



Société anonyme au capital de 253 834,10 euros
réparti en 5 076 682 actions de 0,05 euro de valeur nominale chacune
Siège social : 102, route de Noisy, 93235 Romainville
428 859 052 RCS Bobigny

Document de base



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son Règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 22 décembre 2006 sous le numéro I.06-198. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

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

TABLE DES MATIERES

Page

1. PERSONNES RESPONSABLES.....	3
1.1 Responsable du document de base	3
1.2 Attestation de la personne responsable	3
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	4
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	4
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	4
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	6
4. FACTEURS DE RISQUES.....	6
4.1 Risques liés à l'activité de la Société	7
4.2 Risques financiers	12
4.3 Risques juridiques	14
4.4 Risques liés à l'éthique et à l'opinion publique	18
4.5 Risques liés à l'utilisation de matériel biologique ou de matériels dangereux	18
4.6 Autres risques	19
4.7 Assurances et couverture des risques	19
5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	20
5.1 Histoire et évolution de la Société	20
5.2 Investissements	23
6. APERCU DES ACTIVITES	24
6.1 Introduction	24
6.2 Principaux marchés	26
6.3 La technologie de la Société.....	33
6.4 La stratégie de la Société	42
6.5 Modèle économique et politique commerciale de la Société	43
6.6 Politique de recherche et développement	47
6.7 Politique de propriété intellectuelle	51
6.8 Facteurs exceptionnels.....	55
6.9 Dépendance de l'émetteur.....	55
6.10 Indicateurs du positionnement concurrentiel	55
7. ORGANIGRAMME.....	57
7.1 Organisation du groupe, le cas échéant.....	57
7.2 Liste des filiales	57
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....	57
8.1 Descriptif	57
8.2 Questions environnementales	57
9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	57
9.1 Situation financière	57
9.2 Résultat.....	58
9.3 Conditions d'emprunt et structure de financement de l'émetteur	75
10. TRESORERIE ET CAPITAUX.....	76
10.1 Trésorerie.....	76
10.2 Liquidités financières de la Société	79
10.3 Sources de financement	79
10.4 Besoins de financement futurs	79
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES	80
12. TENDANCES	80
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	80
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DIRECTION GENERALE.....	80
14.1 Dirigeants, administrateurs et censeur	80
14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale	90
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES	91
15.1 Rémunérations des mandataires sociaux	91
15.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants	92
15.3 BSA et BSPCE attribués aux mandataires sociaux	93
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	94
16.1 Direction de la Société.....	94

TABLE DES MATIÈRES

(continued)

Page

16.2	Contrats entre les administrateurs et la Société	94
16.3	Comités.....	95
16.4	Gouvernement d'entreprise	98
17.	SALARIES	102
17.1	Nombre de salariés et répartition par fonction.....	102
17.2	Organisation du travail.....	103
17.3	Collaborateurs clés	104
17.4	Participations des administrateurs, dirigeants et censeur	105
17.5	Accord d'intéressement et de participation.....	105
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	106
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	106
18.2	Evolution de l'actionnariat au cours des trois derniers exercices.....	108
18.3	Informations relatives aux opérations intervenues sur le capital de la Société depuis le 1 ^{er} décembre 2005	108
18.4	Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration	109
18.5	Droits de vote des principaux actionnaires.....	109
18.6	Contrôle de la Société	109
18.7	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle.....	109
18.8	Etat des nantissements d'actions et valeurs mobilières de la Société	110
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	110
20.	INFORMATIONS FINANCIERES	111
20.1	Informations financières semestrielles	111
20.2	Informations complémentaires aux annexes aux 30 juin 2006 et 31 décembre 2005	123
20.3	Informations financières historiques annuelles.....	127
20.4	Vérification des informations financières historiques semestrielles	159
20.5	Vérification des informations financières historiques annuelles	160
20.6	Politique de distribution des dividendes	168
20.7	Procédures judiciaires et d'arbitrage	168
20.8	Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	169
20.9	Engagements hors bilan.....	169
20.10	Honoraires des commissaires aux comptes.....	170
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	171
21.1	Capital social	171
21.2	Acte constitutif et statuts.....	182
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	191
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	193
23.1	Désignation des experts	193
23.2	Désignation des tiers	193
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	193
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	193
26.	GLOSSAIRE	194

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de base

Monsieur André Choulika, directeur général de Collectis (ci-après la « Société »).

1.2 Attestation de la personne responsable

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

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

Les informations financières historiques présentées dans le présent document de base ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux figurant en pages 123 et suivantes dudit document de base qui contiennent des observations.

André Choulika
Directeur général

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

- Les commissaires aux comptes titulaires actuellement en exercice sont :

Monsieur Jean-Michel Helenne
20, rue des Pyramides
75001 Paris

Date de début du premier mandat : constitution de la Société en décembre 1999
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

Mazars & Guérard
représentée par Monsieur Guy Isimat-Mirin
EXALTIS
61, rue Henri Regnault
92075 La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : 15 décembre 2006
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

- Le précédent commissaire aux comptes titulaire, en exercice jusqu'au 30 mai 2006, était :

JHM Conseil
représentée par Monsieur Jean-Michel Helenne
20, rue des Pyramides
75001 Paris

Date de début du premier mandat : constitution de la Société en décembre 1999
Son mandat, qui venait à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2005, n'a pas été renouvelé par l'assemblée générale du 30 mai 2006

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

- Les commissaires aux comptes suppléants actuellement en exercice sont :

SOFIREX
représentée par Monsieur Guy Godeau
209, boulevard Voltaire
75011 Paris

Date de début du premier mandat : constitution de la Société en décembre 1999
Date d'expiration du premier mandat : le 30 mai 2006, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle ayant statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2005
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

Monsieur Dominique Müller
61, rue Henri Regnault
92075 La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : 15 décembre 2006

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale ordinaire annuelle
appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

	30 juin 2006	30 juin 2005	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
Chiffre d'affaires	532 485	299 679	5 904 915	699 381	942 897
Résultat d'exploitation	-1 972 466	-2 494 823	-1 245 891	-3 209 739	-3 060 220
Résultat courant	-1 924 194	-2 486 208	-1 224 888	-3 114 300	-2 922 847
Résultat net	-1 733 992	-2 166 933	-771 979	-2 598 366	-2 710 425
Actif immobilisé net	2 153 415	1 956 048	2 037 679	1 907 359	739 060
Capitaux propres	977 896	1 316 363	2 711 698	3 483 297	6 078 137
Quasi fonds propres*	6 426 602	6 155 690	6 396 806	547 200	320 000
Dettes financières	0	0	0	0	0
Dettes d'exploitation	4 400 068	1 694 859	4 202 350	1 729 434	1 231 078
Trésorerie**	6 893 479	5 373 886	7 650 102	1 936 355	5 600 416
Total de bilan	11 844 991	9 209 825	13 351 282	5 763 264	7 655 811

* Les quasi fonds propres sont quasi uniquement constitués du montant nominal et des intérêts des obligations remboursables émises par la Société le 15 juin 2005. Ces obligations seront remboursées, dans l'hypothèse de conversion la plus probable, en 1 738 678 actions (le capital social de la Société est composé de 5 076 682 actions à la date d'enregistrement du présent document de base) dans les dix jours calendaires de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris (voir paragraphe 21.1.4.2.1 ci-dessous). Ce remboursement se traduira par un renforcement des capitaux propres de la Société de 5 661 868 euros (portant le montant total des capitaux propres de 977 896 à 6 639 764 euros en supposant le montant des capitaux propres à la date de remboursement inchangé par rapport au 30 juin 2006 et sans tenir compte des intérêts dus sur les obligations au titre du deuxième semestre 2006) et portera le nombre total d'actions de la Société de 5 076 682 à 6 815 360.

** Le montant au 30 juin 2006 intègre la somme d'environ 2 millions d'euros réclamée par l'Institut Pasteur et mise sous séquestre par la Société au second semestre 2006 ainsi qu'il est précisé au paragraphe 20.7 ci-dessous.

Les informations financières historiques sélectionnées par la Société figurant ci-dessus sont extraites des comptes sociaux des exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 ainsi que des comptes semestriels clos aux 30 juin 2005 et 2006 préparés conformément aux principes comptables français.

4. FACTEURS DE RISQUES

Pour la bonne compréhension du lecteur, le présent document de base comporte un glossaire au chapitre 26.

La Société exerce son activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions de la Société, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le présent document de base, y compris les risques décrits ci-dessous. Ces risques sont, à la date d'enregistrement du présent document de base, ceux dont la Société estime qu'ils sont susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et/ou son développement et dont il est par conséquent important, selon elle, d'avoir connaissance en vue de prendre une décision d'investissement informée. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date

d'enregistrement du présent document de base, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et/ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

La Société n'identifie pas, à ce jour, de stratégie ou facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de la Société.

4.1 Risques liés à l'activité de la Société

4.1.1 Risques liés à la technologie et aux produits

(a) Risque sur la technologie

A ce jour, personne n'a mis sur le marché (c'est-à-dire à la disposition d'un utilisateur final, chercheur ou patient par exemple) un produit utilisant la technologie de la Société ou une technologie similaire, à l'exception de réactifs de laboratoires utilisés comme outils de recherche exclusivement et qui ne génèrent pas de chiffre d'affaires significatif. La Société, ainsi que ses partenaires industriels, pourraient échouer à mettre au point de tels produits pour des applications dans des secteurs industriels divers.

Cette situation s'explique par le fait que la technologie de la Société est récente : la première preuve de concept date de 2004 et la robotisation de la fabrication des produits de la Société s'est étalée sur deux ans (2004-2006). Un premier contrat a été signé avec un grand groupe industriel en 2006 visant à livrer des produits au client. La livraison devrait intervenir au premier trimestre 2007. Plusieurs années s'écouleront toutefois entre cette livraison et la mise à disposition de l'utilisateur final, principalement en raison des délais nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Le brevet et les demandes de brevets que la Société a déposés et qui protègent sa technologie sont également récents : ils ont en effet été déposés depuis la création de la Société en 2000 et de façon prépondérante à partir de 2003. Ce brevet et ces demandes de brevets offrent une protection d'une durée variable d'un territoire à un autre : par exemple cette durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe. La Société consacre d'importants efforts financiers et humains à la protection de sa technologie et met en œuvre des moyens communément utilisés dans l'industrie (tel que le dépôt de résultats complémentaires permettant d'étendre une ou plusieurs revendications d'un brevet) pour prolonger la protection de sa technologie au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat. A la connaissance de la Société, sa technologie est largement protégée par le brevet et les demandes de brevets qu'elle a déposés.

La Société commercialise des sous-licences de la technologie de l'Institut Pasteur ou des produits issus de sa technologie appelés MRS (première vente en 2006) auprès de laboratoires pharmaceutiques, de groupes agronomiques ou de sociétés de biotechnologie.

Les premières méganucléases livrées aux clients et partenaires industriels ou académiques de la Société pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité justifiant leur commercialisation.

(b) Risque sur l'acceptation par les partenaires industriels de la technologie de la Société comme technologie de référence

Les partenaires industriels de la Société pourraient décider de poursuivre d'autres voies de recherche et mettre au point des produits ne faisant pas appel à la technologie de la

Société. Ils pourraient ainsi décider de poursuivre dans des voies de modification aléatoire des génomes.

(c) Risque sur la capacité de la Société d'étendre le champ d'application des méganucléases

Les produits mis au point et commercialisés par la Société, les « méganucléases », n'ont pas encore démontré leur potentiel à grande échelle. L'absence d'efficacité ou une efficacité limitée des méganucléases ne peut être écartée.

La Société est parvenue à ce jour à mettre au point un nombre limité de méganucléases pour un nombre limité de cibles génomiques. La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de mettre au point des méganucléases pour de nombreuses ou *a fortiori* pour toutes cibles génomiques.

La Société a recueilli de nombreuses informations sur la spécificité (capacité à ne couper qu'une seule et même séquence très précise d'ADN) et l'efficacité de ses produits dans des modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal dans des modèles et des tissus bien particuliers. La Société ne peut garantir que ces caractéristiques seront maintenues *in vivo* dans tout type de contexte ou de tissus et, en particulier, chez l'homme.

La Société a démontré que les méganucléases qu'elle produit pourraient avoir une activité pertinente vis-à-vis de certains dysfonctionnements génomiques. Cependant, les méthodes de vectorisation actuelles permettant de transporter le principe actif sur sa cible pourraient échouer à délivrer convenablement et efficacement les méganucléases et ce, en particulier, dans la thérapie humaine.

Même si la Société a démontré que les méganucléases qu'elle produit ont une activité pertinente vis-à-vis de certains dysfonctionnements génomiques, il n'est pas exclu que ces méganucléases aient des effets secondaires liés à la toxicité des produits, ce qui limiterait leur utilisation à un nombre restreint d'applications excluant la thérapie humaine.

(d) Risque sur la capacité de la Société à identifier des cibles offrant le meilleur potentiel économique

Le modèle économique de la Société repose sur la capacité de sa direction à identifier les cibles offrant le meilleur potentiel économique. La direction de la Société ainsi que les conseils et experts dont elle s'entoure pourraient se tromper et mener la Société sur des pistes d'applications peu attractives et peu rémunératrices.

(e) Risque sur la capacité de la Société à négocier la vente de MRS « sur étagère » à des partenaires industriels

Le modèle économique de la Société repose sur sa capacité à produire des applications « sur étagère » vendues au plus grand nombre de clients possible afin, notamment, d'optimiser le temps et le coût de développement de ces produits dans les trois domaines privilégiés par la Société (bioproduction, agronomie et biothérapeutique). La Société pourrait être confrontée à la volonté de ses clients de signer des accords de licence exclusifs qui pourraient limiter le potentiel économique de ses produits.

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

4.1.2 Risques liés aux partenariats de recherche conclus par la Société

Bien que la Société dispose de moyens humains et matériels propres au développement de produits à partir de sa technologie en tant qu'outil de recherche, elle ne dispose pas et ne disposera pas à moyen terme de moyens humains ou matériels dédiés au développement de produits pharmaceutiques ou agronomiques. La mise sur ces marchés agronomiques et pharmaceutiques des produits de la Société nécessite donc la conclusion d'accords de partenariats avec des structures disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant de réaliser les essais *in vitro* et *in vivo* ou autres expérimentations pharmacologiques ou agronomiques requis par la réglementation.

La Société a conclu des partenariats de recherche avec des équipes académiques en vue de valider le pouvoir thérapeutique de certaines méganucléases dans des indications précises.

Bien qu'ils aient été sélectionnés pour leur expertise dans chaque domaine d'application identifié, ces partenaires pourraient rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie de la Société et les retards ou insuccès en découlant retarderaient la conclusion d'accords commerciaux avec des laboratoires pharmaceutiques ou des sociétés de biothérapeutique, voire hypothéqueraient la commercialisation des produits en question.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein des organismes de tutelle de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement pourraient retarder la validation du potentiel des produits de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale.

Bien que la Société entretienne de bons rapports avec ses partenaires académiques et industriels, des conflits pourraient survenir avec certains d'entre eux. En particulier, la Société ne peut garantir que l'un quelconque de ses partenaires actuels ne conçoive ou ne cherche à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société ou tout ou partie de la technologie de la Société, qui serait *de facto* concurrente de l'activité de la Société (voir paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

La Société ne peut pas non plus exclure que certains des partenaires avec lesquels elle collabore dans la poursuite de sa politique de recherche et développement réduisent ou interrompent leurs relations avec elle. Ces personnes se sont contractuellement engagées à ne pas développer d'activités concurrentes avec celles de la Société mais un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines de leurs activités et celles qu'elles consacrent à la Société, privant cette dernière de leur expertise. Cela se traduirait par une perte de savoir-faire et d'expertise pour la Société et pourrait même entraîner la divulgation d'informations confidentielles importantes dans le dispositif de recherche et développement de la Société alors même que ces personnes sont contractuellement tenues à une obligation de confidentialité envers elle.

Il n'est donc pas exclu que ces accords n'assurent pas la protection attendue ou soient violés (voir paragraphe sur les risques liés à la concurrence ci-dessous).

De tels lenteurs et ou insuccès et/ou attitudes concurrentielles des partenaires de la Société pourraient affecter significativement son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.1.3 Risques liés à la concurrence

Les produits développés par la Société se positionnent sur des marchés très compétitifs. Des technologies concurrentes actuelles, émergentes ou non connues à cette date pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, prendre des parts de marché significatives, limitant ainsi les perspectives des produits de la Société.

La Société pourrait également être confrontée à la concurrence de sociétés qui développent des technologies concurrentes qui pourraient leur permettre d'occuper des positions de monopole empêchant ainsi la Société de commercialiser ses produits avec succès. Les concurrents de la Société pourraient mettre au point de nouvelles technologies plus efficaces, plus sûres ou moins chères que celles développées par la Société.

La Société ne peut garantir que d'autres technologies concurrentes ne vont pas se développer ou faire leur apparition et que la technologie des méganucléases s'imposera comme la référence pour couper l'ADN.

Les concurrents de la Société pourraient disposer de moyens financiers ou industriels supérieurs à ceux de la Société. Ils pourraient débaucher des employés de la Société disposant d'un savoir-faire important. Ils pourraient également conclure des accords de partenariats avec des équipes de recherche académiques travaillant actuellement avec la Société. Les clauses de non-concurrence et de confidentialité insérées dans les contrats que signe la Société pourraient ne pas lui offrir une protection suffisante ou être violées. Ces concurrents pourraient par ailleurs conclure des accords de licence avec des organismes de recherche académiques ayant des activités dans les domaines d'intervention de la Société, limitant ainsi la capacité de la Société à enrichir ses activités de recherche et développement.

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

4.1.4 Risques liés à la gestion de la croissance interne et au développement des activités

La Société prévoit une croissance significative de son activité. La Société entend ainsi augmenter ses efforts en matière de recherche et développement et également étoffer ses équipes de vente et de marketing dédiées à la signature des contrats de licence et de partenariat sur les nouveaux produits. Afin de se préparer à cette croissance, la Société aura besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, et de mettre en œuvre de nouvelles compétences tout en continuant de recruter et de former du personnel qualifié.

La mobilisation de l'ensemble de ces moyens pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.1.5 Risques liés à la réalisation d'opérations de croissance externe

La Société envisage à moyen terme la réalisation d'acquisitions sélectives de sociétés de produits ou de technologies qui lui permettraient notamment de renforcer sa position en aval de la chaîne de valeur.

La mise en œuvre de cette stratégie dépend, en partie, de la capacité de la Société à identifier des cibles attractives, à réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes et à les intégrer dans ses opérations ou sa technologie. Par ailleurs, la Société pourrait avoir à financer de telles acquisitions en contractant des emprunts, ou en émettant des titres de capital, ce qui pourrait lui faire prendre des risques financiers (voir le paragraphe 4.2.3 ci-dessous) et imposer certaines restrictions ou avoir un impact dilutif pour ses actionnaires.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

4.1.6 Risques liés à la production

La Société possède aujourd'hui une capacité annuelle de 8 méganucléases et entend augmenter à 20 cette capacité de production d'ici à 2008. Des difficultés inattendues rencontrées lors de la mise en place des nouvelles capacités de production, notamment liées à la difficulté de recruter du personnel qualifié (voir paragraphe 4.1.7 ci-dessous), pourraient survenir.

