiter les revenus nets et les résultats de la Société. La diminution du remboursement par des tiers payeurs d'un produit candidat ou une décision par un tiers payeur de ne pas le couvrir pourrait réduire le recours à ce produit par les médecins et avoir un effet négatif considérable sur les ventes, le résultat d'exploitation et la situation financière de la Société.

Par exemple, l'ACA, promulguée en mars 2010, devrait avoir d'importantes répercussions sur l'industrie de la santé. Elle devrait étendre la couverture pour les personnes non assurées, tout en plafonnant les dépenses de santé globales. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, entre autres, cette loi devrait étendre et accroître les réductions accordées par l'industrie pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid et elle modifie les exigences de couverture en vertu du programme Medicare partie D. La Société ne peut pas anticiper les répercussions de l'ACA sur les laboratoires pharmaceutiques, car la plupart des réformes prévues par la loi requièrent la promulgation de réglementations détaillées mettant en œuvre des dispositions législatives, ce qui n'a pas encore eu lieu.

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Le 2 août 2011, le *Budget Control Act* (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Le « Supercomité » de réduction des déficits aux États-Unis (*Joint Select Committee on Deficit Reduction*), chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1 200 milliards de dollars entre 2013 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2 % par exercice fiscal, à compter d'avril 2013. Le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'American Taxpayer Relief Act (ATRA, loi d'allégement fiscal) de 2012, qui retardait de deux mois supplémentaires les coupes budgétaires mandatées par les dispositions de « séquestration » du Budget Control Act de 2011. L'ATRA, entre autres, a également réduit les paiements Medicare versés à différents prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans. Il est prévisible que d'autres mesures réformatrices du système de santé fédéral seront adoptées à l'avenir, qui pourraient limiter les sommes que les gouvernements étatiques et fédéraux verseront pour les médicaments et services médicaux et, à leur tour, réduire considérablement la valeur projetée de certains projets de développement et la rentabilité de la Société.

Par ailleurs, dans certains pays, le prix proposé pour un médicament doit être approuvé avant sa mise sur le marché en toute légalité. Les exigences régissant la tarification des médicaments varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'Union européenne propose différentes options permettant à ses États membres de restreindre l'éventail de médicaments remboursés par leur système d'assurance-maladie national et de contrôler les prix des médicaments à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour le médicament ou adopter un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité du laboratoire mettant le médicament

sur le marché. En France, par exemple, l'accès effectif au marché suppose que les futurs produits soient pris en charge par les hôpitaux (par le biais d'un accord pour les communautés locales) ou remboursés par la sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). Il n'existe aucune garantie que tout pays ayant mis en œuvre des contrôles des prix ou des plafonds de remboursement pour les médicaments de la Société autorisera des accords de tarification et de remboursement favorables pour l'un de ses produits candidats, quel qu'il soit. Historiquement, les produits lancés dans l'Union européenne ne suivent pas les structures tarifaires américaines et les prix tendent généralement à être nettement inférieurs.

Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

Les activités de la Société aux États-Unis et ses accords avec les investigateurs cliniques, les prestataires de soins, les consultants, les tiers payeurs et les patients peuvent l'exposer à des lois fédérales et étatiques en matière de fraude et d'abus largement applicables et à d'autres lois relatives aux soins de santé. Ces lois peuvent affecter, entre autres, la recherche, les propositions de vente, les actions marketing et les programmes pédagogiques autour de ses produits candidats obtenant une AMM. Les lois susceptibles d'influer sur la capacité de la Société à mener ses opérations incluent, entre autres :

- l'Anti-Kickback Statute (loi fédérale anticorruption) qui interdit notamment aux personnes de solliciter, de recevoir, d'offrir ou de verser une rémunération (dont tout pot-de-vin, tout dessous-de-table ou toute réduction), en toute connaissance de cause et de plein gré, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour induire, récompenser ou en retour de la recommandation d'une personne pour, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service remboursable en vertu d'un programme fédéral de soins de santé, tel que les programmes Medicare et Medicaid ;

- les lois civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, qui imposent des pénalités et déclenchent des mesures de dénonciation civile à l'encontre de personnes et d'organisations pour, entre autres, présenter, en toute connaissance de cause, ou entraîner la présentation d'allégations de paiement de la part de Medicare, de Medicaid ou d'autres tiers payeurs, qui sont fausses ou frauduleuses, ou faire une fausse déclaration ou un faux enregistrement pour le paiement d'une fausse allégation ou éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, notamment, fournir des factures ou des informations de codage inexactes aux clients ou promouvoir un médicament hors AMM ;

- le Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA, loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie) de 1996, qui a créé de nouvelles lois pénales fédérales interdisant l'exécution d'un plan visant à frauder tout régime d'assurance-maladie ou à falsifier, dissimuler ou couvrir, en toute connaissance de cause et de plein gré, un fait important ou produire de fausses déclarations concernant des questions de santé ;

- le Physician Payments Sunshine Act (loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins), promulgué dans le cadre de l'ACA, qui requiert que les fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales couverts suivent et déclarent, tous les ans, les rémunérations versées aux CMS et d'autres transferts de valeur en faveur de médecins ou de CHU et certains intérêts en matière de propriété ou d'investissements détenus par des médecins ou les membres de leur famille proche ;