Le développement de la Société dépend en partie de sa capacité à créer et à développer de nouveaux produits en nombre suffisant ainsi qu'à apporter des améliorations aux produits existants. La Société ne peut garantir qu'elle aura la capacité de créer et de mettre au point ces nouveaux produits dans des délais acceptables par le marché.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

4.1.7 Risques liés aux ressources humaines

La poursuite de la croissance de la Société dépend fortement de sa capacité à attirer, motiver et retenir un personnel hautement qualifié. Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante, en particulier de son directeur général, Monsieur André Choulika, de son directeur général délégué, Monsieur David Sourdivé, et de son directeur scientifique, Monsieur Frédéric Pâques. Bien que la Société mène depuis plusieurs années des programmes de gestion de la connaissance (*knowledge management*), constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et développement ou de commercialisation pourrait affecter la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société devra dans les prochaines années accélérer son recrutement de personnel hautement qualifié capable de mener des activités de recherche et développement ou commerciales à haute valeur ajoutée. La concurrence avec les autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir ces personnes est intense dans le domaine d'activité de la Société. La Société pourrait ainsi ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions économiquement acceptables. L'incapacité de la Société à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.2 Risques financiers

4.2.1 Risques économiques

La Société se situe à un stade précoce de son histoire. Créée en décembre 1999, elle n'a pas encore dégagé de bénéfices et présente, au 30 juin 2006, un report à nouveau négatif de 9 161 173 euros. Une telle situation, fréquente dans le secteur d'activité de la Société, pourrait se perpétuer quelques années encore. La Société pourrait ne pas réussir à dégager à court, moyen ou long terme des bénéfices et se trouver ainsi dans l'impossibilité de poursuivre ses activités.

Depuis sa création et jusqu'au 30 juin 2006, la Société a enregistré un total de 11 399 306 d'euros de revenus. Ces revenus ont deux origines distinctes : (i) les produits de contrats commerciaux ou de licence signés avec des sociétés de biotechnologie ou des laboratoires pharmaceutiques pour 8 972 554 euros ; et (ii) des subventions du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche ou de l'Union Européenne pour un montant de 2 426 752 euros.

Les revenus commerciaux de la Société sont susceptibles de variations significatives et cela plus particulièrement dans les domaines pharmaceutiques et agronomiques. Ils sont en effet fonction de la validation des technologies développées par la Société, par ses partenaires académiques ou industriels, puis de la conclusion de contrats et de l'atteinte d'objectifs par les clients ou partenaires de la Société, la Société ne disposant pas actuellement et n'ayant pas vocation à disposer à moyen terme, des moyens humains et matériels nécessaires au développement complet en interne de produits à partir de sa technologie à destination des marchés pharmaceutique et agronomique (voir paragraphe sur les risques liés aux partenariats de recherche conclus par la Société ci-dessus).

Les contrats actuels que la Société a conclus avec des sociétés de biotechnologie et des laboratoires pharmaceutiques pourraient ne pas générer les revenus attendus. Ces contrats de licence ou d'évaluation portant sur une partie du portefeuille technologique de la Société prévoient des paiements liés à l'atteinte de résultats scientifiques et techniques par le client ou le partenaire industriel mettant en œuvre la technologie de la Société. Les clients ou partenaires industriels de la Société pourraient ne pas atteindre les résultats attendus malgré l'assistance des équipes techniques et scientifiques de la Société, limitant ainsi les revenus de cette dernière. Il en ira de même pour les contrats que la Société entend conclure dans les prochaines années avec ses clients ou partenaires industriels actuels ainsi qu'avec de nouveaux clients ou partenaires industriels.

Les revenus commerciaux de la Société pourraient être également affectés si les efforts commerciaux fournis par la Société se révélaient infructueux et si elle ne parvenait pas à conclure des accords industriels à l'échelle souhaitée ou encore en cas de retard dans la conclusion de tels accords. La Société pourrait être contrainte de limiter ses efforts de recherche et développement afin de limiter ses pertes.

Même si la Société espère disposer à moyen terme de produits commercialisés et d'un portefeuille de contrats commerciaux plus étendu lui permettant d'être moins dépendante de l'obtention d'un résultat précis par un client ou un partenaire et ainsi de lisser ses revenus, le nombre limité de contrats en cours générant des revenus accroît les risques pour la Société.

Au 31 décembre 2005, le poids des 5 et 10 premiers clients dans le chiffre d'affaires total était respectivement de 92% et 97%.

Au 30 juin 2006, le poids des 5 et 10 premiers clients dans le chiffre d'affaires total était respectivement de 66% et 92%.

Les variations de revenus pourraient significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.2.2 Risques liés aux subventions reçues par la Société

Depuis sa création, la Société a obtenu des subventions du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche ou de l'Union européenne. La Société envisage de participer à des appels d'offres pour obtenir de nouvelles subventions (notamment auprès de l'ANR et de l'OSEO/Anvar).

Le montant et la date de paiement des subventions actuelles et à venir dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par la Société, notamment d'éventuelles décisions de non distribution ou de gel des crédits. Le retard, voire l'absence, de ces paiements qui financent une partie de sa croissance pourrait significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.2.3 Risques liés au financement

Dans le futur, la Société pourrait avoir besoin de ressources importantes pour financer son développement. La Société considère cependant que les fonds levés dans le cadre de son introduction en bourse seront suffisants pour couvrir ses besoins de financement au moins pour les douze prochains mois, si elle n'entreprend pas d'acquisitions majeures. Toutefois, la Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires pour financer de façon satisfaisante ses activités et tirer profit de nouvelles opportunités commerciales ou de croissance. Le financement futur dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- les conditions financières, économiques et de marché le moment venu ;
- les coûts liés aux investissements matériels, aux sous-traitants et aux consommables ;
- les coûts liés aux brevets (préparation, dépôt, revue, maintenance, défense des revendications, etc.), dont les coûts de litige et de dommages et intérêts potentiels ;
- les délais et coûts relatifs au développement des équipes de vente et de marketing ; et
- les conditions et les délais nécessaires à la conclusion de collaborations, de contrats de licence et d'autres partenariats.

La Société ne peut ainsi garantir qu'elle trouvera les financements nécessaires dont elle pourrait avoir besoin à l'avenir pour le développement de ses activités, ni que ses financements pourront être obtenus à des conditions acceptables.

4.2.4 Risque de dilution

La Société a régulièrement attribué ou émis des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et des bons de souscription d'actions dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, employés et consultants. Elle pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou à l'attribution de nouveaux instruments donnant accès au capital à cet effet.

Le paragraphe 21.1.4 énumère les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et les bons de souscription d'actions émis et attribués à la date d'enregistrement du présent document de base. L'exercice de ces instruments donnant accès au capital, ainsi que toutes

émissions ou attributions nouvelles, entraîneraient une dilution significative des actionnaires de la Société.

La participation des actionnaires de la Société serait également diluée si la Société devait lever des capitaux par émission de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital.

4.3 Risques juridiques

4.3.1 Risques liés à la propriété intellectuelle

La Société conçoit, développe, fabrique et commercialise des produits de haute technologie. Ces activités nécessitent l'accès à des brevets protégeant plusieurs technologies.

Les brevets ou demandes de brevets protégeant les technologies fondamentales utilisées par la Société dans la mise au point de sa technologie propre sont pour la plupart la propriété de l'Institut Pasteur. Les licences sont conclues pour la durée de vie des brevets et ne sont donc pas sujettes à renouvellement. Ces brevets ou demandes de brevet protègent essentiellement deux technologies :

- la recombinaison homologue, technologie permettant le ciblage de gène dans une cellule vivante comme par exemple la substitution d'une portion d'un gène dans une cellule mammifère ; et
- l'utilisation d'endonucléases introniques (méganucléases) naturelles telles qu'I-SceI pour couper l'ADN à une fréquence inférieure à la taille d'un génome humain (voir paragraphe 6.2.3 ci-dessous).

Parmi les deux familles de brevets, comprenant une cinquantaine brevets et demandes de brevets, sur lesquelles une licence a été consentie à la Société par l'Institut Pasteur, 1 brevet tombera dans le domaine public en mars 2009 et 6 brevets tomberont dans le domaine public en mars 2010. La Société estime que cette situation n'est pas de nature à affecter de façon significative son activité de recherche et développement ou son activité commerciale dans la mesure, notamment, où sa liberté d'exploitation n'en sera pas affectée.

(a) Risques liés aux accords de licence conclus avec l'Institut Pasteur

Bien que les relations historiques entre la Société et l'Institut Pasteur soient formalisées par de nombreux accords de licence et avenants et par la participation significative de l'Institut Pasteur au capital de la Société, il ne peut être exclu que ces accords fassent l'objet à terme d'une renégociation susceptible de limiter l'exclusivité de la Société dans l'utilisation des technologies licenciées par l'Institut Pasteur. Cela ne remettrait pas en cause la capacité de la Société à poursuivre ses activités, mais réduirait son avantage concurrentiel. La Société a déposé depuis 2000 de nombreux brevets (chaque nouveau produit donnant lieu à une demande de brevet) et elle possède d'ores et déjà un savoir faire et un portefeuille de brevets et de demandes de brevets qui lui permettraient de poursuivre son activité et de continuer de bénéficier d'un avantage concurrentiel même si l'exclusivité de la Société dans l'utilisation des technologies licenciées par l'Institut Pasteur était remise en cause.

Par ailleurs, les licences concédées à la Société par l'Institut Pasteur stipulent qu'elles pourraient être révoquées en cas de changement de contrôle de la Société. Le changement de contrôle est défini comme l'acquisition de plus de 50% des droits de vote de la Société par un « Groupe Industriel », lui-même défini comme « toute société ou groupe de sociétés exerçant une activité économique qui produit des biens matériels par la transformation et la mise en œuvre de matière première en produits ouvrés ou semi-ouvrés ».

En cas de résiliation des accords de licence conclus avec l'Institut Pasteur, la Société ne pourrait plus utiliser ni la technologie de l'Institut Pasteur, ni les brevets qu'elle aurait déposés et qui seraient dans la dépendance de ceux de l'Institut Pasteur.

(b) Risques liés à la confidentialité

En plus de la technologie brevetée, la Société utilise des technologies qui lui sont propres, des procédés et des savoir-faire non brevetés. Elle cherche à protéger ces informations en signant notamment des accords de confidentialité avec ses salariés, consultants et tiers susceptibles d'avoir accès à des informations confidentielles. Ces accords pourraient être rompus et ces secrets commerciaux pourraient devenir publics ou être utilisés par un concurrent. Si la Société n'était pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de sa technologie et de ses produits pourrait s'en trouver affectée.

(c) Limite de la protection par brevet

La Société est par ailleurs propriétaire d'un brevet d'application et de plusieurs demandes de brevets protégeant la conception, le développement, la fabrication et la commercialisation de méganucléases artificielles.

La transformation d'une demande de brevet en brevet peut prendre plusieurs années, pendant lesquelles les offices de brevets analysent la nouveauté et l'inventivité des résultats présentés dans la demande. La Société est essentiellement propriétaire de demandes de brevets car sa technologie est récente et ses demandes toujours en cours d'examen par les offices de brevet européen, américain et japonais principalement. Il s'agit du parcours habituel pour toute demande de brevet. Il convient de noter que déposer une telle demande permet de poser un jalon, notamment en termes d'antériorité, sur un ensemble de résultats (technologie, procédé, médicament, etc.).

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets. Dans le domaine des biotechnologies où la Société exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial sur le contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et sur l'étendue des revendications acceptées.

Les brevets ou demandes de brevets de l'Institut Pasteur et de la Société ont été, sont ou peuvent être attaqués par des tiers en vue d'en limiter la portée voire en vue d'une invalidation. De telles démarches surviennent fréquemment dans le domaine d'activité de la Société et sont généralement menées par des groupes industriels du secteur, des institutions académiques, voire des personnes physiques. Elles pourraient avoir pour conséquence d'annuler une ou plusieurs revendications d'un brevet détenu par l'Institut Pasteur ou la Société pour par zone géographique donnée (notamment aux Etats-Unis, en Europe ou au Japon), voire d'invalidier complètement un tel brevet. Si l'invalidation résulte d'un brevet antérieur, le tiers détenteur de ce brevet pourrait empêcher la Société de poursuivre l'activité couverte par les revendications de son brevet. Si l'invalidation résulte d'une autre cause, cela n'empêcherait pas la Société d'effectuer les activités couvertes par les revendications invalidées mais ouvrirait la possibilité à d'éventuels concurrents de conduire les mêmes activités. En effet, un brevet conférant à son titulaire un monopole d'exploitation dans un territoire donné, son annulation entraîne la fin du monopole mais n'emporte pas l'interdiction pour son ancien titulaire d'utiliser la technologie couverte par le brevet. Bien que la Société estime disposer d'un portefeuille de brevets et de demandes de brevet n'offrant que peu de prise à de telles démarches et que les attaques observées dans le passé se soient pour la plupart soldées par des jugements ou des accords amiables favorables à l'Institut Pasteur ou à la Société, ces risques ne peuvent être exclus.

Au-delà, de nombreuses demandes de brevet déposées par l'Institut Pasteur ou par la Société sont actuellement en cours d'examen auprès de différents offices nationaux ou internationaux de brevet. Ces demandes pourraient être partiellement ou totalement rejetées par lesdits offices et ce, notamment, sur la foi de résultats publiés antérieurement au dépôt desdites demandes de brevet. La Société n'est pas en mesure d'apprécier l'étendue des revendications qui seront finalement accordées. Le rejet de certaines revendications ou de certaines demandes de brevet pourrait significativement limiter le potentiel de croissance de la Société dans les zones géographiques relevant des offices responsables de l'examen. Dans cette hypothèse, la Société perdrait un avantage concurrentiel évident sur la zone géographique en question et devrait *a minima* limiter ses prétentions financières, voire renoncer à conclure certains accords commerciaux dans certaines zones géographiques.

Des entreprises concurrentes de la Société ou des organismes de recherche publics ou parapublics possèdent des brevets, ont déposé des demandes de brevets ou pourraient tenter de déposer des demandes de brevets, de nature à restreindre la capacité d'action de la Société. La Société a mis en place un dispositif de surveillance de la propriété intellectuelle incluant des conseils extérieurs et différents membres de sa direction. Le risque ne peut toutefois être écarté qu'une ou plusieurs demandes de brevets susceptibles d'avoir un impact négatif sur les activités de la Société aient été ou soient en cours d'examen auprès d'un office national ou international de brevets sans que le dispositif mis en place par la Société ne l'ait décelé.

Il existe des brevets et des demandes de brevets déposés - et d'autres qui pourraient l'être - qui ont ou qui pourraient avoir un impact négatif sur les activités de la Société. Cette dernière mène et ne s'interdit pas de mener à l'avenir des actions visant à invalider tout ou partie desdits brevets auprès des autorités compétentes. De telles démarches pourraient avoir deux types d'impact négatif à court et moyen terme :

- (i) d'une part, la conduite de ces démarches entraînerait des frais très élevés susceptibles d'augmenter les charges de la Société ; et
- (ii) d'autre part, elle pourrait retarder certaines négociations de contrats de licence avec des laboratoires de bioproduction, des sociétés d'agronomie ou des sociétés de biothérapeutique.

Enfin, il y a lieu de préciser que l'ensemble des résultats, méthodes, savoir-faire ou produits générés par la recherche et développement de la Société ne fait pas systématiquement l'objet d'un dépôt de demandes de brevets. Le dépôt d'une demande de brevet permet d'obtenir une protection des informations contre l'utilisation par un tiers à des fins commerciales, voire de recherche. Toutefois il suppose une publication de travaux, de résultats ou de voies de recherche que la Société peut temporairement souhaiter conserver secrets afin de ne pas donner d'indications sur ses grandes orientations en matière de recherche.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces événements, qui réduiraient l'avantage concurrentiel de la Société en fragilisant la protection des droits de propriété intellectuelle qu'elle exploite, pourrait significativement affecter son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.3.2 Risques réglementaires

La Société ne réalise pas actuellement et ne projette pas, à court terme, de réaliser les essais *in vivo* nécessaires pour vérifier l'effet de ses produits dans le domaine des biotechnologies appliquées à l'agriculture ou à la santé humaine ou animale. L'évolution du contexte réglementaire national ou international aura néanmoins un impact sur les perspectives de la Société. En effet, la mise sur le marché de produits biotechnologiques est dans certains cas soumise à l'autorisation d'un organisme national ou international. A titre d'illustration, le processus de mise sur le marché d'un médicament répond à une réglementation très stricte, notamment, en Europe, aux Etats-Unis et au Japon, qui sont les principaux marchés cibles de la Société :

- phase préclinique – pour obtenir l'autorisation d'essayer un nouveau traitement sur des êtres humains, il faut pouvoir démontrer la valeur ajoutée du traitement et le fait qu'il ne présente pas de risque d'effet secondaire important sur des modèles *in vitro* (sur des cellules en culture de patients atteints de la maladie ciblée lorsque cela est possible) et *in vivo* (sur une espèce rongeur et une espèce non rongeur) ;
- phases cliniques – ces phases concernent les essais menés sur des êtres humains. Dans la plupart des cas, un essai de Phase I est mené sur un nombre limité de volontaires sains afin de démontrer la non-toxicité du traitement. Puis dans la Phase II, cette absence de toxicité sera démontrée sur des patients atteints de la maladie ciblée. Ensuite et toujours dans cette Phase II, l'effet relatif du traitement sera démontré sur des patients atteints de la maladie ciblée à petite échelle. Enfin des essais plus larges seront menés en Phase III afin de démontrer à une échelle statistiquement pertinente l'efficacité relative du traitement en comparaison d'un traitement disponible sur le marché ou, en l'absence de tout traitement pour la maladie ciblée, d'un placebo.

Les réglementations varient significativement d'une zone géographique à une autre, bien que des commissions d'harmonisation aient été créées depuis de nombreuses années entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, notamment. L'émergence de nouvelles technologies et de nouveaux traitements poussent les différentes autorités réglementaires à modifier sensiblement leurs règlements. Ces modifications pourraient augmenter les contraintes pesant aujourd'hui sur la Société en l'obligeant à multiplier les essais complémentaires coûteux.

La responsabilité de la mise sur le marché des produits, mettant en œuvre les méganucléases conçues par la Société, relèvera de ses partenaires ou clients industriels qui devront en démontrer l'innocuité et l'efficacité. Ils seront, le cas échéant, en charge de la production des produits finis et des produits intermédiaires. La production pourrait également être prise en charge par des prestataires spécialisés dans la production à façon de produits biologiques. La production est un stade critique dans le domaine des biotechnologies. En effet, il est admis qu'un produit est défini par son processus de production. Ce processus est donc audité par les autorités réglementaires afin de garantir la reproductibilité des produits mis sur le marché. Des retards indépendants de la Société pourraient donc survenir dans la conception des procédés de production biologiques ainsi que dans leur mise en œuvre à grande échelle, différant ainsi la perception de certains revenus par la Société.

Les revenus de la Société pourraient aussi être affectés par des modifications de politique de santé publique. De nombreux pays industrialisés ont initié des actions visant à réduire leurs dépenses de santé. Ainsi, de nombreuses autorités de tutelle responsables de la fixation des prix de vente des produits de santé limitent les prix de vente des produits

innovants, traditionnellement élevés afin de compenser le poids de l'investissement antérieur.

La Société ne peut donc garantir qu'un produit utilisant sa technologie de méganucléases répondra aux exigences des autorités réglementaires et sera finalement commercialisé à l'issue d'une revue telle que décrite ci-dessus.

Le coût des essais imposés à ses produits ainsi que l'accueil qui leur sera réservé par les autorités sanitaires constituent des facteurs de risques susceptibles d'affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.4 Risques liés à l'éthique et à l'opinion publique

Certains produits de la Société peuvent être utilisés dans la mise au point de traitements induisant une réparation de l'ADN chez des patients atteints de maladies d'ordre génétique. Ce type de traitement prête, dans certaines zones géographiques, à des débats au sein de comités d'éthique en charge de définir une politique nationale ou internationale. La Société ne peut garantir que de tels comités ne pourraient pas remettre en cause ponctuellement (pour une indication thérapeutique ou une zone géographique identifiée) la pertinence de ce type de traitement en interdisant ou en retardant la mise sur le marché desdits produits. Cela pourrait compromettre l'atteinte par la Société de ses objectifs.

Certains produits de la Société peuvent également être utilisés dans la mise au point de plantes génétiquement modifiées. Ces produits ne seront commercialisés qu'après un examen approfondi, long de plusieurs années et mené par des instances de régulation indépendantes, tant à une échelle nationale qu'à une échelle internationale. Bien que la technologie des méganucléases proposée par la Société apporte des réponses à de nombreuses questions posées dans les opinions publiques par la commercialisation de ce type de produits, il ne peut être exclu que ces mêmes opinions publiques influencent les instances de régulation dans le sens d'une augmentation des contraintes réglementaires et éthiques, limitant la capacité de commercialisation des produits finis faisant appel à la technologie de la Société.

De telles prises de position dans ce domaine pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.5 Risques liés à l'utilisation de matériel biologique ou de matériels dangereux

Les activités de recherche et développement en biologie exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société dispose d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure tout risque d'accident au sein de ses laboratoires entraînant une contamination ou des blessures au sein de ses équipes de recherche. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue pour responsable et se voir contrainte à verser d'importants dommages et intérêts aux personnels concernés.

De même, la réglementation actuellement en vigueur pourrait faire l'objet de profondes modifications entraînant d'importants frais de mise en conformité à la charge de la Société.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques

4.6 Autres risques

4.6.1 Risques de marché

(a) Risque de change

La Société est faiblement exposée à la variation du taux de change euro-dollar US. La stratégie de la Société est de parvenir à utiliser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. Seuls quelques accords sont signés en dollars US. A titre illustratif, au 31 décembre 2005, les écarts de conversion actif étaient de 49 euros et les différences de change constatées sur l'exercice étaient de 2 375 euros en positif et, au 30 juin 2006, l'écart de conversion de change était aussi de 49 euros. La politique de la Société est de ne pas recourir à des instruments de couverture et de ne disposer que de produits de placement en euros au 30 juin 2006. Au 31 décembre 2005, 100% de la trésorerie de la Société était en euros.

En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

(b) Risque de taux

A ce jour, la Société n'a pas contracté d'emprunts auprès d'établissements de crédit. Néanmoins, si la Société était amenée à souscrire des emprunts, elle serait, le cas échéant, exposée au risque de taux, notamment si elle contractait des emprunts à taux variables

(c) Risque de liquidité

Historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital ou d'émission d'obligations remboursables en actions. Elle n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

(d) Risque sur actions

Néant.

4.7 Assurances et couverture des risques

Les polices d'assurance souscrites par la Société à la date d'enregistrement du présent document de base sont les suivantes :

- Multirisque professionnelle :

Risques couverts :

- vol
- incendie
- bris de machine

Montant des garanties : 3 200 000 euros

Franchise : 10% du montant du sinistre avec un minimum de 1 300 euros.

Durée : renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année

Compte tenu de ses résultats déficitaires, la Société ne peut bénéficier d'une garantie perte d'exploitation, mais elle a obtenu une garantie frais supplémentaires d'exploitation liés à des sinistres d'un montant de 500 000 euros.

- Responsabilité civile exploitation :
Montant des garanties : 7 623 000 euros par sinistre dont :
 - dommages matériels et immatériels consécutifs : 1 525 000 euros
 - dommages immatériels non consécutifs : 305 000 euros
 - faute inexcusable de l'employeur par année d'assurance et par sinistre : 3 800 000 euros
 - dommages aux biens confiés : 30 000 euros
 - dommages résultant d'atteinte à l'environnement par année et par sinistre : 763 000 euros*Franchise par sinistre* : 380 euros, portée, pour la faute inexcusable, à 15 000 euros par sinistre avec un maximum de 100 000 euros par sinistre
Garantie accordée par sinistre pour protection juridique : 30 500 euros
Franchise : 1 500 euros
Durée : renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année

- Responsabilité civile dirigeants et mandataires sociaux :
Montant des garanties : 1 500 000 euros
Franchise : néant
Durée : renouvelable par tacite reconduction au 1^{er} janvier de chaque année

- Garantie hommes-clefs

Une garantie hommes-clés pour André Choulika, David Sourdivé et Frédéric Pâques est en cours de souscription. Elle devrait présenter les caractéristiques suivantes :

Couverture : 300 000 euros par an et par personne sur 2 ans
Prime : 700 euros par an et par personne

Au titre de l'année 2005, la Société a payé 15 005 euros au titre des primes de ses polices d'assurance.

La Société estime que les polices d'assurance mentionnées ci-dessus couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et susceptibles d'être assurés et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

A ce stade de son développement, la Société n'a pas souhaité souscrire une garantie responsabilité civile produit.

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est « Collectis ».

5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Bobigny sous le numéro 428 859 052.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 20 décembre 1999 pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés, soit jusqu'au 4 janvier 2099, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est sis 102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La Société est une société anonyme à conseil d'administration régie par le droit français et, notamment, par les dispositions du code de commerce et du décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

5.1.5 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

Décembre 1999	André Chouluka et David Sourdive créent la Société.
Juin 2000	La Société obtient des licences sur six portefeuilles de brevets de l'Institut Pasteur. L'institut Pasteur devient actionnaire de la Société.
Novembre 2000	Kaminvest Holding devient actionnaire de la Société (augmentation de capital de 3,8 millions d'euros en deux tranches).
Novembre 2000	La Société rejoint l'incubateur BioTop de l'Institut Pasteur à Paris dans le 15 ^e arrondissement.
Août 2001	Zentaris signe un accord de licence avec la Société dans le domaine du Cancer.
Octobre 2001	GenOway signe un accord de licence avec la Société dans le domaine des animaux modèles.
Janvier 2002	Constitution du conseil scientifique présidé par le Professeur François Jacob, prix Nobel de médecine.
Mai 2002	BankInvest Biomedical Venture, AGF Private Equity, Odyssee Venture, et Edmond de Rothschild Investment Partners deviennent actionnaires de la Société (augmentation de capital de 8 millions d'euros).
Novembre 2002	Pioneer Hi-Bred International - DuPont signe un accord de licence avec la Société dans le domaine des méganucléases appliquées au maïs.
Mars 2003	BASF Plant Science signe un accord de licence avec la Société dans le domaine des méganucléases appliquées aux plantes.

Juin 2003	Publication d'un article dans le journal <i><u>Nucleic Acid Research</u></i> sur la fabrication de méganucléases synthétiques hybrides, constituant la première étape dans la mise en œuvre de cette technologie dans le monde.
Décembre 2003	Regeneron Pharmaceuticals Inc. signe un accord de licence avec la Société dans le domaine des animaux modèles.
Février 2004	La Société transfère son siège social et ses laboratoires de l'incubateur BioTop à Paris dans le 15 ^e arrondissement vers Biocitech à Romainville (Seine Saint-Denis).
Avril 2004	Lexicon Genetics Inc. signe un accord de licence avec la Société dans le domaine des animaux modèles.
Juin 2005	BankInvest Biomedical Venture, AGF Private Equity, Odyssee Venture et Edmond de Rothschild Investment Partners réalisent un investissement complémentaire dans la Société de 5,6 millions d'euros.
Septembre 2005	Biogen Idec signe un accord de partenariat avec la Société sur la fabrication d'une méganucléase à façon dans le domaine de la production de protéine.
Novembre 2005	Publication d'un article dans le journal <i><u>Nucleic Acid Research</u></i> sur la méthode de fabrication de méganucléases à spécificité modifiée conçue par la Société.
Décembre 2005	Transkaryotic Therapies signe un accord de licence avec la Société dans le domaine de la production de protéines.
Janvier 2006	Publication du premier article dans le <i><u>Journal of Molecular Biology</u></i> sur la production à grande échelle de méganucléases à spécificité modifiée (validant le potentiel commercial de la Société).
Mars 2006	Publication dans le <i><u>Journal of Gene Medicine</u></i> d'un article sur la première expérience connue de chirurgie génomique par méganucléase <i>in vivo</i> (chez l'animal).
Juin 2006	Bayer BioScience signe un accord de partenariat sur des méganucléases à façon avec la Société dans le domaine des plantes.
Juillet 2006	Lexicon Genetics Inc. signe un accord de licences croisées avec la Société dans le domaine de la recombinaison homologue.
Septembre 2006	La Société produit ses premiers systèmes de recombinaison par méganucléases (MRS) à visée thérapeutique.
Novembre 2006	La Société dispose désormais d'une capacité annuelle de production de 8 méganucléases à spécificité modifiée.

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés

Sur les trois derniers exercices, les investissements ont essentiellement concerné les équipements de laboratoires, notamment l'installation de la Société au sein du parc Biocitech et les instruments robotiques utilisés pour le crible à haut débit :

en euros	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
Investissements corporels	353 297	1 360 738	382 380
Investissements incorporels	105 699	149 690	67 919
Investissements financiers	68 250		
Total	527 246	1 510 428	450 299

Les premiers investissements corporels significatifs de la Société ont été réalisés en 2003, avec l'achat notamment de matériel robotique de microbiologie et de biologie moléculaire. Ces premières acquisitions ont accompagné la mise au point de la première version de la plateforme de criblage à haut débit.

L'année 2004 a vu une expansion significative de cette plateforme matérialisée en particulier par l'achat de deux piqueurs de colonies supplémentaires, de deux nouveaux extracteurs d'ADN ainsi que d'une plateforme automatisée pour le criblage en cellules de mammifère.

L'année 2005, qui a essentiellement été dédiée à l'exploitation de la plateforme de criblage à haut débit, a vu une diminution significative des investissements.

Les investissements incorporels sont principalement des frais liés au dépôt de demandes de brevet, de marques, de sites internet et des acquisitions de licences sur des logiciels qui sont immobilisés.

5.2.2 Principaux investissements en cours

Les investissements en cours concernent principalement l'achèvement et la mise aux normes des installations et locaux accueillant la Société.

5.2.3 Principaux investissements à venir

La Société n'a pas pris, à ce jour, d'engagements fermes d'investissement.

A l'avenir, les investissements réalisés par la Société auront pour objectifs :

- l'augmentation de la capacité de production de MRS ;
- l'intensification de l'effort commercial, de marketing et de communication ; et
- l'intensification de l'effort de recherche et développement concernant l'amélioration des MRS et l'optimisation de leur procédé de fabrication.

6. APERCU DES ACTIVITES

L'ingénierie génomique rationnelle ou le premier « couper-coller » du vivant

6.1 Introduction

6.1.1 Aperçu de la technologie

La Société développe des produits permettant une ingénierie fine et précise du génome de toute cellule ou organisme biologique.

La technologie de la Société, protégée par un large portefeuille de brevets et demandes de brevets, s'appuie sur l'exploitation des mécanismes naturels mis en œuvre par tout organisme vivant pour réparer son ADN. Pour maintenir l'intégrité de leur génome, toutes les cellules utilisent un système de maintenance et de réparation de l'ADN (le réparosome). La technologie de la Société permet d'activer ce réparosome de façon précise et ciblée et, par là même, d'induire la reprogrammation de l'ADN de façon à le corriger.

Cette technologie ouvre la voie de l'ingénierie rationnelle des cellules et autres organismes vivants, ainsi que celle de la chirurgie du génome pour la thérapie humaine.

La Société conçoit des « ciseaux » protéiques capables de couper l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) à des endroits précis dans des cellules vivantes. Elle commercialise des « systèmes de recombinaison par méganucléase » (MRS). Un MRS est un produit composé des « ciseaux » et d'une matrice ADN permettant de cibler un gène défectueux dans n'importe quel organisme vivant (homme, plante, microorganisme) ou cellule et de lui substituer un autre gène de façon précise et maîtrisée. Les variations de séquences d'ADN entre espèces (par exemple, entre le génome humain et celui du maïs) font qu'un MRS n'opère que dans l'espèce et sur le gène pour lequel il a été conçu.

Les MRS de la Société constituent les premiers véritables « couper-coller » de l'ADN dans les cellules vivantes, à l'instar du célèbre outil de traitement de textes.

Dans ce contexte, la Société a obtenu des licences de l'Institut Pasteur sur des brevets et demandes de brevets protégeant principalement deux technologies fondamentales : la recombinaison homologue et l'utilisation d'endonucléases introniques. Ces technologies sont qualifiées de fondamentales car elles décrivent et expliquent des phénomènes observés dans la nature. La première technologie (recombinaison homologue) consiste à remplacer un gène par un autre en utilisant des séquences identiques de part et d'autre du gène. La seconde (utilisation d'endonucléases introniques) consiste à utiliser les propriétés de molécules naturelles coupant l'ADN à un endroit précis.

Ces deux technologies seules ne permettent en tant que telles de réaliser qu'un nombre limité d'opérations principalement dans un cadre de recherche et pour certaines applications industrielles.

La Société a mis au point et protégé par ailleurs une technologie (Meganuclease Recombination System ou « MRS ») permettant de couper l'ADN à un endroit défini à l'avance grâce à des endonucléases modifiées dites « méganucléases ». Il s'agit d'une rupture par rapport aux technologies licenciées par l'Institut Pasteur, qui s'appuient sur une liste finie d'endonucléases, ne permettant de couper par définition qu'un seul endroit dans un ADN donné. La technologie de la Société permet ainsi de mettre au point des endonucléases artificielles capables de couper l'ADN à tout endroit souhaité et défini à l'avance.

Plusieurs clients de la Société utilisent déjà des MRS fondés sur des endonucléases introniques naturelles. Les produits opèrent déjà, notamment pour l'élimination de séquences indésirables dans des plantes¹ et l'ingénierie de souches de production industrielles².

6.1.2 Aperçu de la stratégie

La Société a généré depuis sa création des revenus en vendant des sous-licences des brevets et demandes de brevets de l'Institut Pasteur sans autre valeur ajoutée. La Société rétrocède 40% de ces revenus à l'Institut Pasteur.

Désormais, la Société entend mettre l'accent sur la commercialisation de produits faisant principalement appel à la technologie qu'elle a elle-même mise au point et protégée. La Société rétrocèdera 3% des revenus qu'elle générera dans ce cadre à l'Institut Pasteur. Ces produits ont vocation à terme à constituer l'essentiel du chiffre d'affaires de la Société.

Jusqu'au mois de décembre 2006, la seule source de revenus de la Société était l'exploitation des licences concédées par l'Institut Pasteur. La Société a conclu un premier accord en 2006 ayant pour objet la vente de méganucléases à spécificité modifiée. Ce contrat fera l'objet d'une première facturation au mois de décembre 2006.

La Société a choisi de se concentrer à court et moyen terme sur trois domaines à fort potentiel commercial :

- la production de protéines à visées thérapeutiques ;
- l'amélioration de caractéristiques de semences ; et
- la mise au point de traitements contre des maladies monogéniques (myopathies, anémie falciforme, etc.) et contre des infections par des virus à ADN (herpès, hépatites virales, HIV, etc.).

En parallèle, la Société diffuse activement sa technologie comme outil de recherche notamment auprès des plus grands laboratoires académiques, afin que celle-ci devienne un standard technologique.

En effet, l'ambition de la Société est de devenir, à un horizon de 3 à 5 ans, le leader mondial de l'ingénierie génomique et la référence mondiale pour la reprogrammation du vivant qui constitue, selon la Société, la nouvelle frontière des biotechnologies.

Pour atteindre cet objectif stratégique, la Société se concentre sur son cœur de métier, la conception et la fabrication de MRS. Cette focalisation devrait permettre à la Société non seulement de maintenir mais encore d'accroître son avance technologique sur d'éventuels concurrents. Les produits fabriqués par la Société sont et seront vendus à des clients industriels, qui les mettront en œuvre dans les trois principaux domaines que la Société a choisi de cibler (bioproduction, agronomie et biothérapeutique). La Société ambitionne de passer d'une capacité de production annuelle de 8 à environ 20 MRS par an, ce qui devrait

¹ Comme illustré par les publications et communications suivantes

Bayer : demandes de brevets WO2005049842, WO2006105946 et EP1689870 ;

BASF : demande de brevets WO2006032426 ; et

Communication en congrès de Limagrain : S. Wehrkamp-Richter et al., *Poster presentation to the Meiosis and the causes and consequences of recombination meeting*, University of Warwick, United Kingdom, March 2006

² Comme illustré par les publications suivantes

Diversa : demande de brevet US7033781

lui permettre de dégager des revenus conséquents par le paiement de sommes forfaitaires à la signature des contrats ainsi que lors du franchissement d'étapes techniques ou réglementaires par ses clients.

En 2007, la Société se fixe pour objectif :

- de signer cinq à sept nouveaux contrats commerciaux, principalement dans les domaines de la bioproduction et de l'agronomie et de livrer un à trois MRS ;
- de livrer un MRS à visée thérapeutique à un partenaire académique ; et
- d'obtenir des résultats probants dans la réparation de l'ADN de cellules de patients.

En 2008, la Société se fixe pour objectif de signer un premier contrat dans le domaine de la biothérapeutique et vise une à deux publications de résultats probants dans la réparation de l'ADN de cellules de patients.

D'ici 2010, la Société escompte qu'un total de quarante MRS seront activement utilisées par ses clients et partenaires.

Au-delà de cet horizon à moyen terme, la Société étudiera l'opportunité de s'intégrer dans la chaîne de valeur par le biais d'acquisitions ciblées (produits, licences et sociétés).

6.2 Principaux marchés

6.2.1 Les méganucléases thérapeutiques

(a) Marché des médicaments

La Société dispose actuellement d'un portefeuille de 5 MRS à visée thérapeutique. Les 4 premiers MRS ciblent des maladies monogéniques :

- l'anémie falciforme ;
- le déficit combiné immunitaire sévère lié à l'X (X-SCID) ;
- Xeroderma Pigmentosum (XP) ; et
- la mucoviscidose.

La Société cible une cinquième application thérapeutique dans le domaine des lésions cardiaques.

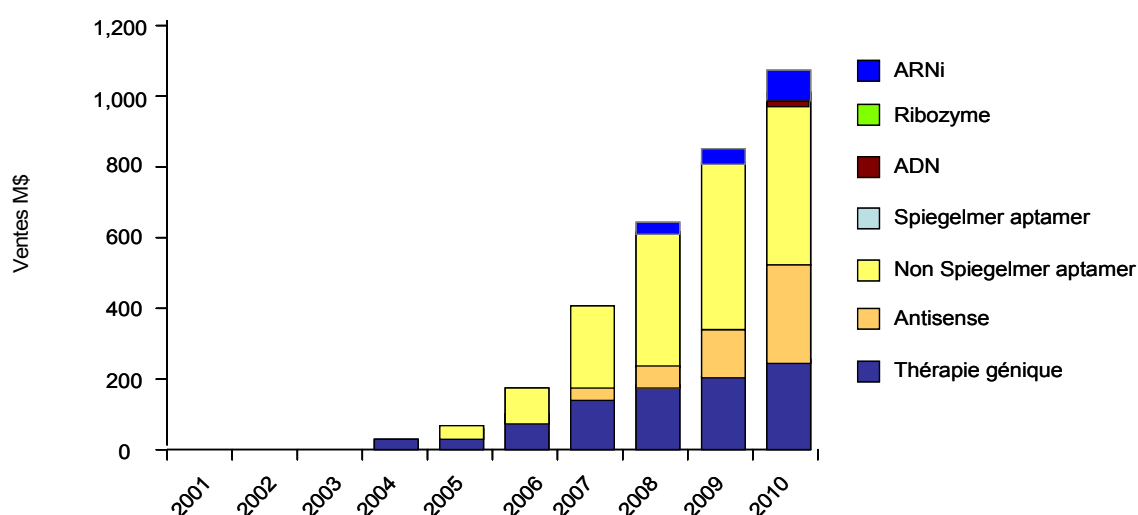
Les 4 premières cibles choisies par la Société sont des maladies monogéniques, dont les symptômes relèvent donc d'une mutation sur un gène unique. Un grand nombre de ces maladies n'ont pas de solution thérapeutique et bien que les populations atteintes soient limitées à quelques milliers ou quelques dizaines de milliers d'individus dans les pays industrialisés, elles pourraient représenter à long terme des marchés d'application potentiels cumulés de plusieurs milliards de dollars par an (voir ci-dessous le détail de la taille des différents marchés). Parmi ces maladies, la Société a identifié plus de 80 cibles, pour lesquelles la technologie des MRS pourrait apporter une réponse thérapeutique adaptée.