- l'HIPAA, tel qu'amendé par le Health Information Technology and Clinical Health Act (HITECH, loi sur l'informatique de la santé au service de la santé économique et clinique) et ses règlements d'application, qui imposent certaines obligations aux organisations couvertes et à leurs associés en matière de confidentialité, de sécurité et de transmission des informations de santé personnellement identifiables ; et

- les lois étatiques équivalant à chacune des lois fédérales énumérées ci-dessus, notamment les lois étatiques anticorruption et relatives aux fausses allégations, qui peuvent s'appliquer à des articles ou services remboursés par tout tiers payeur, notamment des assureurs commerciaux ; les lois étatiques relatives à la transparence ou à la mise sur le marché applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut s'avérer plus vaste que les exigences fédérales ; les lois étatiques qui exigent que les entreprises biopharmaceutiques se conforment aux recommandations de conformité facultatives du secteur biopharmaceutique et aux recommandations de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral, ainsi que les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances. La plupart de ces lois diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA, ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

L'ACA a élargi le champ d'application des lois fédérales relatives à la fraude et aux abus, entre autres, en modifiant l'exigence d'intention de l'Anti-Kickback Statute fédéral et les lois pénales fédérales relatives à la fraude au système de santé applicables. Conformément à cet amendement législatif, il est désormais inutile qu'une personne ou une organisation ait connaissance de cette loi ou fasse preuve d'une intention spécifique de l'enfreindre pour la violer. Par ailleurs, l'ACA stipule que le gouvernement peut faire valoir qu'une déclaration comprenant des articles ou services obtenus à la suite d'une violation de l'Anti-Kickback Statute fédéral constitue une allégation fausse ou frauduleuse pour l'application du False Claims Act (loi pénale relative aux fausses allégations) ou de la loi pénale sur les sanctions pécuniaires.

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a conclus avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment les lois relatives à la fraude et aux abus et d'autres lois relatives aux soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou toute autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales, à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

Collaborateurs

Le 30 juin 2014, DBV Technologies comptait 47 collaborateurs. À chacune des dates indiquées, le nombre de collaborateurs ventilé par service et par site se présentait de la manière suivante :

	Au 31 décembre			Au 30 juin
	2011	2012	2013	2014
Fonction:				
Développement préclinique et affaires réglementaires	3	4	5	5
Développement clinique	1	4	4	4
Recherche	10	13	18	21
Ingénierie et production	5	5	6	6
Direction et administration	5	8	11	11
Total	24	34	44	47

	Au 31 décembre			Au 30 juin
	2011	2012	2013	2014
Site:				
France	24	34	44	46
États-Unis	—	—	—	1
Total	24	34	44	47

Locaux

La société loue ses bureaux, d'une surface de 1 479 mètres carrés, à Bagneux (Île-de-France). Le bail de ces locaux arrive à expiration le 31 mai 2020. L'espace actuel de ces bureaux est suffisant pour répondre aux besoins de la Société.

Poursuites judiciaires

De temps à autre, il est possible que la Société soit impliquée dans des poursuites judiciaires ou exposée à des réclamations survenant dans le cadre normal de ses activités. Elle n'est actuellement partie à aucunes poursuites judiciaires qui, si elles étaient dirigées contre elle, auraient, individuellement ou prises collectivement, des effets négatifs considérables sur ses activités, son résultat d'exploitation, sa situation financière ou sa trésorerie. Quel qu'en soit le résultat, tout litige peut avoir des conséquences négatives pour la Société, en raison des frais engagés pour sa défense et son règlement, ainsi que de la réaffectation des ressources de direction, entre autres facteurs.

8. ORGANIGRAMME

Le 7 avril 2014, DBV Technologies a annoncé la création d'une filiale américaine, DBV Technologies Inc, filiale détenue à 100%.

Les activités cliniques de DBV Technologies sont en partie tournées vers les Etats-Unis. C'est le cas notamment du développement clinique du premier produit de la Société, Viaskin® Peanut, premier traitement de l'allergie à l'arachide, dont les États-Unis sont le principal marché potentiel. La création de DBV Technologies Inc. s'inscrit dans son contexte, et représente un élément important du plan stratégique de la Société.

La Société ne détient aucune autre filiale.

9. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants sont détaillés au paragraphe 22 du Document de Référence 2013.

10. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

10.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Au jour du dépôt de l'Actualisation, le Conseil d'administration de la Société est composé des sept membres suivants :

Nom	Principale fonction dans la Société	Autre fonction dans la Société	Principale fonction hors de la Société*	Dates de 1ère nomination et de dernier renouvellement
Dr Pierre-Henri BENHAMOU	Président-directeur général	Président-directeur général	Néant	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 23 décembre 2005. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé. Nommé en qualité de président-directeur général par le conseil d'administration du 25 février 2010, puis en tant que directeur général par le conseil d'administration du 23 décembre 2010, suite à la dissociation des fonctions de président et de directeur général. Nommé en qualité de président-directeur général par le conseil d'administration du 17 janvier 2012 suite au cumul des fonctions de président et directeur général suite à la démission de M. Georges Horner III de son mandat de président. Le conseil d'administration du 3 juin 2014 a renouvelé le mandat de président-directeur général de M. Benhamou pour la durée de son mandat d'administrateur.
George HORNER III (Administrateur indépendant)	Administrateur	Membre du comité des rémunérations	Néant	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 16 décembre 2010. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé. Nommé en qualité de président par le conseil d'administration du 23 décembre 2010, mandat dont il a démissionné le 17 janvier 2012.
Dr Torbjörn BJERKE (Administrateur indépendant)	Administrateur	Membre du comité d'audit	Directeur général Karolinska Development AB	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 27 février 2006. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.
Sofinnova Partners représenté par Dr Rafaèle TORDJMAN	Administrateur	Président du comité des rémunérations	Associée Sofinnova Partners	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 23 décembre 2005. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.
Peter HUTT (Administrateur indépendant)	Administrateur	Néant	Associé Covington & Burling LLP	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 21 janvier 2009. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.
Chahra LOUAFI	Administrateur	Président du comité d'audit	Directrice d'investissements BPI Frances	Cooptée par le Conseil d'Administration du 15 juillet 2014 en remplacement de BPI France Investissement démissionnaire pour la durée du mandat restant à courir de son prédécesseur, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2014 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.
Dr Didier HOCH	Administrateur	Membre du comité des rémunérations	Chairman BioVision (The World Life Sciences forum)	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 6 juin 2012. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.

Maïlys FERRERE	Censeur	Néant	Directrice Pôle Investissement Large Venture BPI France	Nommé pour la première fois par l'assemblée générale du 6 juin 2012. Mandat renouvelé par l'assemblée générale du 3 juin 2014 pour une durée de deux ans expirant à l'issue de l'assemblée générale à tenir en 2016 devant approuver les comptes de l'exercice écoulé.

* Pour les administrateurs personne morale, la fonction principale en dehors de la Société indiquée est celle exercée par le représentant permanent

Les adresses professionnelles des membres du Conseil d'administration sont les suivantes :

- Pierre-Henri BENHAMOU : siège social de la Société ;
- Georges HORNER III : siège social de la Société ;
- Torbjorn BJERKE : Karolinska Development, Fogdevreten 2 A, SE-17165 Solna, Suède ;
- Sofinnova Partners représenté par Rafaèle TORDJMAN : 17 rue de Surène 75008 Paris ;
- Peter HUTT : Covington & Burling LLP, 1201 Pennsylvania Avenue, N.W., Washington, DC 20004 , USA;
- Didier HOCH : Biovision, 210 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon ;
- Chahra LOUAFI : siège social de BPI France, 137 rue de l'Université, 75007 Paris.

Il n'existe entre les personnes mentionnées ci-dessus aucun lien familial.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document de référence, aucun des membres du Conseil d'administration et de la direction générale, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

10.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Le président-directeur général et les administrateurs qui constituent l'équipe dirigeante sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir paragraphe 11.).

Excepté le pacte d'actionnaires décrit au paragraphe 14.2 du Document de Référence 2013, il n'existe pas, à la connaissance de la Société au jour de l'établissement du présent document:

- d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec les principaux actionnaires, des clients ou fournisseurs aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé en cette qualité ;
- d'autre restriction acceptée par les membres du conseil d'administration et de la direction générale concernant la cession de leur participation dans le capital de la société.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale.

11. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES CONCERNANT LA SOCIETE ET SON CAPITAL

11.1 RÉPARTITION DU CAPITAL

11.1.1 Tableau de répartition du capital et des droits de vote au 31 août 2014

	% capital et droits de vote théoriques	Nb. actions et droits de vote théoriques
Sofinnova Partners	18,49%	2 869 078
Bpifrance Participations (ex-FSI)	10,91%	1 693 002
Bpifrance Investissement (InnoBio)	7,23%	1 121 192
Sous-total Bpifrance	**18,14%**	**2 814 194**
DBCS (1)	1,98%	307 250
PHYS (2)	1,94%	301 250
Auto-détention	0,02%	3 136
Flottant	57,41%	8 906 595
Management (3)	2,01%	312 382
TOTAL	**100,00%**	**15 513 885**

(1) Holding contrôlée par le groupe familial DUPONT à hauteur de 73,6 % du capital ;
(2) Société dont Pierre-Henri BENHAMOU détient 36,8 % du capital ;
(3) Actions détenues par les membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant, directement ou indirectement, seul ou de concert, plus de 5% du capital ou des droits de vote.

A la connaissance de la Société et au jour du dépôt de l'Actualisation, il n'y a pas eu de variation significative de la répartition du capital telle que présentée ci-dessus depuis le 31 août 2014.