La technologie des MRS devrait être mise en œuvre dans les premières applications ciblées, par thérapie sur les cellules des patients. Les MRS devraient être en effet appliqués à des cellules extraites du corps du patient (traitement *ex vivo*), sélectionnées puis

réinjectées au patient après application du MRS. L'opération de chirurgie génomique elle-même devrait durer peu de temps (de quelques minutes à quelques heures).

Les premiers marchés thérapeutiques ciblés par la Société s'inscrivent dans le marché des produits ADN/ARN (incluant notamment la thérapie génique, les ARN interférents et les antisens) décrit dans l'étude Datamonitor publiée en février 2005 et chiffrant le marché potentiel à près de 1,2 milliards de dollars en 2010.

Prévisions ajustées par risque de marché ADN/ARN jusqu'en 2010



Source : Datamonitor, février 2005

1. *Anémie falciforme*

L'anémie falciforme est une maladie autosomale récessive causée par une mutation ponctuelle dans le gène de l'hémoglobine bêta. Tandis que les globules rouges normaux vivent près de 120 jours dans le sang de personnes saines, les globules rouges falciformes n'ont que 10 à 20 jours de vie. 87% des patients souffrant d'anémie falciforme présentent la même mutation. C'est la maladie génétique à plus forte prévalence aux Etats-Unis d'Amérique avec près de 120 000 malades. La taille du marché mondial de l'anémie falciforme est d'environ 500 millions d'euros en 2007 selon le « Centre of Disease Control – estimation 2002 ».

2. *Déficit combiné immunitaire sévère lié à l'X (X-SCID)*

Le X-SCID est une maladie génétique liée au chromosome X et caractérisée par un déficit immunitaire sévère avec une absence des cellules B et T. Les enfants diagnostiqués avec un X-SCID vivent en général dans des espaces confinés avec un air totalement filtré. Jusqu'à présent la seule réponse possible pour ces malades était la transplantation totale de moelle osseuse pour reconstituer l'ensemble de leur système immunitaire. En 2003, un nouvel espoir est né avec des essais prometteurs de thérapie génique réalisés en France. Cependant, des insertions du vecteur de thérapie génique dans des portions du génome de l'hôte ont conduit à l'apparition de leucémies. Pour éviter ce type d'accidents génétiques, les méganucléases peuvent être une solution idéale, car elles permettent d'éviter l'insertion au hasard, et peuvent contribuer à rendre l'approche de thérapie génique beaucoup plus sûre.

Il existe près de 5 000 patients dans le monde souffrant d'X-SCID, dont l'incidence est de 1 pour 100 000 naissances. D'après « l'Institute of Child Health », appartenant à « l'University College of London » (communiqué de presse du 10 mars 2005), le traitement actuel de cette maladie coûte environ 200 000 livres (environ 300 000 euros) par an et par patient. Ce traitement actuel fait surtout appel aux transplantations de moelle osseuse, dont le coût unitaire est de l'ordre de 100 000 livres (environ 150 000 euros) selon la même source.

3. *Xeroderma Pigmentosum (XP)*

Xeroderma pigmentosum (XP) est une photodermatose caractérisée par l'apparition, dès les premiers mois, d'une hyperpigmentation cutanée dans les parties du corps exposées au soleil. Ces lésions dégénèrent en tumeurs avec une fréquence environ 4 000 fois plus élevée que dans la population normale. D'autres manifestations cliniques peuvent être associées, comme des neuropathies et des anomalies du développement. C'est une maladie d'origine génétique, transmise selon un mode récessif autosomique. Le défaut génétique primaire engendre dans le processus de réparation de l'ADN des lésions induites par les radiations ultraviolettes (UV de la lumière solaire). Cette aberration se traduit par un phénotype cellulaire d'hypersensibilité aux rayons UV et un taux de synthèse de réparation réduit. Huit gènes ont été identifiés jusqu'à présent pour les formes classiques de XP, plus un autre groupe, le XP-variant. Les divers symptômes ainsi que leur gravité et l'âge d'apparition varient en fonction du gène muté.

Il n'existe aucun traitement actuellement. L'application topique avec une préparation liposomique d'une enzyme de réparation d'ADN d'origine bactérienne, l'endonucléase denV T4, aurait montré une certaine réduction de la fréquence d'apparition de kératoses actiniques et de carcinome basal de l'épiderme. Ce produit, appelé Dimericine® est en développement clinique par la société AGI Dermatics.

Le marché lié à cette maladie s'inscrit dans le marché des mélanomes évalué à 775 millions de dollars en 2010 selon une étude Datamonitor, publiée en décembre 2002. Une étude de Datamonitor publiée en mars 2004, identifie les produits innovants récemment commercialisés ou sur le point de l'être et donne une estimation des ventes générées par ces produits sur la période 2004-2012. On notera la présence de produits à ADN/ARN comme Genasense dans cette liste :

Estimation globale des ventes pour le marché des médicaments contre le mélanome jusqu'en 2012
(millions de dollars)

Médicament	Lancement	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Croissance Moyenne annuelle
Canvaxin	2006	N/a	N/a	62	96	124	142	156	161	165	17,7%
Genasense	Mi 2004	32	101	153	192	225	243	257	266	271	30,6%
Ceplene	2005	N/a	13	37	49	57	65	71	75	78	29,2%
Revimid	2007	N/a	N/a	N/a	23	58	73	83	89	93	32,2%
Taxoprexin	2005	N/a	6	23	33	40	46	51	55	58	38,3%
Oncophage	Mi 2005	N/a	23	55	75	87	97	106	111	115	25,9%

Source : Datamonitor, mars 2004

Cette même étude quantifie l'évolution de l'incidence des mélanomes dans sept grands marchés :

Evolution de l'incidence des mélanomes sur les sept grands marchés pharmaceutiques 2003-2011
(nombre de patients)

Année	Etats Unis	Japon	France	Allemagne	Italie	Espagne	Royaume Uni
2003	42,317	728	5,043	8,281	3,971	1,853	5,711
2005	44,380	759	5,238	8,368	3,944	1,870	5,852
2007	46,504	791	5,406	8,503	3,910	1,882	5,986
2009	48,798	821	5,591	8,643	3,880	1,897	6,115
2011	51,257	849	5,768	8,796	3,883	1,917	6,244

Source : Datamonitor, OncoVision, mars 2004

On constate une augmentation significative du nombre de personnes qui sont diagnostiquées de ce type de maladies : sur la période 2003 – 2011, le nombre de patients devrait croître d'environ 20% aux Etats-Unis.

4. *Mucoviscidose*

La mucoviscidose ou fibrose kystique (cystic fibrosis) est une maladie autosomique récessive, c'est à dire que seuls les homozygotes sont malades. C'est la maladie génétique grave la plus fréquente en France. On estime à environ 2,5 millions le nombre de français pouvant transmettre le gène responsable de la maladie.

La mucoviscidose est caractérisée par un dysfonctionnement généralisé des glandes exocrines provoquant un épaississement des sécrétions muqueuses et une exceptionnelle richesse de la sueur en chlore et en sodium. Cette affection est liée à des mutations d'un gène dit CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), situé sur le chromosome 7 et qui code pour la synthèse d'une protéine appelée Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

La mucoviscidose affecte les appareils respiratoire, digestif et reproductif d'enfants et de jeunes adultes. La durée de vie moyenne des personnes atteintes de cette maladie est d'environ 30 ans.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif. 90% des décès sont dus aux insuffisances respiratoires. Le grand espoir réside dans la thérapie génique qui consiste à modifier le matériel génétique des cellules épithéliales respiratoires des patients atteints, par l'introduction dans les cellules d'une copie du gène CFTR sauvage (gène sain) grâce à un vecteur viral.

La mucoviscidose touche environ 70 000 patients dans le monde selon la Cystic Fibrosis Foundation. Pour le seul traitement des pancréatites, le marché représentait 262 millions d'euros en 2003, et était projeté entre 400 et 500 millions d'euros en 2010 (source : Meristem Therapeutics). Le marché de la thérapie génique est estimé par ailleurs à plus de 2 milliards de dollars en 2006 (source : Copernicus Therapeutics Inc.).

5. *Traitement des lésions cardiaques par thérapie cellulaire (autologue)*

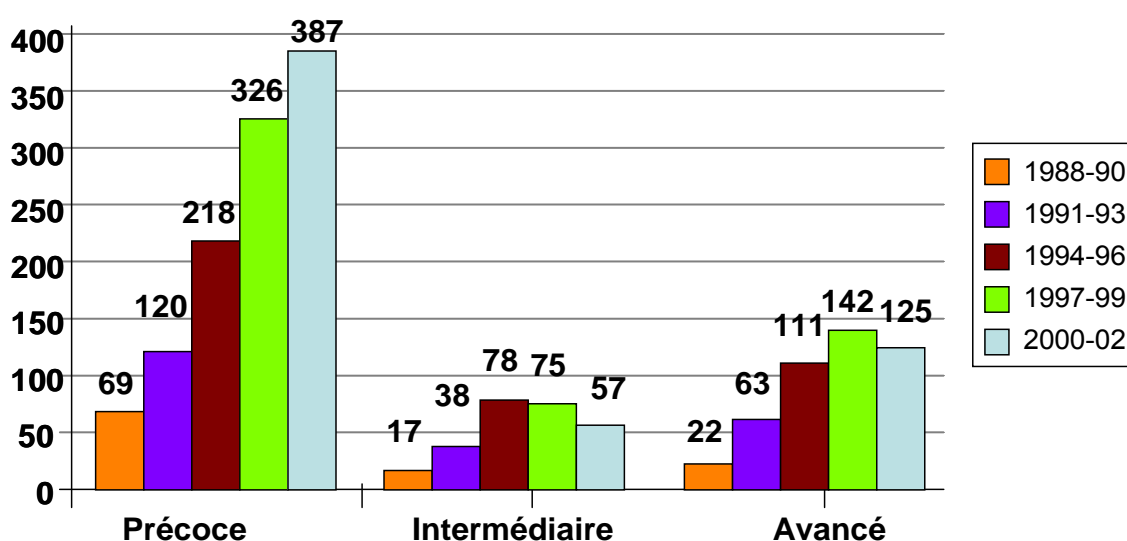
La thérapie cellulaire par des cellules précurseurs dérivées de biopsies est actuellement techniquement limitée. L'assimilation et l'intégration des cellules greffées dans le tissu contractile pourraient être grandement améliorée par l'ingénierie génomique avec les propres cellules des patients. La Société vise notamment les marchés de l'infarctus du myocarde et le choc ischémique, qui représentent les premières causes de décès en Europe et aux Etats-Unis. Selon le site Internet Advances Reports, les ventes d'anti-coagulants, d'anti-plaquettaires et de thrombotiques (prescrits dans les maladies visées) s'élèvent à 13,5 milliards de dollars en 2005. D'après cette même source, le taux de croissance attendu des ventes de ces trois classes de médicaments est de l'ordre de 7,4% sur la période 2005-2010.

Dans le domaine cardiovasculaire, la thérapie génique pourrait représenter un marché de plus de 1,5 milliards de dollars en 2012, en croissance annuelle de 60% d'ici à 2012 (source: Datamonitor, Peripheral Artery Diseases, 11/2004).

(b) Revenus de la Société

La Société ne commercialisera pas de médicaments à court et moyen terme. En revanche, la Société pourrait, grâce à son portefeuille de MRS à visée thérapeutique, générer des revenus à court et moyen terme par le biais d'accords de licence avec des laboratoires pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie. Ce type d'accords est très courant dans l'industrie des biotechnologies ainsi qu'en atteste le graphique ci-dessous (en ordonnée, figure le nombre d'accords portant sur un produit ou une classe de produits thérapeutiques d'origine biotechnologique) :

Partenariats Thérapeutiques Signés par Année (n=1,848)



Stade précoce = découverte du principe actif et médicament candidat

Stade intermédiaire = préclinique et phase I

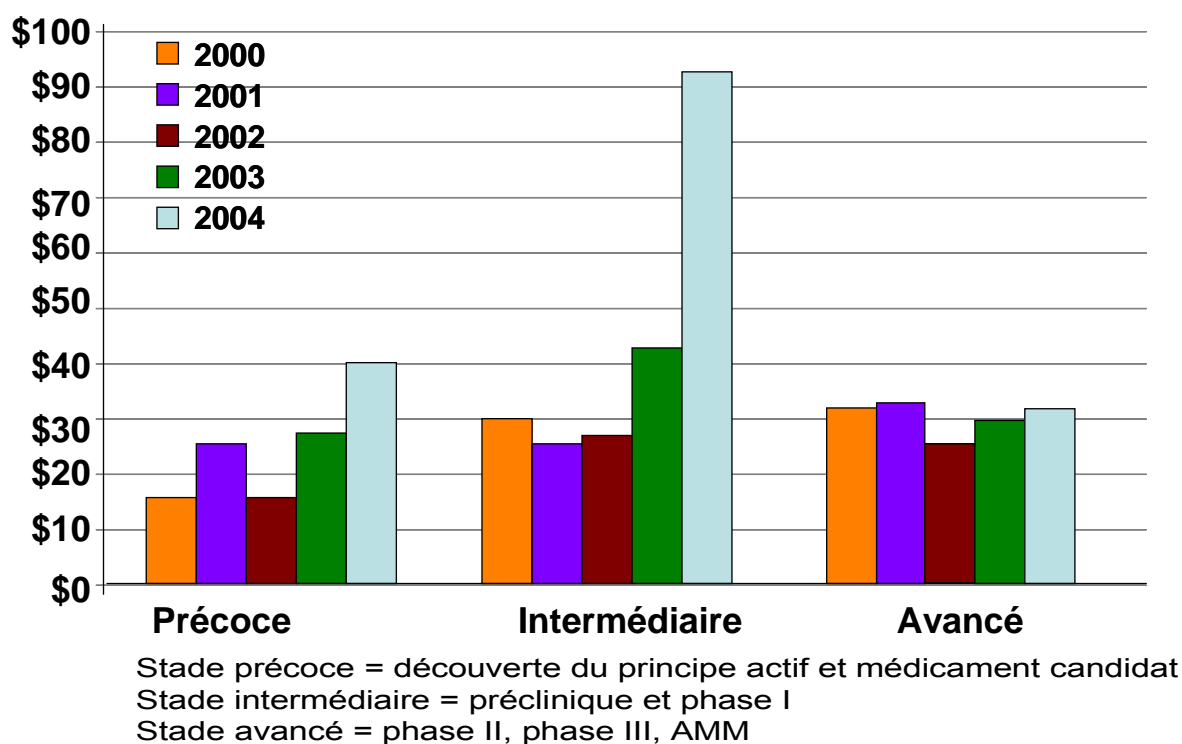
Stade avancé = phase II, phase III, AMM

Source : *Recombinant Capital : How The Elephants Dance Part 4, 2003*

Les accords sont majoritairement signés à un stade précoce du développement des produits (« early stage »), lorsque ceux-ci sont encore en phase de recherche (« discovery ») ou d'optimisation (« lead »).

Les montants versés aux sociétés de biotechnologie à l'origine de ces accords sont aussi fonction du stade de développement des produits comme en atteste le graphique ci-dessous :

Partenariats thérapeutiques
Tailles moyennes par stade de développement (millions de dollars)



Source : Recombinant Capital : How The Elephants Dance Part 4, 2003

On observe une forte hausse de la taille des accords à un stade précoce, ces derniers s'étant, en effet, négociés à des montants avoisinant les 40 millions de dollars en 2004.

6.2.2 Agronomie

Le marché mondial des semences était estimé à 20 milliards de dollars en 2005 (source : Vilmorin, juillet 2006) et se caractérise par :

- une forte concentration : les 10 premiers opérateurs représentant aujourd'hui 58% du marché mondial des semences ; et
- une prédominance des grandes cultures conventionnelles ou génétiquement modifiées : elles représentent à elles seules 75% du marché mondial.

La croissance de la population mondiale entraînant celle du marché de l'agriculture et des semences, on observe un accroissement du besoin de nouvelles technologies permettant :

- d'améliorer la productivité ;
- de minimiser l'impact environnemental ; et
- d'améliorer la qualité et les valeurs nutritionnelles des produits agricoles.

Les cultures de maïs, blé, orge, avoine, riz, soja, utilisées en nutrition animale, peuvent être améliorées grâce à la sélection de traits à plus haute valeur ajoutée.

De nombreux MRS peuvent être conçus et vendus pour une même espèce (soja, maïs, riz, etc.), chacun de ces produits contribuant à améliorer une caractéristique agronomique de la plante : capacité à être digérée, utilisation comme biocarburant, moindre sensibilité à divers traitements industriels pour la transformation en produit alimentaire. A titre d'exemple, la Société pourrait mettre au point un MRS permettant d'augmenter les acides gras insaturés dans une plante destinée à l'alimentation humaine. De même, la Société pourrait mettre au point un MRS permettant de rendre des plantes en culture impropres à la consommation de certains insectes nuisibles : cela permettrait de s'affranchir de l'utilisation d'insecticides et de préserver l'équilibre de la chaîne alimentaire en ne détruisant pas les insectes.

6.2.3 Bioproduction

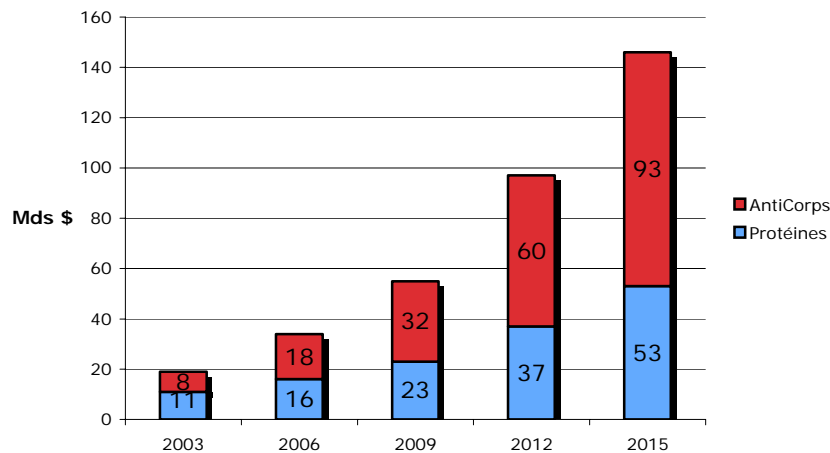
On estime que plus de 1 100 protéines thérapeutiques sont actuellement en diverses phases de développement, dont 371 en développement clinique. Au sein de ce marché, celui des anticorps monoclonaux connaît une croissance extrêmement forte, atteignant 48% entre 2003 et 2004. Ce marché devrait tripler au cours des 6 prochaines années pour atteindre plus de 30 milliards de dollars en 2010 (Source : Datamonitor, avril 2005).