La société a réalisé le 23 juillet 2014 un TPI au terme duquel il ressort les éléments suivants :

- Répartition du capital entre actionnaires résidents et non résidents

Résidents français	Résidents américains	Autres
64,47%	23,75%	11,78%

- Répartition du capital entre actionnaires particuliers et investisseurs institutionnels

Investisseurs institutionnels	Investisseurs particuliers	Autres
81,48%	6,70%	11,82%

11.1.2 Modifications significatives intervenues dans la répartition du capital depuis le 1er janvier 2014 (Déclarations de franchissements de seuils légaux

Franchissements de seuils légaux déclarés depuis le 1er janvier 2014 et jusqu'à la date de dépôt de l'Actualisation :

1/ Par courrier reçu le 3 mars 2014, le concert composé du FCPR Apax France VI et de la société en commandite par actions Altamir, a déclaré avoir franchi en baisse, le 28 février 2014, par suite d'une cession d'actions DBV TECHNOLOGIES hors marché, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la société DBV TECHNOLOGIES et détenir 643 392 actions DBV TECHNOLOGIES représentant autant de droits de vote, soit 4,26% du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
FCPR Apax France VI	463 236	3,07
Altamir	180 156	1,19
Total concert	**643 392**	**4,26**

2/ Par courrier reçu le 26 mars 2014, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited (25 Bank Street, Canary Wharf, Londres, E14 5JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en hausse, le 24 mars 2014, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la société DBV TECHNOLOGIES, et détenir, pour le compte desdits clients, 755 487 actions DBV TECHNOLOGIES représentant autant de droits de vote, soit 5,01% du capital et des droits de vote de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une acquisition d'actions DBV TECHNOLOGIES hors marché.

3/ Par courrier reçu le 15 mai 2014, la société par actions simplifiée Sofinnova Partners (16-18 rue du 4 septembre, 75002 Paris), agissant pour le compte du FCPR Sofinnova Capital V dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en baisse, le 13 mai 2014, les seuils de 20% du capital et des droits de vote de la société DBV TECHNOLOGIES et détenir, pour le compte dudit fonds, 3 054 876 actions DBV TECHNOLOGIES représentant autant de droits de vote, soit 19,87% du capital et des droits de vote de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions DBV TECHNOLOGIES sur le marché.

4/ Par courrier reçu le 2 juillet 2014, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited (25 Bank Street, Canary Wharf, Londres, E14 5JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en baisse, le 1er juillet 2014, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la société DBV TECHNOLOGIES, et détenir, pour le compte desdits clients, 761 346 actions DBV TECHNOLOGIES représentant autant de droits de vote, soit 4,95% du capital et des droits de vote de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions DBV TECHNOLOGIES sur le marché.

11.1.3 Participation et stock-options des administrateurs et dirigeants

A la date de dépôt de l'Actualisation, la participation directe et indirecte des membres du conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières ou instruments donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont les suivantes :

Administrateurs	Actions détenues		Valeurs mobilières ou instruments
	Nombre	% du capital	
Dr Pierre-Henri BENHAMOU	218 724 directement et 301 250 indirectement (1)	1,39 % directement et 1,91 % indirectement (1)	- 2 691 BSA 2 donnant le droit de souscrire 40 365 actions - 8 000 BSPCE 2010 donnant le droit de souscrire 120 000 actions - 219 987 actions gratuites en cours d'acquisition - 129 000 options de souscription donnant le droit de souscrire 129 000 actions
George HORNER	42 650	- %	- 2 500 BSA 2014 donnant le droit de souscrire 2 500 actions

Dr Torbjörn BJERKE	-	- %	- 859 BSA donnant le droit de souscrire à 12 885 actions - 1 036 BSA X donnant le droit de souscrire 15 540 actions - 2 500 BSA 2012 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2013 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2014 donnant le droit de souscrire 2 500 actions
SOFINNOVA Partners	2 869 078	18,19%	Néant
Peter Barton HUTT	-	- %	- 1 095 BSA X donnant le droit de souscrire 16 425 actions - 2 500 BSA 2012 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2013 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2014 donnant le droit de souscrire 2 500 actions
Didier HOCH	-	- %	- 2 500 BSA 2012 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2013 donnant le droit de souscrire 2 500 actions - 2 500 BSA 2014 donnant le droit de souscrire 2 500 actions
Chahra LOUAFI (2)	-	- %	Néant

(1) Actions détenues par PHYS Participations, société dont Pierre-Henri BENHAMOU détient 36,8% du capital;

(2) Chahra Louafi a été cooptée administrateur par le Conseil d'administration réuni le 15 juillet 2014 suite à la démission de Bpifrance Investissements (Innobio), dont elle était la représentante permanente. Cette nomination est consentie pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur, soit l'assemblée générale à tenir en 2016 approuvant les comptes de l'exercice écoulé, et devra être ratifiée par la prochaine assemblée générale.

11.2 CAPITAL SOCIAL

11.2.1 Montant du capital social et historique du capital

A la date de la présente Actualisation, le capital social s'élève à 1 577 130,30 euros divisé en 15 771 303 actions ordinaires de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement libéré. Ces 15 771 303 actions représentent 15 771 303 droits de vote théoriques et 15 767 032 droits de vote réels, l'écart correspondant au nombre d'actions autodétenues.

Historique du capital :

Date	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nb d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital Social	Prix d'émission par action proforma*
06/02/02	Constitution	38 250,00 €	-	3 825	3 825	10,00 €	38 250,00 €	0,07 €
13/03/03	Emission en numéraire actions ordinaires	4 330,00 €	135 520,34 €	433	4 258	10,00 €	42 580,00 €	2,15 €
15/05/03	Exercice BSA A	4 950,00 €	154 925,10 €	495	4 753	10,00 €	47 530,00 €	2,15 €
30/09/03	Exercice BSA B	2 470,00 €	97 267,61 €	247	5 000	10,00 €	50 000,00 €	2,69 €
30/09/03	Exercice de BSPCE	2 000,00 €	62 596,00 €	200	5 200	10,00 €	52 000,00 €	2,15 €
02/10/03	Emission en numéraire actions ordinaires	1 800,00 €	98 200,08 €	180	5 380	10,00 €	53 800,00 €	3,70 €
02/10/03	Emission en numéraire actions ordinaires	7 750,00 €	492 249,78 €	775	6 155	10,00 €	61 550,00 €	4,30 €
23/12/05	Division du nominal par 10	N/A	N/A	55 395	61 550	1,00 €	61 550,00 €	N/A
23/12/05	Emission en numéraire actions P1	5 455,00 €	349 120,00 €	5 455	67 005	1,00 €	67 005,00 €	4,33 €
23/12/05	Emission en numéraire actions P1	61 550,00 €	3 939 200,00 €	61 550	128 555	1,00 €	128 555,00 €	4,33 €
31/03/06	Exercice BSA B	378,00 €	24 192,00 €	378	128 933	1,00 €	128 933,00 €	4,33 €
15/01/07	Exercice BSA Tranche 2 actions P1	121 560,00 €	7 779 840,00 €	121 560	250 493	1,00 €	250 493,00 €	4,33 €
21/01/09	Emission en numéraire ABSA P2	57 143,00 €	3 942 867,00 €	57 143	307 636	1,00 €	307 636,00 €	4,67 €
21/01/09	Emission en numéraire ABSA P3	28 571,00 €	1 971 399,00 €	28 571	336 207	1,00 €	336 207,00 €	4,67 €
21/04/09	Emission en numéraire actions P1'	544,00 €	34 816,00 €	544	336 751	1,00 €	336 751,00 €	4,33 €
16/12/10	Emission en numéraire ABSA P4	116 884,00 €	8 883 184,00 €	116 884	453 635	1,00 €	453 635,00 €	5,13 €
23/12/10	Emission en numéraire ABSA P4	8 832,00 €	671 232,00 €	8 832	462 467	1,00 €	462 467,00 €	5,13 €
09/12/11	Exercice BSA Tranche 2 ABSA P4	125 716,00 €	9 554 416,00 €	125 716	588 183	1,00 €	588 183,00 €	5,13 €
09/12/11	Augmentation de la valeur nominale	294 091,50 €	-294 091,50 €	N/A	588 183	1,50 €	882 274,50 €	N/A
09/12/11	Division de la valeur nominale par 15	N/A	N/A	8 234 562	8 822 745	0,10 €	882 274,50 €	N/A
28/03/12	Emission en numéraire actions ordinaires	457 317,10 €	40 060 977,96 €	4 573 171	13 395 916	0,10 €	1 339 591,60 €	8,86 €
26/04/12	Emission en numéraire actions ordinaires	1 223,10 €	107 143,56 €	12 231	13 408 147	0,10 €	1 340 814,70 €	8,86 €

14/11/13	Emission en numéraire actions ordinaires	168 015,10 €	16 818 311,51 €	1 680 151	15 088 298	0,10 €	1 508 829,80 €	10,11 €
22/01/14	Exercice BSA 2010	3 765,00 €	189 379,50 €	37 650	15 125 948	0,10 €	1 512 594,80 €	5,13 €
10/02/14	Exercice BSA 2012	250,00 €	21 225,00 €	2 500	15 128 448	0,10 €	1 512 844,80 €	8,59 €
10/02/14	Exercice BSA 2013	250,00 €	20 000,00 €	2 500	15 130 948	0,10 €	1 513 094,80 €	8,10 €
02/04/14	Attrib. déf. actions gratuites nouvelles	24 248,40 €	N/A	242 484	15 373 432	0,10 €	1 537 343,20 €	N/A
11/06/14	Exercice BSA 2010	4 500,00 €	226 350,00 €	45 000	15 418 432	0,10 €	1 541 843,20 €	5,13 €
13/06/14	Exercice BSA 2	4 000,50 €	169 221,15 €	40 005	15 458 437	0,10 €	1 545 843,70 €	4,33 €
18/06/14	Exercice BCE X	975,00 €	44 557,50 €	9 750	15 468 187	0,10 €	1 546 818,70 €	4,67 €
19/06/14	Exercice BCE 2010	100,50 €	5 055,15 €	1 005	15 469 192	0,10 €	1 546 919,20 €	5,13 €
25/07/14	Attrib. déf. actions gratuites nouvelles	4 469,30 €	N/A	44 693	15 513 885	0,10	1 551 388,50 €	N/A
19/09/14	Attrib. déf. actions gratuites nouvelles	25 741,80 €	N/A	257 418	15 771 303	0,10	1 577 130,30 €	N/A

* Cette colonne mentionne le prix d'émission par action de chaque opération ayant conduit à une modification du capital social (émission d'actions nouvelles, exercice de BSPCE…) après prise en compte des divisions de la valeur nominale des actions par 10 puis par 15 décidées respectivement par les assemblées générales des 23 décembre 2005 et 9 décembre 2011. Ces prix sont donc comparables au prix d'introduction ayant été retenu dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée à l'occasion de l'admission des titres à la cote du marché réglementé de Euronext à Paris.
A la date de l'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé de Euronext à Paris, l'ensemble des actions de préférence de catégorie P1, P1', P2, P3 et P4 ont été converties en actions ordinaires et l'intégralité du capital est désormais constituée d'actions ordinaires.