Les limitations des capacités de production de ces composés biologiques représentent actuellement un réel frein. L'exemple de l'Enbrel est de ce point de vue significatif : l'Enbrel est une protéine thérapeutique commercialisée notamment par Wyeth et dont la croissance du chiffre d'affaires est actuellement limitée par la capacité de production. Ainsi, Wyeth a investi 2 milliards de dollars dans une usine en Irlande afin d'accroître ses capacités de production (Source : Wyeth).

Dans le domaine de la production industrielle de protéines thérapeutiques, la Société dispose d'un produit pouvant être utilisé par différents acteurs dans leurs lignées productrices respectives. Il s'agit d'un MRS ciblant un site privilégié dans le génome des cellules les plus communément utilisées pour la production de protéines thérapeutiques, les dérivés d'une lignée de cellules d'ovaires de hamster chinois (cellules CHO). Le MRS permet aux clients de la Société d'insérer le gène codant pour la protéine thérapeutique qu'ils souhaitent exprimer dans ce site et dans ce site uniquement, car il présente des propriétés de reproductibilité et stabilité d'expression importantes pour ces applications.

Son utilisation représente une importante économie de temps et de coût dans la mise en place d'un procédé de production d'une protéine thérapeutique. Il s'agit d'un produit propriétaire que la Société compte commercialiser auprès de plusieurs clients à titre non exclusif. A titre d'exemple, la Société pourrait mettre au point un MRS permettant d'augmenter la durée de vie d'un médicament biotechnologique dans le corps humain. Cela permettrait de réduire le nombre d'administrations du médicament réduisant ainsi le coût global du traitement et limitant les risques de réponses immunitaires non souhaitées liées à la répétition des administrations.

**Evolution des
marchés des protéines thérapeutiques
et des anticorps monoclonaux
2003 -2015**



Source : Crucell/DSM

6.3 La technologie de la Société

6.3.1 Genèse de la technologie

L'ADN est un programme qui code les fonctions de tout organisme vivant. Les premiers travaux de reprogrammation de cellules vivantes initiés dans les années 1970 ont lancé la révolution des biotechnologies.

Pour autant, les grandes applications de cette découverte reposent encore à ce jour sur une insertion au hasard de séquences d'ADN dans des génomes d'organismes vivants. C'est le cas de la thérapie génique, de la production de protéines thérapeutiques telles l'insuline (premier médicament biotechnologique approuvé en 1982), l'hormone de croissance ou l'érythropoïétine (EPO), protéine thérapeutique la plus vendue au monde et ayant représenté près de 10 milliards de dollars de vente en 2005 (source : Arthur D. Little). L'insertion aléatoire de matériel génétique est actuellement le principal obstacle au développement de la thérapie génique. Ce type d'insertion parasite, au sein du génome de l'hôte, entraîne un certain nombre de conséquences néfastes :

- faible expression du gène inséré voire absence d'expression, ou expression instable dans la durée, lorsque l'insertion se retrouve dans des zones spécifiques du génome ;
- obligation de réaliser un grand nombre d'essais *in vitro* avant une mise en œuvre *in vivo* ;
- déclenchement de leucémies mortelles, lors d'une insertion dans des zones à risque du génome comme dans l'exemple de la thérapie génique, où le caractère génétique responsable de la maladie avait été pourtant corrigé ; et
- faible efficacité globale des technologies actuelles interdisant une exploitation à grande échelle.

La Société est la première au monde à avoir exploité, à des fins commerciales, une technologie permettant d'intervenir *in vivo*, avec précision, sur l'ADN de génomes d'origines très diverses. Pour la première fois, on peut corriger un gène défectueux *in situ*, sans avoir à insérer aléatoirement du matériel génétique parasite au sein de l'organisme. Le potentiel des biotechnologies et des connaissances nouvellement acquise du génome, s'en trouve décuplé.

La plate-forme technologique de la Société repose sur l'ingénierie d'une famille de protéines naturelles appelées endonucléases introniques (les méganucléases). Ces protéines disposent de la capacité, mise en œuvre dans le processus naturel de réparation de l'ADN, de couper l'ADN d'un génome de façon unique et ciblée.

Les fondateurs de la Société sont partis du constat suivant : l'exploitation de ce qui est codé par le génome dans des organismes vivants ne sera pleinement accessible que lorsque l'on saura précisément reprogrammer leur ADN de façon rationnelle et précise.

Ils ont élaboré leur projet à partir d'un concept simple : les méganucléases, découverte dont les brevets sont valorisés par l'Institut Pasteur (Paris, France), pourraient cibler tout gène du génome humain ou ADN de tout organisme vivant. En associant cette observation à une autre découverte faite à l'Institut Pasteur, la recombinaison homologue (ou la capacité de remplacer une séquence du génome par une autre en utilisant des séquences semblables, ou « homologues », en aval et en amont dudit gène), les fondateurs de la Société ont fait le pari de concevoir un système artificiel de réparation de l'ADN, capable de réaliser un « couper-coller » sur n'importe quel gène choisi *a priori*.

Près de sept ans après la création de la Société, ses scientifiques, ses ingénieurs et ses techniciens fabriquent et utilisent des méganucléases pour produire des MRS spécifiques à une application. Un MRS comprend deux éléments :

- (i) une méganucléase coupant une séquence d'ADN cible dans un génome, et
- (ii) une matrice ADN de ciblage programmée pour échanger ou insérer une nouvelle information génétique à l'emplacement de la coupure (voir Figure A en page 34).

6.3.2 Fonctionnement de la technologie : ADN, gènes et recombinaison ciblée

Rationnel scientifique

L'ADN, qui n'est autre qu'un enchaînement par paires de 4 bases nucléiques désignées A, T, C et G (tout comme les 0 et les 1 dans les programmes informatiques), est présent dans toutes les cellules et code les caractéristiques génétiques ainsi que les fonctions biologiques de toutes les espèces vivantes (mammifères, insectes, bactéries, champignons, levures, etc.). L'ADN d'une cellule est organisé en chromosomes contenant des milliers de séquences d'informations, appelées gènes. Au cours de la transcription, ces gènes sont traduits en protéines qui sont les molécules actives du vivant dont elles assurent les fonctions et la structure. Elles ont le plus souvent des activités spécifiques et particulièrement efficaces (enzymes, hormones, anticorps, etc.) qui confèrent notamment à une cellule ou à un organisme son utilité industrielle ou thérapeutique. Les protéines et leurs gènes font partie des cibles à l'échelle moléculaire de la recherche pharmaceutique pour la découverte de nouveaux principes actifs ou de la recherche biotechnologique pour le développement de nouveaux produits.

L'intervention précise sur le programme génétique lui-même, l'ADN génomique, permet de modifier de façon stable et maîtrisée le comportement de la cellule et de lui conférer des propriétés nouvelles et de nouvelles applications.

D'un organisme vivant à l'autre, le programme génétique varie légèrement ce qui induit une certaine diversité dans une population. Toutefois, ces variations peuvent, dans certains cas, résulter en une perturbation innée de la bonne exécution du programme. Elles peuvent également être acquises par mutation ou infection virale conduisant à une exécution aberrante du programme génétique et à des maladies (par exemple, les cancers).

L'ADN des cellules subit régulièrement l'agression de facteurs externes (rayons U.V., rayons X ou gamma, facteurs chimiques, pollution, etc.) ou internes (oxydation, enzymes, etc.) qui conduisent à des altérations de sa structure. L'accumulation de ces altérations pourrait avoir rapidement des conséquences dramatiques si elles n'étaient pas réparées immédiatement par la cellule. Tous les organismes vivants utilisent ainsi un système de maintenance et de réparation de l'ADN (le réparosome) pour maintenir l'intégrité de leur ADN. Sans ce système de maintenance et de réparation de l'ADN, il surviendrait des aberrations chromosomiques conduisant à la mort cellulaire, à des mutations phénotypiques ou à des cancers. Le réparosome est le garant de l'intégrité de tout organisme vivant de sa naissance à sa mort.

Une lésion, notamment une cassure, de l'ADN est généralement traitée par une des diverses voies de réparation disponibles dans une cellule. Cette réparation peut conduire à la réécriture de l'ADN autour du point de cassure. Pour cela, le réparosome recopie naturellement la séquence d'un ADN semblable (partageant des homologies de séquence avec la séquence cassée) qui est disponible dans la cellule. Cette voie de réparation est dite réparation par « recombinaison homologue ».

C'est un procédé présent dans tous les organismes vivants et qui vise à réparer un chromosome cassé en fonction d'une séquence similaire ou partageant des similarités avec le point de cassure (par exemple, la deuxième copie du chromosome présent en deux exemplaires chez l'homme et qui peut servir de séquence de sauvegarde) (Figure A).

La réécriture de portions de l'ADN est un phénomène naturel, universel et régulièrement mis en œuvre par les cellules au cours de la vie.

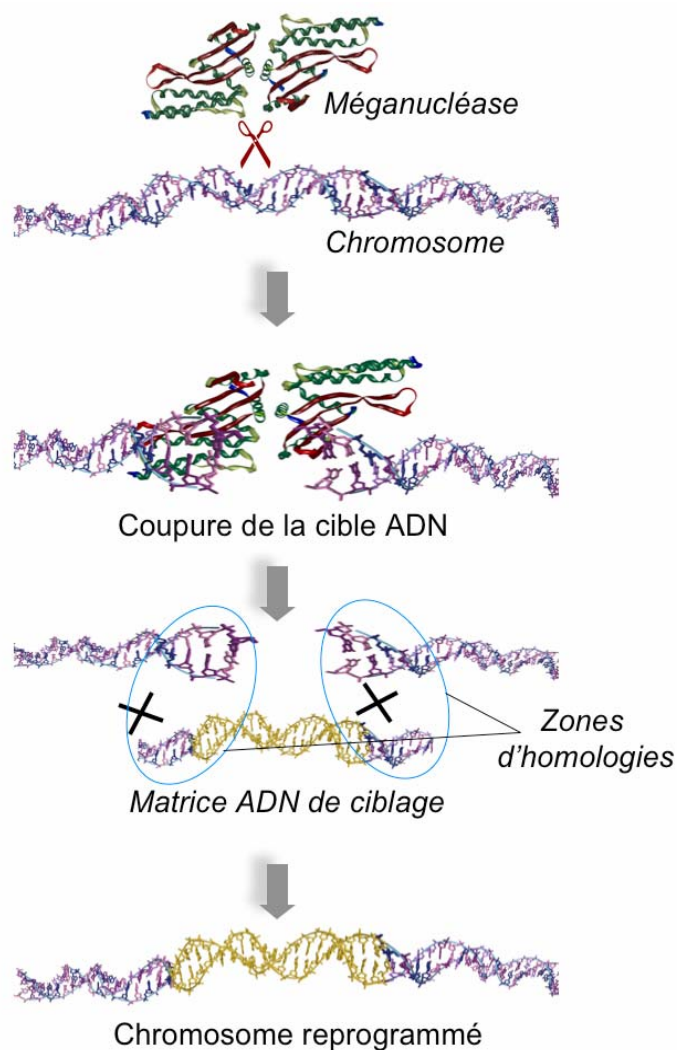


Figure A : principe de la cassure induite par une méganucléase et de la réparation de l'ADN en fonction d'une matrice ADN de ciblage en vue d'une reprogrammation du génome d'une cellule

La reprogrammation en elle-même prend de quelques minutes à quelques heures pour se réaliser.

Dans le domaine de la production de médicaments biotechnologiques, la reprogrammation est réalisée sur un petit nombre de cellules qui, après l'opération, vont se multiplier rapidement. Chaque cellule donne naissance à deux autres cellules porteuses du même génome qu'elle. Ainsi, il suffit de modifier les premières cellules d'une population pour que la correction ou l'insertion soit effective au sein de cette population.

Il en va de même pour les plantes. Les premières opérations sont réalisées sur des lignées germinales, qui ont la capacité de se reproduire en transmettant leur génome.

Dans le domaine thérapeutique, la reprogrammation est fonction des tissus ciblés.

Par exemple, de nombreux laboratoires publics ou privés maîtrisent depuis longtemps la reproduction de cellules de peau permettant de fabriquer des peaux artificielles pour les grands brûlés. Il suffit dans ce contexte de modifier un nombre limité de cellules que l'on cultive ensuite en flacons pour qu'elles se reproduisent et forment spontanément des morceaux de peau que l'on applique à l'endroit de la brûlure. Toutes les cellules

réimplantées sont porteuses de la correction et colonisent leur environnement en propageant ainsi la correction.

Un autre tissu peut nécessiter la mise en œuvre de méthodes de vectorisation. Il convient alors de transporter :

- la molécule et la matrice de réparation associée sur le lieu de la chirurgie (cela peut notamment se faire en utilisant des composés chimiques encapsulant la molécule et sa matrice et la libérant au contact d'un élément spécifique du tissu que l'on cible), ou
- la séquence codant pour la molécule au sein du tissu ciblé (par exemple en utilisant un virus inactivé comme transporteur).

6.3.3 Les produits de la Société : les méganucleases, des ciseaux à ADN spécifiques et efficaces

Les méganucleases, qui sont au cœur de la technologie de la Société, appartiennent à la grande famille des endonucléases introniques. Ce sont des molécules (enzymes).

Les endonucléases sont des protéines enzymatiques qui coupent l'ADN. Elles peuvent couper l'ADN en n'y reconnaissant aucune spécificité dans la séquence qui y est codée. En revanche, elles sont souvent spécifiques de certains motifs codés dans l'ADN. Par exemple, il existe dans la nature des endonucléases spécifiques du motif G-A-T-C qui ne se fixeront et ne couperont que cet enchaînement là (dans l'ADN il existe 4 bases : A : adénine, C : cytosine, G : guanine et T : thymine fixées à des riboses (sucre) s'assemblant par paire (A avec T et C avec G) et formant la base du langage génétique).

Les endonucléases peuvent être classées en fonction de la composition et de la taille de la séquence ADN reconnue. Si l'endonucléase est spécifique d'une cible de faible longueur (en dessous de 12 paires de bases), elle induira statistiquement un grand nombre de coupures dans un génome entier, et potentiellement un mécanisme de mort cellulaire. Par exemple, le motif G-A-T-C a de fortes chances d'être présent dans un génome (statistiquement, une fois toutes les 256 paires de bases (4^4)). Une endonucléase qui est spécifique du motif G-A-T-C coupera le génome en des millions de fragments d'ADN dont la taille moyenne sera de 256 paires de bases. En revanche, si l'endonucléase est spécifique d'un motif ADN de grande taille (supérieur à 12 paires de bases par exemple (la méganuclease I-SceI reconnaît une cible TAGGGATAACAGGGTAAT de 18 paires de bases soit $4^{18} = 69$ milliards)), la présence de sa cible au hasard dans un génome sera très faible (la taille du génome humain étant de 3 milliards de paires de bases). En conséquence, une endonucléase spécifique d'une cible ADN de grande taille ne rencontrera sa cible que si elle est présente dans le génome. La coupure qu'elle y induira sera naturellement prise en charge par le réparosome. Les méganucleases forment cette deuxième famille d'endonucléases qui se caractérisent par la taille de leurs sites de reconnaissance et de coupure supérieure à 12 paires de bases.

Les méganucleases sont donc des ciseaux naturels à ADN dont la fonction naturelle est précisément d'induire la réécriture de régions d'un génome en y provoquant une coupure unique et ciblée et en recrutant le réparosome pour y modifier la séquence génomique. Deux décennies de travaux sur ces protéines ont montré qu'elles étaient capables d'induire la recombinaison homologue dans des organismes très variés (plantes, insectes, poissons, batraciens, champignons, mammifères, bactéries, etc.) y compris dans des cellules habituellement réfractaires à toute ingénierie classique.

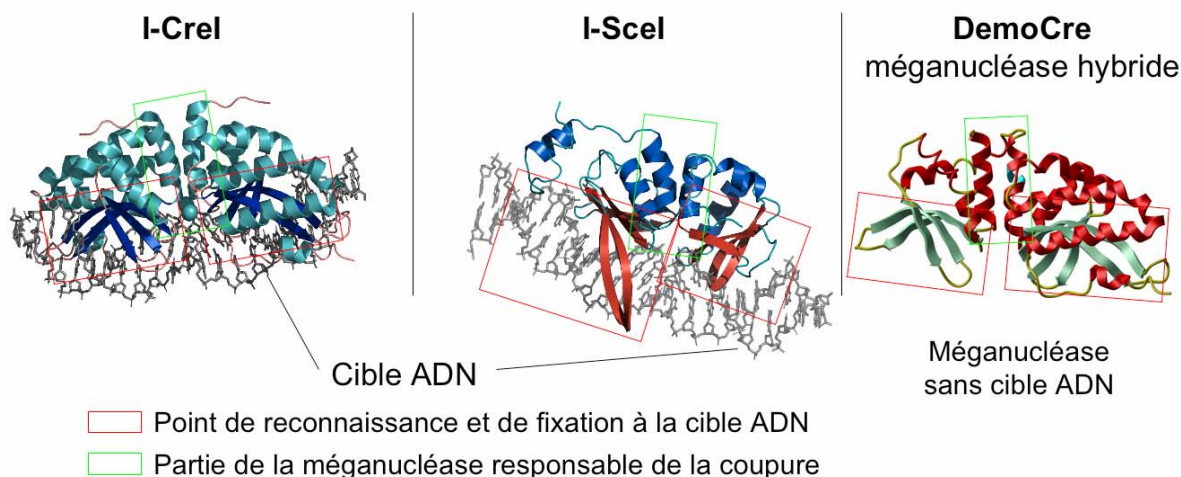


Figure B : structure et fonction des méganucléases. I-Crel et I-SceI sont des méganucléases introniques d'origines naturelles. DemoCre est une méganucléase synthétique hybride.

Une méganucléase est fabriquée à partir de sa séquence ADN. Cette séquence est insérée dans le génome d'un organisme vivant (bactérie), qui l'intègre comme une information de produire la molécule. La Société dispose de capacités de production à très petite échelle lui permettant de fournir de petites quantités de molécule à ses clients et partenaires. Si le client ou le partenaire souhaite disposer de plus grandes quantités, il en fait la demande à la Société, qui lui fournit la séquence ADN codant pour la molécule. Le client ou le partenaire peut alors, soit se retourner vers un prestataire disposant de capacités de production à plus grande échelle, soit utiliser ses propres capacités de production. L'ensemble de ces opérations est protégé par un brevet et des demandes de brevets déposés de la Société.

Ainsi, la Société livre à ses clients ou à ses partenaires soit de petites quantités de molécule dans un tube à essais, soit la séquence codant pour cette molécule sous forme de fichier informatique.

La matrice de réparation est une séquence d'ADN qui code pour le gène que le client ou le partenaire souhaite insérer à la place du gène ciblé. La Société livre soit une petite quantité d'ADN fabriquée par ses soins, soit la séquence théorique qui sera ensuite produite par le client ou par un prestataire.

Ingénierie des méganucléases à spécificité modifiée

La structure des méganucléases révèle deux régions distinctes, l'une responsable de la fixation à l'ADN et l'autre de sa coupure. Cette séparation permet une approche d'ingénierie modulaire. Le domaine de reconnaissance est disjoint du site actif de clivage (coupure) et se présente de façon symétrique en deux « demi-domaines » reconnaissant chacun la moitié de la cible ADN. Chaque demi-domaine est composé de 4 feuillets (voir Figure B) interagissant directement avec l'ADN et peut être assemblé de façon modulaire.

En modifiant la composition en acides aminés de ces feuillets, la Société peut fabriquer de nouvelles méganucléases capables de reconnaître des cibles ADN prédéterminées présentes dans des séquences ADN d'intérêt industriel et commercial. La force de la Société réside donc dans sa capacité à modifier, sans l'altérer, la spécificité des méganucléases. Chaque nouvelle méganucléase, dite « méganucléase à spécificité modifiée », produite par la Société, est un nouveau produit propriétaire pour une nouvelle application.

Les méganucléases ont une activité enzymatique unique : la coupure d'une séquence d'ADN. Une méganucléase n'induit la recombinaison de l'ADN qu'en le cassant. Le ciblage de la cassure à un point précis dans le génome est un signal d'alerte adressé à la cellule et provoque une réparation. C'est pourquoi une méganucléase est souvent associée à une matrice de ciblage ADN, qui permet d'exploiter la réparation de la cassure induite selon un dessin précis. Par exemple, la matrice peut contenir des informations qui permettent de modifier la composition de la cible génomique pour corriger un gène défectueux. De même, cette matrice peut contenir des informations permettant de remplacer un gène ou une portion d'un gène endogène par une autre séquence ADN externe à la cellule. Il est aussi possible de supprimer des séquences d'ADN ou d'en insérer de nouvelles à l'emplacement de la cassure.

Enfin, les méganucléases peuvent être utilisées en l'absence de matrice de ciblage pour induire des mutations ciblées de l'ADN à l'emplacement de la cassure ou supprimer des séquences, notamment pour détruire un ADN d'origine potentiellement infectieuse (par exemple, un virus).

6.3.4 Etat d'avancement de la production de la Société

A ce jour, la Société a dessiné, assemblé et produit plusieurs milliers de méganucléases qui ont été testées et validées pour leur capacité à provoquer de la recombinaison de l'ADN sur une cible prédéterminée dans un organisme vivant. La mise en place de ce procédé et la constitution de cette base ont demandé quatre ans d'investissements qui se sont traduits en un savoir faire unique et protégé. Pour chacune de ces méganucléases, la Société a validé sa composition, le niveau de son activité et le degré de sa spécificité. La Société a par ailleurs développé des méthodes standardisées pour le dessin, l'assemblage, la sélection, le ciblage et la validation des méganucléases couvrant un très large spectre de séquences ADN et de gènes.

De multiples méganucléases ont été assemblées par la Société, celles-ci pouvant être dirigées contre des cibles choisies dans le génome humain, dans des génomes de lignées cellulaires industrielles (CHO, cellules de souris) ou encore dans des génomes de plantes. La Société a également démontré, dans plusieurs publications visées au paragraphe 5.1.5 ci-dessus, ses méthodes et capacités à générer un très grand nombre de méganucléases avec des spécificités modifiées, mais aussi l'utilité de leurs applications pour reprogrammer les gènes et leur comportement dans des cellules, des tissus ou des organismes cibles.

Les méganucléases à spécificité modifiée constituent ainsi une rupture technologique qui devrait permettre de réparer ou reprogrammer n'importe quel gène ou séquence génomique de n'importe quel organisme vivant.

6.3.5 Les applications des produits de la Société

Les méganucléases à spécificité modifiée ont un large spectre de cibles potentielles

L'assemblage de méganucléases à spécificité modifiée pour cibler un gène ou une séquence choisi *a priori* suppose d'en connaître la séquence. La révolution génomique des années 90 est caractérisée par le séquençage du génome humain, et se poursuit avec l'accumulation de données de séquences génomiques de multiples organismes et microorganismes vivants. Le nombre de séquences génomiques connues croît de façon rapide et, avec lui, le nombre de cibles potentielles pour les méganucléases à spécificité modifiée (plusieurs dizaines de millions).

(a) Dans le domaine de la bioproduction

Dans le domaine de la production de protéines thérapeutiques, l'ingénierie permise par les méganucléases constitue une importante avancée à plusieurs titres.

1. *Fiabiliser le processus de production et réduire les temps de cycle*

L'approche aléatoire utilisée jusqu'ici limite l'efficacité de l'ingénierie cellulaire pour la production de protéines. L'utilisation de méganucléases ciblant des insertions toujours aux mêmes lieux dans le génome permettrait d'obtenir de façon reproductible des clones producteurs homogènes et stables dans la durée.

2. *Améliorer la qualité des protéines thérapeutiques*

Parallèlement, la qualité des protéines thérapeutiques est déterminée par la lignée cellulaire. Or les méganucléases permettent de modifier le métabolisme des cellules productrices pour obtenir des protéines thérapeutiques aux propriétés modifiées (en agissant notamment sur les mécanismes post-traductionnels).

Les enjeux industriels de ces applications sont larges et les cibles moléculaires connues sont multiples.

Les principaux atouts des méganucléases appliquées au domaine de la bioproduction sont :

- la spécificité qui permet de cibler des séquences sûres et actives du génome ; et
- la simplicité de mise en œuvre dans le développement de procédés de fabrication.

A titre d'exemple, une lignée productrice pourrait être modifiée pour allonger la demi-vie d'une protéine thérapeutique, ce qui permettrait d'en accroître l'efficacité et de réduire les risques de réponses immunitaires liés à l'injection répétée du produit.

(b) Dans le domaine de l'agronomie

Dans le règne végétal, peu d'approches classiques peuvent répondre aux besoins d'amélioration de traits agronomiques et, surtout, à la nécessité d'une intervention rapide, rationnelle et sans aléa. Les principaux semenciers (Monsanto, Dupont, Dow, BASF, Bayer, Syngenta et Limagrain) travaillent activement aux approches du ciblage dans les organismes végétaux. L'inactivation de séquences génomiques, le ciblage de régions choisies *a priori*, la substitution de versions différentes d'un même gène constituent des exemples de besoins pour lesquels les méganucléases à spécificité modifiée sont particulièrement indiquées. En outre, le nombre d'espèces envisagées (maïs, riz, soja, colza, luzerne, etc.) est très large même si celles-ci ne présentent pas toutes le même potentiel économique.

Les principaux atouts des méganucléases pour les industriels du domaine de l'agronomie sont :

- la spécificité, qui permet de maîtriser la mise au point et de limiter le temps de développement des semences améliorées ;
- la capacité à éviter l'insertion d'ADN étranger (système SAGE, c'est-à-dire Sans Adjonction de Gène Etranger) ;

- la correction de l'allèle d'un gène d'une plante par un autre allèle de la même plante ; et
- la suppression d'un trait responsable d'un problème vis-à-vis de certains consommateurs.

A titre d'exemple, certains gènes du maïs pourraient être éteints pour limiter la biomasse résiduelle dans la production de bioéthanol.

(c) Dans le domaine biothérapeutique

Dans le domaine biothérapeutique, il existe des centaines de cibles thérapeutiques potentielles ayant un rôle clair dans certaines affections cliniques et ne pouvant être ciblées ou modulées par des composés pharmacologiques. De même, de nombreuses maladies résultent de la déficience d'un gène, dont seul le rétablissement peut traiter l'affection.

Des thérapies alternatives sont donc nécessaires pour corriger ces cibles génomiques réfractaires aux approches classiques de la pharmacologie. Cette situation pourrait créer des perspectives cliniques significatives pour les patients atteints de ces affections mais aussi des opportunités commerciales pour des méganucléases thérapeutiques. Celles-ci, utilisées pour pratiquer des chirurgies génomiques, permettraient de substituer des séquences « saines » aux séquences génomiques « déficientes » portant des mutations innées délétères (maladies monogéniques telles les immunodéficiences X-SCID, les cancers de la peau liés au *Xeroderma pigmentosum*, etc.) ou des séquences virales indésirables. Cette démarche consistant à cibler la cause génomique de l'affection et à la traiter de façon chirurgicale sur le génome, constitue une approche totalement novatrice de la médecine.

Les principaux atouts des méganucléases appliquées au domaine biothérapeutique sont :

- les méganucléases thérapeutiques agissent au niveau du gène déficient pour soigner la cause de la maladie et non traiter ses effets ;
- les méganucléases thérapeutiques permettent de soigner des maladies qui ne sont pas accessibles aux approches classiques de la pharmacologie ;
- les méganucléases thérapeutiques peuvent réparer, insérer ou inactiver une cible génomique y compris certains génomes viraux à ADN ;
- les méganucléases thérapeutiques agissent comme un acte chirurgical : seules les conséquences de cet acte ont un effet durable, les méganucléases étant naturellement éliminées ; et
- les méganucléases peuvent aussi être utilisées seules, sans matrice ADN de ciblage, pour induire une cassure dans une cible ADN afin d'altérer l'information génétique à l'emplacement de la cassure ou éliminer un élément génétique infectieux (telles certaines catégories de virus à ADN) perturbant le fonctionnement cellulaire.

(d) Dans le domaine de la recherche

Enfin, les méganucléases à spécificité modifiée sont susceptibles de trouver de nombreuses applications comme outil de recherche, notamment dans l'étude de la fonctionnalité des gènes. Si ce domaine offre des perspectives commerciales plus limitées, il est le fondement pour ériger la technologie innovante de la Société en standard mondial de la programmation de l'ADN.

6.4 La stratégie de la Société

L'ambition de la Société est de devenir, à un horizon de 3 à 5 ans, le leader mondial de l'ingénierie génomique et la référence mondiale de la chirurgie génomique.

Afin de mettre en œuvre cette stratégie, la Société entend :

- se concentrer sur son cœur de métier : la conception et la fabrication de systèmes de programmation génomique ;
- signer des accords commerciaux dans ses trois domaines d'application privilégiés : la biothérapeutique, la bioproduction et l'agronomie ;
- diffuser activement sa technologie comme outil de recherche auprès des plus grands laboratoires académiques et industriels ;
- privilégier la commercialisation de produits sur étagère à travers la signature d'accords de licence non exclusifs³ ;
- renforcer les partenariats privilégiés en biothérapeutique et en agronomie mis en place avec certains grands comptes ;
- renforcer sa position concurrentielle en continuant d'enrichir son portefeuille de brevets et en augmentant son avance technologique par son savoir faire ; et
- renforcer sa présence, à plus long terme, en aval de la chaîne de valeur par le biais d'opérations de croissance externe.

La réalisation de cette stratégie devrait permettre à la Société de devenir profitable à moyen terme. Jusqu'à présent, la Société tirait ses revenus de la vente de sous-licences sur les technologies issues de son partenariat historique avec l'Institut Pasteur. A l'avenir, les revenus de la Société seront générés par la vente de produits mettant en œuvre sa technologie propre, selon le modèle classique dans ce secteur d'activité :

- le paiement d'une licence forfaitaire d'accès à la technologie (« upfront ») ;
- des paiements lors du franchissement de jalons techniques et/ou règlementaires (« milestones ») ;
- le paiement de forfaits annuels pour l'entretien de la propriété intellectuelle (« annual fees ») ; et

³ Dans le cas d'une vente sur étagère, la Société définit le gène ciblé (par exemple parce qu'il correspond à un besoin médical non satisfait représentant un marché potentiel important), réalise le produit et le commercialise auprès de plusieurs clients. Les ventes sur étagère se distinguent des ventes à façon, caractérisées par leur aspect exclusif puisqu'elles consistent à recevoir une commande d'un client pour la réalisation d'une méganucléase et éventuellement d'une matrice de réparation pour une cible identifiée par lui.

- le paiement de redevances sur les ventes de produits finis (« royalties »).

Pour atteindre la rentabilité, la Société devrait bénéficier de la dynamique de revenu propre à chacun des trois domaines d'application : générer des revenus dès aujourd'hui grâce au paiement d'« upfront » et de « milestones » dans les domaines de l'agronomie et de la bioproduction dont les cycles de développement des produits sont plus courts que dans le domaine biothérapeutique. Enfin, la Société pourrait bénéficier, à long terme, de revenus très importants liés à la commercialisation, par un de ses partenaires, d'un ou plusieurs médicaments à fort potentiel (« blockbusters ») mettant en œuvre la technologie de la Société.

Les fonds levés par la Société seront utilisés pour :

- accroître la capacité de production actuelle et atteindre une production annuelle de 20 MRS d'ici 2008 ;
- renforcer les équipes de vente, marketing et communication ; et
- intensifier ses efforts de recherche et développement portant à la fois sur l'ingénierie des méganucléases et sur le processus de fabrication de MRS.

6.5 **Modèle économique et politique commerciale de la Société**

6.5.1 La phase initiale (2000 à 2005)

Durant cette phase, la Société a mis au point la technologie des méganucléases à spécificité modifiée. La Société a financé ce développement en partie en recourant au capital-risque et aux aides publiques, mais aussi par des revenus issus de la commercialisation des deux technologies qui lui ont été initialement concédées en licence par l'Institut Pasteur. La Société a, durant cette phase, signé 45 accords avec :

- des laboratoires pharmaceutiques (AstraZeneca, Merck & Co., Wyeth, Shire, etc.) ;
- des groupes agronomiques (Bayer, DuPont, BASF, etc.) ; et
- des sociétés de biotechnologie (Genentech, Regeneron, Lexicon Genetics, etc.).

Ces contrats offrent la possibilité aux co-contractants de tester l'une et/ou l'autre des technologies initiales de la Société dans un but de recherche. En contrepartie, la Société peut percevoir :

- le paiement d'une licence forfaitaire d'accès à la technologie (« upfront ») ;
- des paiements lors du franchissement de jalons techniques et/ou réglementaires (« milestones ») ; et
- le paiement de forfaits annuels pour l'entretien de la propriété intellectuelle (« annual fees »).

Plusieurs de ces contrats ont été étendus à une licence commerciale, permettant au co-contractant de commercialiser *in fine* un ou plusieurs produits identifiés faisant appel à la technologie de la Société. Certains de ces contrats prévoient :

- le paiement d'une licence forfaitaire d'accès à la technologie (« upfront ») ;

- des paiements lors du franchissement de jalons techniques et/ou réglementaires (« milestones ») ;
- le paiement de redevances annuelles pour l'entretien de la propriété intellectuelle (« annual fees ») ; et
- le paiement de redevances sur les ventes de produits finis (« royalties »).

En contrepartie des licences concédées par l'Institut Pasteur, la Société doit reverser à ce dernier un pourcentage des sommes collectées.

Le taux de redevances varie en fonction de la nature des revenus générés par la Société. Historiquement, le taux moyen appliqué était de l'ordre de 40%. En revanche, l'accord conclu avec l'Institut Pasteur prévoit un taux de redevances de 3% lorsque la Société commercialise des produits intégrant son savoir-faire propriétaire. A l'avenir, la Société devrait bénéficier de ce taux réduit de 3% car elle commercialisera en priorité les produits utilisant sa technologie propriétaire.

Les 45 contrats ainsi signés ont dégagé environ 9 millions d'euros depuis la création de la Société, dont environ 4 millions d'euros ont été reversés par la Société à l'Institut Pasteur.

6.5.2 La phase de lancement commercial des MRS (à partir de 2006)

Un MRS fonctionne pour un gène donné d'un organisme vivant donné. Le client ou le partenaire ne peut donc le tester que sur ce gène dans cet organisme. En effet, la méganucléase (« ciseaux ») ne coupe qu'une seule et même séquence de 24 paires de bases, que l'on ne peut retrouver que dans l'organisme identifié. Ces ciseaux ne coupent rien d'autre et sont donc inutiles pour toute autre application.

La Société transfère au client ou au partenaire une petite quantité de MRS (méganucléase et matrice) ou les séquences des deux composants et lui accorde une licence pour tester ce MRS uniquement sur l'organisme identifié et pour le gène identifié. Le contrat de licence stipule que le client ou le partenaire s'engage à réaliser un certain nombre d'opérations de test dans un délai donné, garantie pour la Société de la bonne exploitation des droits et produits ainsi transférés. Le client ne procède à aucune manipulation sur la méganucléase en elle-même.

Les tests consistent essentiellement à introduire les séquences des deux composants du MRS ou le MRS lui-même (molécule et matrice de réparation) dans les cellules ou organismes, que le client ou le partenaire souhaite modifier et à vérifier que la cassure et la réparation sont effectives et sont faites avec une efficacité satisfaisante mesurée, par exemple, par le nombre de cellules modifiées sur un nombre fini de cellules sur lequel le test a eu lieu).

La fabrication d'une méganucléase inclut deux phases : la phase de conception et la phase d'optimisation. Durant la phase de conception, les équipes de la Société identifient la meilleure combinaison possible entre différents squelettes de méganucléases et des modifications pertinentes vis-à-vis de la cible. Au cours de la phase d'optimisation, les mêmes équipes améliorent la molécule notamment pour qu'elle coupe plus vite sa cible. L'ensemble de ce processus requiert environ 9 mois de travail et mobilise plusieurs personnes hautement qualifiées et du matériel robotique. A l'issue de ce processus, la Société dispose d'une méganucléase coupant le gène cible identifié par le client (produit à façon) ou par la Société (produit sur étagère ou biothérapeutique).

En parallèle, les équipes de la Société définissent une matrice de réparation lorsque cela est pertinent (dans le cas d'une cible dans un virus à ADN, on souhaite uniquement casser l'ADN du virus pour l'éliminer). Il s'agit principalement d'une séquence théorique, dont la production en petite quantité est généralement sous-traitée à un prestataire.

Forte de 30 personnes dédiées et d'un équipement acquis principalement en 2004, la Société a désormais la capacité de conduire les processus décrits ci-dessus pour 8 MRS par an (méganucléase et matrice).

Les cibles potentielles se comptent par centaines de milliers se répartissant entre des maladies génétiques humaines ou animales, des virus à ADN, des génomes de plantes pouvant être utilisées dans la production de carburants, des cellules de mammifère utilisées pour produire des médicaments biotechnologiques, etc. L'intérêt stratégique de la Société est, d'une part, de prendre des positions au sein de cet immense réservoir de cibles (produits sur étagère ou biothérapeutique) et, d'autre part, de répondre aux demandes de ses clients actuels ou futurs (produits à façon).

Les premiers produits de la Société sont sortis de sa « chaîne de production » au troisième trimestre 2006 et leur commercialisation a été lancée en s'appuyant prioritairement sur le portefeuille de clients existants de la Société.

En effet, sans constituer une réelle clientèle captive, les groupes pharmaceutiques ou agronomiques et les sociétés de biotechnologie ayant déjà une licence sur les technologies historiques de la Société sont des prospects de choix pour la commercialisation des MRS. La Société en connaît les responsables, a eu l'occasion de leur démontrer son professionnalisme et s'adresse à des équipes de recherche et développement déjà familiarisées à l'utilisation de sa technologie.

Les approches commerciales utilisées jusqu'alors ont été adaptées. En effet, la Société a pu jusqu'à présent n'utiliser qu'une équipe commerciale restreinte pour adresser ses trois grands marchés cibles.

La vente de MRS suppose une implication plus forte des équipes commerciales tant dans la phase d'initiation de la relation avec le client, que dans celle de la mise en œuvre du contrat et du transfert du produit chez le client. C'est la raison pour laquelle la Société a décidé d'augmenter significativement ses capacités en matière de commercialisation.

La commercialisation se matérialise par la signature d'un contrat engageant la Société à fournir un MRS à une société en contrepartie de paiements. Un premier contrat a été signé au printemps 2006 avec un groupe industriel dans le domaine de l'agronomie : la Société s'est engagée à fournir un MRS à façon au client concerné, dans un délai donné, contre une rémunération fixe. La livraison doit intervenir dans le courant du premier trimestre 2007. Une première facture sera émise en décembre 2006 grâce à l'atteinte d'un jalon technique.

Plusieurs autres contrats de ce type sont en cours de négociation et devraient aboutir à des signatures en 2007, principalement les domaines de l'agronomie et de la bioproduction.