11.2.2 Capital potentiel

- Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE)

Les plans en cours sont exposés au paragraphe 21.1.4.1 du Document de Référence 2013.

- Bons de souscription d'actions

Les plans en cours sont exposés ci-après ainsi qu'au paragraphe 21.1.4.2 du Document de Référence 2013.

Par décision en date du 3 juin 2014, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer 10 000 bons de souscription d'actions (BSA) selon les modalités suivantes :

Information sur les BSA	
Date d'Assemblée	3 juin 2014
Date du Conseil d'Administration	3 juin 2014
Nombre total de BSA attribués	10 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites, dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par les mandataires sociaux, à savoir :	
Monsieur George Horner	2 500
Monsieur Torbjorn Bjerke	2 500
Monsieur Peter Hutt	2 500
Monsieur Didier Hoch	2 500
Nombre de bénéficiaires non mandataires	-
Point de départ d'exercice des BSA	3 juin 2014
Date d'expiration de la période de souscription des Bons	30 juin 2014
Date d'expiration concernant l'exercice des BSA	3 juin 2024
Prix d'achat du bon	1,88 €

Prix de souscription des actions par exercice des bons	18,79 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	N/A
Nombre d'actions souscrites au 31 août 2014	Néant
Nombre cumulé de BSA annulés ou caduques au 31 août 2014	-
BSA exerçables au 31 août 2014	10 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites au 31 août 2014	10 000

Bons de souscription d'actions consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et bons de souscription d'actions exercés par ces derniers	**Nombre total de BSA**	**Prix de souscription des actions sur exercice des Bons**
Bons de souscription d'actions consentis durant l'exercice par l'émetteur, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre de BSA consentis est le plus élevé. (Information globale)	Néant	Néant
Bons de souscription d'actions détenus sur l'émetteur, exercés, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre de d'actions souscrites sur exercice des bons est le plus élevé. (Information globale)	N/A	N/A

- Actions gratuites

Les plans en cours sont exposés ci-après ainsi qu'au paragraphe 21.1.4.3 du Document de Référence 2013.

Par décision en date du 3 juin 2014, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer 186 000 actions gratuites nouvelles. Ce plan présente les caractéristiques suivantes :

Information sur les actions gratuites	
Date d'Assemblée	3 juin 2014
Date du Conseil d'Administration	3 juin 2014
Nombre total d'actions gratuites attribuées	186 000
Nombre d'actions attribuées gratuitement à :	
- Monsieur Benhamou Pierre-Henri	60 000
Date d'attribution définitive des actions gratuites (sous réserve des conditions d'attribution) (1)	3 juin 2016 (2) (3)
Date de fin de période de conservation	3 juin 2018 (2)
Nombre cumulé d'actions gratuites annulées ou caduques au 31 août 2014	Néant
Actions attribuées gratuitement restantes au 31 août 2014	186 000

(1) En cas d'incapacité d'un bénéficiaire telle que définie à l'article L. 225-197-1, I al. 6 du Code de commerce pendant la période d'acquisition, ledit bénéficiaire pourra demander l'attribution des actions dans le délai de six (6) mois à compter de l'événement ayant entraîné l'incapacité.
En cas de décès d'un bénéficiaire pendant la période d'acquisition, ses héritiers pourront demander l'attribution gratuite des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès.

(2) Sous réserve du cas particulier des « Key Managers ». La date d'attribution définitive et de fin de période de conservation pourraient être différentes pour les « Key Managers » au regard des conditions de performance.

(3) L'acquisition des actions gratuites est subordonnée pour les "Key Managers", dont Monsieur Benhamou, à l'atteinte des deux critères de performance ci-dessous :
- ✓ La moitié des actions attribuées aux Key Managers ne sera acquis qu'à la plus tardive des deux dates suivantes (i) expiration d'une période de deux ans à compter de l'attribution et (ii) inclusion du centième patient dans l'étude de phase III de Viaskin® Peanut au plus tard douze (12) mois après l'inclusion du premier patient dans l'étude ; et

- ✓ La moitié des actions attribuées aux Key Managers ne sera acquis qu'à la plus tardive des deux dates suivantes (i) expiration d'une période de deux ans à compter de l'attribution et (ii) agrément du protocole Viaskin Peanut phase III par la FDA.

A cet égard, il est précisé qu'en cas de changement de contrôle de la Société (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce), les critères de performance seront considérés comme définitivement atteints.