La commercialisation de MRS s'envisage dans trois situations :

- le client définit lui-même *a priori* un besoin qui lui est spécifique et la Société développe un MRS à façon pour son usage exclusif. Ce type de contrat implique un financement précoce de la part du client, alors même que le MRS n'est pas encore livré (produit à façon) ;

- la Société définit elle-même une cible et développe un MRS en en supportant le coût. Elle commercialise ensuite le produit fabriqué, sur une base non-exclusive, auprès de clients différents (produit sur étagère) ; et
- la Société définit elle-même une cible et développe un MRS en en supportant le coût, et, après des validations faisant éventuellement intervenir des tiers (partenaires académiques, prestataires, sociétés de recherche sous contrat, etc.), elle en licencie les droits exclusifs à un partenaire unique. Cette dernière situation ne concerne, *a priori*, que les MRS à visée biothérapeutique nécessitant un travail de validation préliminaire (produit biothérapeutique). En effet, dans ce dernier domaine, il est nécessaire de réaliser des tests sur des cellules de patients ou sur des modèles animaux mimant la maladie pour s'assurer de la fonctionnalité du produit. La Société a choisi de créer des partenariats avec des équipes académiques reconnues pour effectuer les premières validations, à la fois pour acquérir de nouvelles connaissances et pour capitaliser sur l'expertise de ces groupes de recherche. A l'issue des tests, les résultats restent la propriété de la Société. Cette dernière entend proposer à des groupes pharmaceutiques ou à des sociétés de biotechnologie de poursuivre les tests chez l'homme en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Le profil des revenus dégagés par la vente de MRS est identique à ce que l'on observe traditionnellement dans l'industrie des biotechnologies :

- le paiement d'une licence forfaitaire d'accès à la technologie (« upfront ») ;
- des paiements lors du franchissement de jalons techniques et/ou réglementaires (« milestones ») ;
- le paiement de forfaits annuels pour l'entretien de la propriété intellectuelle (« annual fees ») ; et
- le paiement de redevances sur les ventes de produits finis (« royalties »).

Les montants des paiements et des redevances varient en fonction du marché cible, des applications sélectionnées et du degré d'exclusivité consentie au client (produits à façon ou produits « sur étagère »). Le premier contrat cadre de commercialisation de MRS a été signé avec Bayer BioScience dans le domaine agrobiologique. Il s'agit, pour la Société, de concevoir et de livrer des MRS pour des cibles identifiées par Bayer. Ces MRS sont vendues à titre exclusif à Bayer.

Les produits à façon ont un intérêt à court terme car ils permettent de générer des revenus rapidement et de financer la fabrication des MRS. Toutefois, la Société compte faire croître la proportion de MRS qu'elle élabore contre des cibles qu'elle a elle-même choisies, afin de maximiser les revenus à moyen et long terme.

Dans le domaine de la production de biomédicaments, la Société dispose d'un produit pouvant être utilisé par différents acteurs dans leurs lignées productrices respectives. Il s'agit d'un MRS ciblant un site privilégié dans le génome des lignées de cellules les plus communément utilisées pour la production de biomédicaments, les cellules d'ovaires de hamster chinois (cellules CHO). Le MRS permet aux clients de la Société d'insérer le gène codant pour la protéine thérapeutique qu'ils souhaitent exprimer dans ce site et dans ce site uniquement, car il présente des propriétés de reproductibilité et de stabilité d'expression importantes pour ces applications. Son utilisation représente une importante économie de temps et de coût dans la mise en place d'un procédé de production d'un biomédicament. Il

s'agit d'un produit sur étagère que la Société compte commercialiser auprès de plusieurs clients à titre non exclusif.

6.6 Politique de recherche et développement

6.6.1 Axes de recherche

(a) Amélioration de l'efficacité des méganucléases :

L'efficacité d'une méganucléase est déterminée par trois paramètres :

- sa vitesse de fixation ;
- sa vitesse de coupure ; et
- sa vitesse de dissociation de sa cible ADN.

La probabilité de succès de l'opération de chirurgie génomique est proportionnelle à la vitesse et donc à l'efficacité de la méganucléase. Les méganucléases sont des protéines naturelles qui se fixent par l'interaction de leurs acides aminés avec les molécules qui constituent leur ADN cible.

Les scientifiques de la Société mettent au point des méthodes qui permettent d'améliorer l'efficacité des méganucléases. Ces méthodes sont fondées sur de petites modifications structurelles des méganucléases dont le résultat est mesuré par le potentiel à induire plus efficacement une recombinaison de la cible ADN dans des cellules vivantes.

Par ces recherches, les scientifiques de la Société peuvent obtenir des méganucléases dont l'efficacité permet une application expérimentale et industrielle satisfaisante. La Société effectue aussi une analyse rétrospective bioinformatique de ces résultats qui lui permet de développer des connaissances en ingénierie rationnelle prospective des méganucléases.

Enfin, le résultat de ces recherches est protégé par la Société et génère des connaissances et un savoir-faire uniques sur la relation entre la structure et la fonction des méganucléases.

(b) Amélioration de la spécificité des méganucléases :

Les méganucléases font partie de la famille des endonucléases, protéines qui coupent l'ADN en fonction d'un motif spécifique. Ce qui différencie les méganucléases des autres endonucléases est leur capacité à reconnaître une cible ADN de très grande taille. Plus la taille, mais aussi, la spécificité du site de reconnaissance d'une endonucléase sont grands, plus la probabilité de sa présence au hasard dans un génome sera faible. Par conséquent, la qualité d'une méganucléase est fonction de sa capacité à reconnaître un motif ADN de grande taille avec une très grande spécificité.

Cette spécificité est donc le garant de la sécurité du produit.

Les scientifiques de la Société poursuivent trois voies d'investigation pour améliorer la spécificité des méganucléases :

- la mise au point de méthodes de mesures fiables de cette spécificité ;
- l'amélioration de la spécificité d'interaction de la méganucléase avec sa cible ; et
- la fabrication de méganucléases exclusivement hétérodimériques, simple chaîne

et/ou chimériques.

Les connaissances générées par ce type d'études permettent de faire de l'analyse structurale bioinformatique de ces résultats et aident la Société à développer une ingénierie rationnelle prospective de ses produits. Le résultat de ces recherches est protégé par la Société et génère des connaissances et un savoir faire uniques sur la génération de nouvelles méganucléases synthétiques et l'utilisation de nouveaux squelettes de méganucléases naturelles.

Par ces méthodes la Société augmente la spécificité de ses produits mais aussi le spectre de cibles ADN pouvant être atteintes, ce qui permet d'ouvrir de nouvelles perspectives de marchés.

(c) Réduction du temps de cycle et du taux d'attrition dans la production de méganucléases :

Le temps de mise au point et de fabrication d'un système de recombinaison par méganucléase est capital pour permettre à la Société de répondre aux attentes de ses clients. Il assure sa réactivité face à la concurrence et confère à ses clients un avantage compétitif déterminant.

La rentabilité de la Société est fonction de l'amélioration du temps de développement et de la probabilité de succès de chaque projet. Les scientifiques de la Société s'investissent pour réduire le temps de production des méganucléases en optimisant les étapes de fabrication, de criblage et de mise au point et en poursuivant l'automatisation de la production.

Il reste encore un très grand potentiel pour l'optimisation et l'automatisation des procédés de conception et de fabrication que la Société compte exploiter pour augmenter son avantage compétitif.

(d) Amélioration de l'efficacité de recombinaison de l'ADN induite par méganucléases :

Les résultats de la recombinaison induite par une méganucléase varient en fonction :

- du contexte de la cible coupée ;
- du type cellulaire où cette coupure a lieu ;
- de la présence ou non d'une matrice de ciblage ADN ; et
- du mode de vectorisation du système.

Une cassure de l'ADN peut aussi entraîner sa disparition de la cellule. A ce jour, les connaissances sur les procédés de recombinaison et de réparation de l'ADN restent académiques et pâtissent d'un manque de savoir faire industriel.

Les scientifiques de la Société ont, en revanche, accumulé un savoir-faire inégalé en mettant au point des méthodes de sélection et d'amélioration des événements de recombinaison particuliers comme la suppression, le remplacement, l'insertion, la destruction ou la réparation de l'ADN dans une cellule mammifère. Ils optimisent les matrices de ciblage pour obtenir les résultats les plus efficaces et reproductibles de recombinaison maîtrisée de l'ADN. Dans le cadre de collaborations académiques ou industrielles, ils mettent aussi au point des méthodes visant à améliorer l'efficacité des méganucléases en fonction du mode de vectorisation et du type cellulaire visé. Cet axe de

recherche permet à la Société de consolider sa protection industrielle fondée sur la recombinaison de l'ADN.

La Société ne produit pas de méthodes de vectorisation permettant de transporter la méganucléase et la matrice de réparation sur le site de son action. Dans la majeure partie des applications actuellement envisagées, il n'est pas nécessaire d'utiliser de telles méthodes. Dans les cas limités nécessitant l'utilisation de méthodes de vectorisation (certaines applications thérapeutiques), il incombe au client ou au partenaire de choisir la méthode adaptée, voire d'en créer une et de la mettre en œuvre.

6.6.2 Recherche et développement à travers la collaboration avec des partenaires académiques

(a) Nécessité stratégique de ces partenariats

Afin de faire valider et connaître sa technologie, la Société a initié, en collaboration avec des organismes de recherche académiques de premier plan, des études sur modèles cellulaires ou sur modèles animaux utilisant notamment des MRS dans un but thérapeutique.

Les premières cibles thérapeutiques s'inscrivent dans le domaine d'un cancer rare de la peau et d'un syndrome d'immunodéficience innée (SCID).

(b) Synthèse des principaux partenariats académiques en cours

1. *Partenariats produits*

XPC :

Identité du partenaire	Equipe CNRS à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, région parisienne) dirigée le Professeur Alain Sarasin
Date de signature de l'accord – durée	2006 (24 mois)
Résumé de l'accord	Réparation du gène XPC muté dans des cellules de patients
Exploitation des résultats	La Société est propriétaire à 100% des résultats de l'étude
Etat d'avancement	<ul style="list-style-type: none">- MRS livré- Evaluation de l'efficacité de réparation du MRS dans des cellules de patients
Prochaines étapes	Correction du phénotype (2007)

RAG :

Identité du partenaire	Equipe du Centre of Blood Research Institute, Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis) dirigée par le Docteur Luigi Notarangelo
Date de signature de l'accord – durée	Prévue en 2007 (24 mois)
Résumé de l'accord	Réparation du gène RAG muté dans des cellules de patients
Exploitation des résultats	La négociation des droits est en cours
Etat d'avancement	- MRS prêt à être livré
Prochaines étapes	- Evaluation de l'efficacité de réparation du MRS dans des cellules de patients (2007) - Correction du phénotype (2008)

SCID :

Identité du partenaire	Equipe INSERM à l'Hôpital Necker Enfants Malades (Paris, France) dirigée par le Professeur Alain Fischer
Date de signature de l'accord – durée	2005 (24 mois)
Résumé de l'accord	Réparation de gènes humains responsables d'immunodéficiences innées
Exploitation des résultats	La Société est propriétaire de l'exploitation des résultats de l'étude
Etat d'avancement	- MRS en cours d'élaboration
Prochaines étapes	- Evaluation de l'efficacité de réparation du MRS dans des cellules de patients (2007) - Correction du phénotype (2008)

2. Partenariats technologiques

Structure des méganucléases :

Identité du partenaire	Equipe du CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Madrid, Espagne) dirigée par le Docteur Jeronimo Bravo
Date de signature de l'accord – durée	2005 (18 mois) renouvelable
Résumé de l'accord	Analyse des propriétés physico-chimiques, biochimiques et structurales des méganucléases
Exploitation des résultats	La Société est propriétaire à 100% des résultats de l'étude

Etat d'avancement	- Publications de plusieurs articles
Prochaines étapes	- Analyse structurale d'une méganucléase couplée à sa cible (2007)

Méganucléases hétérodimériques :

Identité du partenaire	Equipe de l'European Molecular Biology Laboratory (Heidelberg, Allemagne) dirigée par le Docteur Luis Serrano
Date de signature de l'accord – durée	2005 (12 mois)
Résumé de l'accord	Fabrication de méganucléases hétérodimériques
Exploitation des résultats	La Société est propriétaire à 100% des résultats de l'étude
Etat d'avancement	- Livraison d'une méganucléase hétérodimérique fonctionnelle <i>in vitro</i>
Prochaines étapes	- Optimisation de la méganucléase hétérodimérique pour fonctionnement <i>in vivo</i> (2007)

6.7 Politique de propriété intellectuelle

6.7.1 Licences de l'Institut Pasteur

Au moment de sa création, la Société a acquis les droits exclusifs sur un portefeuille de brevets appartenant à l'Institut Pasteur. Ce portefeuille est composé de plusieurs familles de brevets qui couvrent :

- l'utilisation des endonucléases introniques naturelles telles qu'I-SceI (« couper ») ; et
- la recombinaison homologue chez les eucaryotes pour faire des opérations de ciblage génétique (« coller ») et notamment, la procédure de remplacement d'une copie d'un gène présent dans le génome receveur par l'intégration d'un gène différent de celui où l'intégration se fait, en particulier, dans les cellules mammifères.

Le portefeuille inclut aussi des brevets protégeant des méthodes de vectorisation (par exemple : fragment C de la toxine tétanique pour le transport entérograde neuronal et vecteurs rétroviraux autodélétants dits sLTR) et des méthodes de recombinaison ou de réécriture de l'ADN (par exemple : réécriture de gènes déplétés en motifs CpG pour échapper à la régulation épigénétique).

Ces licences confèrent à la Société des droits exclusifs sur 26 brevets délivrés ainsi que sur 38 demandes de brevets notamment en Europe et aux Etats-Unis.

Les licences sont conclues pour la durée de vie des brevets et ne sont donc pas sujettes à renouvellement. Il convient de noter que la durée de vie des brevets peut varier d'un territoire à un autre et ce au gré des lois régissant la propriété intellectuelle dans les différents territoires tels que l'Europe, les Etats-Unis d'Amérique ou le Japon.

Parmi les deux familles de brevets, comprenant une cinquantaine brevets et demandes de brevets, sur lesquelles une licence a été consentie à la Société par l'Institut Pasteur, 1 brevet tombera dans le domaine public en mars 2009 et 6 brevets tomberont dans le domaine public en mars 2010. La Société estime que cette situation n'est pas de nature à affecter de façon significative son activité de recherche et développement ou son activité commerciale dans la mesure, notamment, où sa liberté d'exploitation n'en sera pas affectée.

Les principaux contrats de licence conclus avec l'Institut Pasteur ont les caractéristiques suivantes :

- accord de licence exclusive Institut Pasteur – Recombinaison Homologue : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à Cellectis une licence exclusive sur une famille de brevets relatifs à certaines utilisations de la recombinaison homologue pour modifier le génome de cellules vivantes. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets et porte sur tous gènes autres que ceux qui sont codant pour l'érythropoïétine. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations contractuelles. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel ;
- accord de licence exclusive Institut Pasteur – I-Scel : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à la Société une licence exclusive sur deux familles de brevets relatifs à la méganucléase I-Scel et à des procédés de recombinaison par méganucléases. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets et pour tout type d'application. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel ; et
- accord de licence exclusive Institut Pasteur – Méganucléases : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à la Société une licence exclusive sur deux familles de brevets relatifs à des procédés de recombinaison par Méganucléases. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets et pour tout type d'application. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel.

6.7.2 Brevets de la Société

La Société a une politique proactive de protection de sa propriété intellectuelle l'amenant à déposer elle-même des demandes de brevets. Elle a ainsi complété son portefeuille de brevets licenciés par 31 demandes⁴, visant à protéger la technologie de conception et de fabrication des MRS, notamment en Europe et aux Etats-Unis. Le premier brevet déposé par la Société a été délivré le 29 août 2006 aux Etats-Unis.

La Société dépose deux types de demandes de brevets :

(a) Brevets produits

Toute nouvelle méganucléase conçue par la Société est un produit synthétique issu de l'ingénierie de ses laboratoires. A ce jour, la Société a généré plus de 5000 nouvelles méganucléases, qui sont chacune une nouvelle entité biologique.

Chaque nouvelle entité peut potentiellement être intégrée dans un système de recombinaison (MRS) et fait l'objet d'un dépôt de brevet au nom de la Société. Le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société devrait s'enrichir, chaque année, d'autant de nouvelles familles de brevets que de MRS produits.

(b) Brevets procédés

La Société a aussi protégé ses procédés de fabrication de méganucléases à spécificité modifiée selon les axes de recherches suivants :

- méthodes de changement de spécificité de méganucléases naturelles ;
- méthodes de sélections et de criblages de méganucléases à spécificité modifiée ;
- méthodes d'amélioration de la spécificité et de l'efficacité des méganucléases ; et
- méthodes de validation de l'activité des méganucléases.

⁴ Au 1^{er} octobre 2006 : 11 demandes PCT et 20 demandes EP, US, JP, CA, AU.

6.7.3 Synthèse du portefeuille de brevets

Au 1^{er} octobre 2006, la Société disposait de droits sur 20 familles⁵ de brevets, représentant 27 brevets accordés (dont 26 appartiennent à l'Institut Pasteur) et 69 en cours d'examen (dont 38 déposés par l'Institut Pasteur et 31 par la Société), en France et à l'étranger. Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

		Brevets délivrés	Demandes en cours d'examen
Recombinaison homologue	Europe ⁶	1	2
	Etats-Unis	3	2
	Autres ²	5	0
Méganucléases	Europe	0	8 (19) ¹
	Etats-Unis	13*	9 (20) ¹
	Autres ³	0	34
Autres	Europe	2	3 (4) ¹
	Etats-Unis	1	4(5) ¹
	Autres ³	2	7
Total pour 20 familles de brevets		27	69

* Dont 1 brevet appartenant en propre à la Société

1 : Nombre incluant les demandes internationales PCT désignant notamment l'Europe et les Etats-Unis.

2 : Brevets au Japon et à Singapour.

3 : Demandes de brevet au Canada, Australie, Japon et demandes internationales PCT.

Les licences sont conclues pour la durée de vie des brevets et ne sont donc pas sujettes à renouvellement. Il convient de noter que la durée de vie des brevets peut varier d'un territoire à un autre et ce au gré des lois régissant la propriété intellectuelle dans les différents territoires tels que l'Europe, les Etats-Unis d'Amérique ou le Japon.

Parmi les deux familles de brevets, comprenant une cinquantaine brevets et demandes de brevets, sur lesquelles une licence a été consentie à la Société par l'Institut Pasteur, 1 brevet tombera dans le domaine public en mars 2009 et 6 brevets tomberont dans le domaine public en mars 2010. La Société estime que cette situation n'est pas de nature à affecter de façon significative son activité de recherche et développement ou son activité commerciale dans la mesure, notamment, où sa liberté d'exploitation n'en sera pas affectée.

La Société a choisi de protéger sa technologie, ses produits, son savoir-faire et ses données en mettant également en place des accords de confidentialité avec ses collaborateurs, ses consultants, certains de ses sous-traitants, ses partenaires et ses licenciés.

6.7.4 Litiges

Des discussions sont en cours entre la Société et l'Institut Pasteur relatives aux redevances d'un montant de l'ordre de 2 millions d'euros réclamées par ce dernier à la Société au titre de l'année 2005. La Société refuse en l'état d'acquitter ce montant en raison du différend qui l'oppose à l'Institut Pasteur et qui porte sur la mise à disposition gratuite, en application des contrats de licences conclus entre la Société et l'Institut Pasteur, des nouveaux brevets,

⁵ 11 familles Collectis et 9 familles Pasteur.

⁶ 1 seul Brevet européen couvrant 13 pays : FR, AU, BE, CH, DE, DK, ES, GB, IT, LI, LU, NL et SE.

perfectionnements (brevetables ou non) et savoir faire (méthode, matériels, etc.) découlant des brevets initiaux sous licence. La Société estime en effet que l'Institut Pasteur n'a pas rempli ses obligations à cet égard puisqu'il n'a jamais fourni à la Société ne serait-ce qu'une liste de ces éléments de propriété intellectuelle. Dans l'attente du règlement de ce différend, la Société a placé la totalité du montant réclamé sur un compte séquestre. Ce montant est totalement pris en compte dans les comptes annuels de la Société pour l'exercice 2005.