Par ailleurs, le Conseil a fixé à 10% des actions acquises, le nombre d'actions à conserver au nominatif par Monsieur Pierre-Henri Benhamou jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Actions gratuites consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et attribution définitive au profit de ces derniers	**Nombre total d'actions gratuites**
Actions gratuites consenties durant l'exercice par l'émetteur aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions consenties est le plus élevé. (Information globale)	121 500
Actions gratuites attribuées par l'émetteur, ayant fait l'objet d'une attribution définitive durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'actions ainsi attribuées est le plus élevé. (Information globale)	321 161

- Stock-options

Les plans en cours sont exposés au paragraphe 21.1.4.4 du Document de Référence 2013.

Par décision en date du 3 juin 2014, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer 75 000 options de souscription d'actions. Ce plan présente les caractéristiques suivantes :

Intitulé du plan	**SO 2014**
Date d'assemblée	03/06/14
Date d'attribution par le CA	03/06/14
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	75 000
Nombre total d'options attribuées *dont attribuées aux mandataires sociaux :*	75 000 *0*
Point de départ de l'exercice des options	04/06/16 (1)
Date d'expiration des options	03/06/24
Prix de souscription (6)	19,01 €
Nombre d'actions souscrites au 31 août 2014	-
Nombre total d'options annulées ou caducs au 31 août 2014	-
Nombre total d'options restantes au 31 août 2014	75 000

(1) Par exception, en cas de changement de contrôle de la Société (au sens de l'article L.233-3 du Code de Commerce) intervenant avant le 4 juin 2016, la totalité des options pourrait être exercée par anticipation.

Options de souscription 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**	**Prix moyen pondéré**
Options consenties durant l'exercice par l'émetteur, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options consenties est le plus élevé. (Information globale)	75 000	19,01 €
Options détenues sur l'émetteur, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi souscrites est le plus élevé. (Information globale)	N/A	N/A

- Synthèse des instruments dilutifs

Compte tenu de l'ensemble des instruments dilutifs existants, le nombre d'actions nouvelles susceptibles d'être émises s'élève, au 22 septembre 2014, à 2 522 202 soit un capital potentiel de 13,79 % (sur une base diluée).

11.2.3 Capital autorisé non émis

Nature de la délégation ou de l'autorisation	Date de l'AGE	Date d'expiration	Montant autorisé	Utilisations	Montant résiduel à la date d'établissement de l'Actualisation
Délégation en vue d'augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes	04/06/13	03/08/15	150 000 €	Néant	150 000 €
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec maintien du DPS	04/06/13	03/08/15	536 000 € (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)	Néant	536 000 € (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec suppression du DPS par offre au public	03/06/14	02/08/16	20% du capital au jour de l'AG (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)	Néant	20% du capital au jour de l'AG (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec suppression du DPS par placement privé	03/06/14	02/08/16	20% du capital au jour de l'AG (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)	Néant	20% du capital au jour de l'AG (montant nominal de l'augmentation de capital) 25 000 000 € (montant nominal des titres de créance)
Délégation en vue d'augmenter le capital avec suppression du DPS en faveur des adhérents d'un PEE	03/06/14	02/08/16	4% du capital au jour de l'AG	Néant	4% du capital au jour de l'AG
Délégation en vue d'augmenter le capital en rémunération d'un apport de titres ou de valeurs mobilières	04/06/13	03/08/15	10% du capital au jour de l'AG	Néant	10% du capital
Délégation en vue d'émettre des BSA, BSAANE, BSAAR réservés à une catégorie de personnes	03/06/14	02/12/15	2% du capital au jour de l'AG	(1)	297 468 actions
Autorisation d'émettre des options de souscription et/ou d'achat d'actions	03/06/14	02/08/17	6% du capital au jour de l'AG	(2)	847 405 actions
Autorisation d'attribuer des actions gratuites	03/06/14	02/08/17	4% du capital au jour de l'AG	(3)	428 937 actions

(1) Le Conseil d'administration lors de sa réunion du 3 juin 2014 a décidé d'attribuer 10 000 bons de souscription d'actions donnant le droit de souscrire 10 000 actions d'une valeur nominale de 0,10 €.

(2) Le Conseil d'administration lors de sa réunion du 3 juin 2014 a décidé d'attribuer 75 000 options de souscription d'actions. Chaque option donne le droit de souscrire une action de la Société.

(3) Le Conseil d'administration du 3 juin 2014 a décidé d'attribuer 186 000 actions gratuites.

12. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date de dépôt de la présente Actualisation, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

TABLE DE CONCORDANCE de l'Actualisation du Document de Référence
(annexe 1 du Règlement européen 809/2004 du 29 avril 2004)

INFORMATIONS	Document de Référence 2013 Pages	Actualisation Pages
1. PERSONNES RESPONSABLES		
1.1. Personnes responsables des informations	9 -10	3
1.2. Attestation du responsable du document de référence	9	3
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES		
2.1. Coordonnées	11	4
2.2. Changements	N/A	4
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES		
3.1 Informations financières historiques	13	6
3.2 Informations financières intermédiaires	N/A	7-32
4. FACTEURS DE RISQUE	14 – 33	27-30 / 34-38
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR		
5.1. Histoire et évolution de la société	34-37	
5.1.1. Raison sociale	34	
5.1.2. Enregistrement au R.C.S	34	
5.1.3. Date de création et durée	34	
5.1.4. Siège social – forme juridique – législation applicable	34	
5.1.5. Événements importants dans le développement des activités de la société	34-37	
5.2. Principaux investissements	37-38	
5.2.1 Réalisés	37	
5.2.2 En cours	38	
5.2.3 Programmés	38	
6. APERÇU DES ACTIVITES		
6.1. Principales activités	39-75	39-80
6.1.1 Opérations et principales activités	39-57	39-80
6.1.2 Nouveaux produits	-	
6.2. Principaux marchés	55-56	
6.3. Événements exceptionnels	N/A	
6.4. Degré de dépendance	19 / 33	36-38
6.5 Position concurrentielle	16-17	62-63
7. ORGANIGRAMME		
7.1. Description sommaire du groupe	76 (Néant)	81
7.2 Liste des filiales importantes	76 (Néant)	81

INFORMATIONS	Document de Référence 2013 Pages	Actualisation Pages
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS		
8.1. Immobilisations corporelles importantes existantes ou planifiées	77	
8.2. Impact environnemental de l'utilisation de ces immobilisations	79-80	
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT		
9.1. Situation financière	90-98	23-26
9.2. Résultat d'exploitation	N/A	
9.2.1. Facteurs importants	N/A	
9.2.2. Changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets	N/A	
9.2.3 Influences extérieures	N/A	
10. TRESORERIE ET CAPITAUX		23-26
10.1. Capitaux de l'émetteur	99	
10.2. Flux de trésorerie	102	
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	102	
10.4. Restriction à l'utilisation des capitaux	103	
10.5. Sources de financement attendues	103	
11. R&D, BREVETS ET LICENCES	104-114	37-38 / 61-62 / 73
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES		
12.1. Principales tendances	115-116 /57-65	
12.2. Éléments susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives	115 /44-49	
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES		
13.1. Principales hypothèses	117 (Néant)	
13.2. Rapport des commissaires aux comptes	N/A	
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE		
14.1. Informations concernant les membres des organes d'administration et de direction de la société	118-123	83-84
14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de la direction générale	123	84
15. REMUNERATION ET AVANTAGES		
15.1. Rémunérations versées	124-128 / 214-219	89-92
15.2. Provisions pour retraites ou autres	129	
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION		
16.1. Durée des mandats	118	83-84
16.2. Contrats de service	130 (Néant)	
16.3. Comités	130 / 135-137	
16.4. Conformité aux règles du gouvernement d'entreprise	130-141	
17. SALARIES		
17.1. Répartition des effectifs	145	

INFORMATIONS	Document de Référence 2013 Pages	Actualisation Pages
17.2. Participations et stock options	146-147 / 215-216	86-87
17.3. Accord de participation au capital	147 (Néant)	
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		
18.1. Répartition du capital	148	85-86
18.2. Droits de vote différents	148 (Néant)	
18.3. Contrôle de l'émetteur	148	
18.4. Accords d'actionnaires	149 / 151 / 228	
19. OPERATION AVEC DES APPARENTES	151	26
20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE		
20.1. Informations financières historiques	152	
20.2. Informations financières pro-forma	152 (N/A)	
20.3. États financiers	153-208	
20.4. Vérification des informations financières historiques annuelles	209-211	
20.4.1. Déclarations	N/A	
20.4.2. Autres informations vérifiées	N/A	
20.4.3. Autres informations non vérifiées	N/A	
20.5. Dates des dernières informations financières	211	
20.6. Informations financières intermédiaires et autres	N/A	7-22
20.7. Politique de distribution de dividendes	211	
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	211-212	80/93
20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	212 (Néant)	
21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
21.1. Capital social	213-228	
21.1.1. Capital souscrit et autorisé	213 / 220-221	88 / 92-93
21.1.2. Actions non représentatives du capital	213 (Néant)	
21.1.3. Autodétention et autocontrôle	213-214	
21.1.4. Valeurs mobilières	214-219	89-92
21.1.5. Conditions d'acquisition	N/A	
21.1.6. Options ou accords	N/A	
21.1.7. Historique du capital	222-223	88-89
21.2. Acte constitutif et statuts	229-236	
21.2.1. Objet social	229	
21.2.2. Règlement des organes de gestion et de contrôle	229-231	
21.2.3. Droits et privilèges des actions	231	
21.2.4. Modification des droits des actionnaires	232	
21.2.5. Assemblées générales	232-235	

INFORMATIONS	Document de Référence 2013 Pages	Actualisation Pages
21.2.6. Éléments de changement de contrôle	236	
21.2.7. Seuils de participation	236	
21.2.8. Conditions régissant les modifications statutaires	236 (Néant)	
22. CONTRATS IMPORTANTS	237-241/ 112-114	82
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS		
23.1. Déclaration d'expert	242 (Néant)	
23.2. Autres déclarations	242 (Néant)	
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	243	
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	244 (N/A)	