6.7.5 Marques

Au 1^{er} octobre 2006, la Société détenait 6 marques enregistrées ou en demande d'enregistrement. 5 sont déposées en France, en Europe et au Japon, 4 aux Etats-Unis et 1 est déposée uniquement en France.

La Société a enregistré les marques suivantes :

- Collectis
- Collectis (semi-figurative)
- Involin
- Inoolin (en France uniquement)
- Giganuclease
- Epivade

6.8 Facteurs exceptionnels

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun fait exceptionnel susceptible d'avoir ou ayant eu dans un passé récent une incidence significative sur son activité.

6.9 Dépendance de l'émetteur

Une part significative de l'activité de la Société dépend du maintien de trois des licences conclues avec l'Institut Pasteur.

Une part significative du chiffre d'affaires de la Société dépend d'un nombre limité de clients (voir paragraphe 4.2.1 ci-dessus)

6.10 Indicateurs du positionnement concurrentiel

6.10.1 Concurrent direct

La Société a identifié un concurrent principal, Sangamo Biosciences Inc. (Nasdaq : SGMO), société basée en Californie et qui, depuis 2003, développe des endonucléases artificielles pour mimer l'effet de méganucléases. Cette société a une expertise et détient un large portefeuille de droits sur une famille de molécules, les protéines dites « à doigt de zinc » (ZFP pour Zinc Finger Protein), qui peuvent être conçues pour reconnaître et fixer une séquence d'ADN de 9 à 12 paires de bases choisie *a priori*. Cette société fusionne les ZFP à une tête endonucléase et les assemble par deux, les convertissant ainsi en « nucléases à doigts de zinc » (ZFN pour Zinc Finger Nuclease) pour couper l'ADN à l'instar des méganucléases.

La Société se différencie de ce concurrent principalement par le type de molécules utilisé, les méganucléases, qui sont intrinsèquement des ciseaux à ADN et dont l'activité naturelle est précisément d'induire des réécritures de l'ADN, ce qui, à la connaissance de la Société, n'est pas le cas des protéines « à doigt de zinc ».

Un autre point de différenciation tient au portefeuille de propriété intellectuelle que détient la Société et qui couvre de larges domaines d'application de la recombinaison homologe, technologie fondamentale dans la reprogrammation rationnelle ciblée de l'ADN.

De plus, Sangamo a conclu un accord exclusif avec Dow AgroScience dans le domaine de l'agronomie, qui semble lui interdire de conclure d'autres accords avec l'un quelconque des 6 autres acteurs majeurs du secteur (source : 10-K 2005 de Sangamo).

Enfin, à la connaissance de la Société, Sangamo a adopté, en plus d'un modèle collaboratif, un modèle stratégique de société biopharmaceutique intégrée poursuivant ses propres développements cliniques tandis que la Société a choisi de se cantonner pour l'instant à un modèle collaboratif limitant ses risques sur un projet particulier et lui permettant d'adresser un plus grand nombre de marchés.

6.10.2 Concurrents potentiels

Dans chaque domaine d'application des méganucléases (bioproduction, agronomie, biothérapeutique), les utilisateurs peuvent éventuellement recourir à d'autres méthodes, concurrentes sur l'application particulière (transgénèse aléatoire, génétique classique, lignées cellulaires pré-construites, ciblage en deux temps par recombinaisons, etc.), pour se rapprocher du résultat visé. La différenciation des produits de la Société porte sur l'excellence, la polyvalence et la précision de leur action, mais l'impact de ces atouts peut être variable selon le type d'application recherchée et les limitations que les utilisateurs sont prêts à accepter.

Le domaine de la bioproduction est celui où la concurrence par des méthodes plus classiques est la plus forte. Parmi les technologies proposées à ce secteur, on note :

- les systèmes commercialisés par Invitrogen (Nasdaq : IVGN), portant sur des lignées cellulaires ayant été ingénierées pour y cibler des transgènes par l'utilisation de recombinaisons. Cette offre implique l'adoption d'une nouvelle lignée par l'industriel, contrairement aux méganucléases qui peuvent opérer dans les lignées pré-existantes ;
- les systèmes à base de minichromosomes, commercialisés par Chromos Molecular Systems (Toronto Stock Exchange : CHR.TO), qui isolent le transgène dans un nouveau chromosome cellulaire ; et
- les additifs aux transgènes, notamment pour les isoler du contexte génomique qui les entoure. Ces derniers sont commercialisés par Selexis (Suisse).

En agronomie, moins d'outils sont disponibles. Les temps biologiques et ceux de développement étant plus longs, l'avantage concurrentiel perçu des méganucléases est plus fort. Peu de technologies sont proposées à ce secteur et, en dehors de méthodes classiques de mutagenèse aléatoire, on notera les systèmes à base de recombinaisons, notamment Cre/lox, propriété de DuPont, qui nécessitent une ingénierie en deux temps et demeurent aléatoires dans le choix du site modifié dans le génome.

Enfin, dans les applications biothérapeutiques où la précision maximale est recherchée, les méganucléases sont perçues comme une percée sans réel précédent ou équivalent. Elles constituent une rupture par rapport aux méthodes de thérapie génique classiques, toujours aléatoires, notamment les thérapies fondées sur la transgénèse virale (Adénovecteurs, lentivirus ou rétrovirus).

7. ORGANIGRAMME

7.1 Organisation du groupe, le cas échéant

La Société ne fait pas partie d'un groupe.

7.2 Liste des filiales

La Société n'a ni filiale, ni participation.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Descriptif

Le siège social de la Société est situé à Romainville, où elle mène toutes ses activités. Le site est installé dans des locaux loués, d'une surface d'environ 1288 m² dans le bâtiment Lavoisier du centre Biocitech sis 102, route de Noisy à Romainville. Le bail commercial portant sur ces locaux a été conclu le 13 janvier 2004 devant notaire avec Aventis Pharma SA.

La Société considère que le site de Biocitech dispose de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et de ses effectifs à court et à moyen terme.

8.2 Questions environnementales

La Société est soumise à la législation française et européenne en matière de collecte, stockage et élimination des déchets. La Société sous-traite le traitement et l'élimination de ses déchets chimiques et organiques à des prestataires de services spécialisés et habilités en la matière en accord avec la société Dalceo, qui est en charge de la gestion des déchets dangereux sur le site de Biocitech à Romainville.

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1 Situation financière

Le chapitre 9 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les trois exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005, ainsi que l'exercice semestriel clos au 30 juin 2006 comparé à celui clos au 30 juin 2005.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du document de base. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 du présent document. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des comptes des trois exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005, ainsi que les comptes semestriels au 30 juin 2006 et au 30 juin 2005 et les notes annexes attenantes qui sont présentées dans le chapitre 20 du présent document. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables françaises actuellement en vigueur pour les sociétés de droit français.

La Société envisage de préparer les comptes de l'exercice qui sera clôturé le 31 décembre 2007 selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union Européenne. Une telle préparation pourrait entraîner des modifications substantielles dans le calcul de certains chiffres présentés dans le document de base. En particulier, la préparation des comptes selon le référentiel IFRS pourrait avoir un impact sur les engagements de retraite de la Société vis-à-vis de ses salariés, sur les impôts différés, sur les instruments dilutifs tels que des BSPCE,

sur les contrats de location de matériel ou de locaux, sur le traitement des licences, sur les contrats à terme conclus avec des clients ou encore sur les subventions.

9.2 **Résultat**

9.2.1 Présentation générale

(a) Produits d'exploitation

La Société est une société de biotechnologie, dont l'activité principale consiste à concevoir et produire des systèmes de recombinaison par méganucléases (MRS). La Société considère que les revenus issus de la commercialisation de ces produits lui permettront de limiter les ressources requises par une forte croissance tout en diminuant les risques liés au développement de ses activités.

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes importantes. Les produits d'exploitation de la Société sont principalement issus de la vente de licences d'exploitation, à des fins de recherche ou à des fins commerciales, de brevets ou de demandes de brevets appartenant à l'Institut Pasteur (Paris, France). Les brevets et demandes de brevets portent sur les technologies d'utilisation d'endonucléases et de recombinaison homologue (voir chapitre 6), technologies à partir desquelles la Société a mis au point la technologie des systèmes de recombinaison par méganucléases à spécificité modifiée.

Les ventes de licences génèrent deux types de produits : des produits fixes, payés annuellement par les clients de la Société et des produits variables, compléments de redevances d'exploitation de licence, déclarés et payés en fonction du chiffre d'affaires ou de l'atteinte de résultats techniques et/ou réglementaires par les clients de la Société.

Un contrat de licence type présente ainsi :

- des sommes fixes payables par le client à la signature du contrat,
- des sommes fixes payables par le client à la date anniversaire de la signature du contrat pour la durée de celui-ci,
- des paiements fixes au passage de jalons techniques (typiquement, lors de la constatation de l'efficacité de coupure de l'ADN dans le modèle défini contractuellement) ou de jalons réglementaires (par exemple, lors de l'obtention d'une autorisation d'effectuer des essais sur l'homme délivrée par une autorité réglementaire nationale ou internationale), et
- des paiements de redevances calculées en pourcentage du chiffre d'affaires généré par les produits mettant en œuvre la technologie licenciée par la Société au client.

Au 30 juin 2006, les ventes cumulées de licences facturées depuis la création de la Société s'élèvent à 8,97 millions d'euros hors taxes.

Par ailleurs, la Société participe régulièrement à des appels à propositions émanant, soit de structures nationales telles qu'OSEO-ANVAR ou le Ministère de l'Industrie ou encore l'Agence Nationale de la Recherche, soit de structures supranationales telles que la Commission Européenne. Ces appels à propositions visent à sélectionner des projets de recherche et développement dans le cadre de thématiques définies, afin de leur accorder des aides financières sous la forme de subventions ou d'avances remboursables. Au 30 juin 2006, les subventions d'exploitation ainsi obtenues constituent des produits cumulés s'élevant à 2,42 millions d'euros depuis la création de la Société.

(b) Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation les plus importantes historiquement dans la Société sont les salaires et traitements associés aux charges sociales. La Société bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1er janvier 2004, lui permettant de bénéficier d'un taux réduit de charges patronales de sécurité sociale appliqué aux salaires des personnels directement impliqués dans les activités de recherche et développement. Ce statut prendra fin à l'issue de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Le deuxième poste de charges d'exploitation le plus important est celui intitulé « Autres achats et charges externes », qui regroupe notamment les charges liées :

- à la sous-traitance mise en œuvre par la Société dans des activités de recherche et développement telles que la construction de cibles pour les méganucléases ou l'analyse structurale des méganucléases. Ces activités sont sous-traitées à des sociétés de recherche sous contrat ou à des sociétés de service ou encore à des équipes de recherche appartenant à des organismes publics européens de recherche,
- à la location de locaux pour la conduite des activités de la Société,
- aux honoraires payés à des avocats spécialisés dans le droit social ou le droit du travail et à des cabinets d'expertise comptable,
- aux frais de déplacement engendrés notamment par l'activité commerciale de la Société, et
- à la location et aux contrats d'entretien de matériels de laboratoire.

Le troisième poste de charges d'exploitation le plus important est celui des achats de matières premières et autres approvisionnements. Ce poste regroupe principalement les achats de consommables biologiques et chimiques (réactifs, enzymes, tampons, etc.) utilisés dans les laboratoires de la Société pour mener à bien les travaux de recherche et développement.

Le poste intitulé « Autres charges » contient principalement les redevances dues à l'Institut Pasteur (Paris, France) au titre des licences concédées par ce dernier à la Société. Le taux de redevances varie en fonction de la nature des revenus générés par la Société. Historiquement, le taux moyen de redevance appliqué au chiffre d'affaires était de l'ordre de 40%. En revanche, l'accord conclu avec l'Institut Pasteur prévoit un taux de redevance de 3% dans le cas de la commercialisation, par la Société, de produits intégrant son savoir-faire propriétaire. A l'avenir, la Société devrait bénéficier de ce taux de 3% car elle commercialisera en priorité les produits utilisant sa technologie propriétaire. Au 30 juin 2006, le montant cumulé des sommes dues à l'Institut Pasteur depuis sa création est de 4,04 millions d'euros.

Les dotations aux amortissements constituent un poste de charges d'exploitation significatif dans le compte de résultat de la Société. Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires). Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue. Afin de se conformer aux nouvelles règles comptables relatives aux actifs (Règlement CRC 2002-10), la Société a analysé ses immobilisations selon la méthode prospective et a ainsi redéfini certaines durées d'amortissement en fonction de la durée d'usage prévisible. Des ajustements ont par conséquent été constatés.

- Matériel de laboratoire entre 3 et 15 ans
- Matériel de bureau 5 ans
- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 10 ans

(c) Produits financiers

Les produits financiers sont constitués d'intérêts de comptes dépôt sur lesquels une partie des disponibilités de l'entreprise est placée. Les disponibilités sont ainsi placées de façon sécurisée dans des produits monétaires.

(d) Charges financières

Les charges financières sont essentiellement constituées des intérêts des obligations remboursables en actions (ORA) émises en mai 2005. Les ORA portent un intérêt annuel de 1%.

(e) Produits et charges exceptionnels

Il s'agit principalement de produits de cession d'immobilisation. Les cessions portent généralement sur du matériel informatique, amorti du point de vue comptable, cédé au personnel de la Société. Les charges exceptionnelles notables sont constituées d'indemnités transactionnelles avec des salariés ayant quitté l'entreprise.

(f) Impôts

Ce poste contient essentiellement le Crédit d'Impôt Recherche (CIR). Ce dispositif consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Le principe de calcul repose sur la comparaison d'un exercice avec la moyenne des deux exercices antérieurs sur certaines charges de recherche et développement incluant notamment des salaires et traitements, des consommables, des prestations de service sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés), des frais de propriété intellectuelle. La Société peut déduire 45% de l'écart entre l'année N et la moyenne des années N-1 et N-2, ainsi que 5% du volume des dépenses de l'année N retenues dans le cadre du calcul du CIR. Ce calcul reflète et récompense l'accroissement de l'effort de recherche et développement d'une entreprise.

La Société présentant des exercices déficitaires depuis sa création a la capacité de mobiliser le CIR avec le soutien d'OSEO-ANVAR. Il apparaît ainsi en négatif dans les charges. Le CIR s'élevait à 212 424 euros au 31 décembre 2003, 532 996 euros au 31 décembre 2004, 453 998 euros au 31 décembre 2005, 190 202 euros au 30 juin 2006 et 319 305 euros au 30 juin 2005.

Le crédit d'impôt recherche est établi conformément aux principes comptables et fiscaux. La Société n'a, à ce jour, reçu aucune demande d'information particulière de l'administration fiscale à ce titre.

Le déficit fiscal est désormais éternellement reportable. Au 31 décembre 2005, la Société dispose d'un total de déficits restant à reporter s'élevant à 11 081 401 euros.

9.2.2 Chiffres comparés entre le 30 juin 2005 et le 30 juin 2006

(a) Produits d'exploitation

		30-Jun-06	30-Jun-05
Production vendue (services)			
<i>France</i>	Redevances concessions de brevet IP	149 860	128 420
	Produits des activités annexes	1 380	
	Total	151 240	128 420
<i>Export</i>	Redevances concessions brevet USA	164 445	112 692
	Redevances concessions brevet AUS	3 000	
	Redevances concessions brevet Intracommunautaire	213 800	58 568
	Total	381 245	171 259
TOTAL PRODUCTION VENDUE		532 485	299 679
Subvention d'exploitation			
	Subvention exploitation Communauté Européenne	75 000	76 394
	Subvention exploitation ANR	174 765	
	Subvention exploitation INGENIS	191 551	
	Subvention exploitation DRIRE	13 500	
	Total	454 816	76 394
Reprises sur provisions et transfert de charges			1 125
Autres produits		3	167
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION		987 304	377 364

Les produits d'exploitation issus des contrats de licence sur les technologies concédées par l'Institut Pasteur (voir ci-dessus) sont relativement stables entre les deux périodes considérées. Il convient de préciser que ce type de revenus est constaté sur le deuxième semestre de chaque exercice car les revenus sont principalement liés aux déclarations de redevances des clients de la Société, déclarations intervenant pour la plupart en fin d'année N, voire durant le premier trimestre de l'année N+1. L'écart des produits des contrats de licence entre l'exercice clos au 30 juin 2005 et celui clos au 30 juin 2006 provient essentiellement de la signature d'un accord au mois de juin 2006 avec le groupe Bayer Biosciences portant sur la mise au point de systèmes de recombinaison par méganucléases à façon dans le domaine des semences.

Le poste des subventions s'est apprécié de près de 500% du 30 juin 2005 au 30 juin 2006 grâce à l'obtention et au démarrage de deux subventions financées, d'une part par le Ministère de l'Industrie dans le cadre du Pôle de compétitivité francilien MEDICEN et d'autre part par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) via OSEO-ANVAR dans le cadre d'un appel à propositions Réseau Innovation Biotech. La subvention du Ministère de l'Industrie, au titre du programme INGENIS visant à mettre au point trois familles de méganucléases pour des applications thérapeutiques avec des partenaires industriels et académiques s'élève à 1 042 273,65 euros. Le montant de cette aide sera versé sur les trois années suivant sa date d'attribution (septembre 2005). Un premier versement de 312 682 euros a eu lieu en 2005 : 121 131 euros ont été comptabilisés au titre de l'exercice 2005 et 191 551 euros au titre de l'exercice 2006.

La subvention de l'ANR, au titre du programme SCID, visant à mettre au point une méganucléase pour une application thérapeutique dans les immunodéficiences génétiques

à partir du gène Artémis, s'élève à 687 634,95 euros sur une assiette de 1 382 379,95 euros retenus pour une durée de 2 ans à compter de décembre 2005.

(b) Charges d'exploitation

	30-Jun-06	30-Jun-05
Achats de matières premières et autres approv.	321 858	301 580
Autres achats et charges externes		
Achats d'études	254 569	264 348
Fournitures	30 387	40 223
Loyers & locations mobilières	217 988	153 548
Entretien	75 818	30 015
Assurances	7 705	7 670
Documentation & Frais de séminaire	21 904	18 777
Honoraires	153 614	296 857
Frais divers	51 402	73 991
Déplacements	84 110	75 880
Total	897 495	961 307
Impôts et taxes	97 076	65 957
Salaires et traitements	928 069	875 843
Charges sociales	222 369	241 376
Dotations aux amortissements et provisions		
Dotations aux amort. Immobilisations incorp.	16 946	44 144
Dotations aux amort. Immobilisations corp.	191 502	225 644
Total	208 449	269 788
Dotations aux prov. risques et charges exploit.	58 222	40 736
Total	266 671	310 524
Autres charges		
Redevances	218 251	111 550
Jetons de présence	7 500	2 500
Charges diverses	483	1 551
Total	226 233	115 601
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	2 959 770	2 872 187

Le total des charges d'exploitation est relativement stable entre l'exercice clos au 30 juin 2005 et celui clos au 30 juin 2006.

On constate une réduction des dotations aux amortissements entre le 30 juin 2005 et le 30 juin 2006 principalement due à l'application des nouvelles règles comptables relatives aux actifs (règlement CRC 2002-10). L'application de ce référentiel en normes françaises pour ce type de poste a entraîné un allongement de certaines durées d'amortissement linéaire de matériels de laboratoire immobilisés, réduisant ainsi les dotations aux amortissements des matériels concernés. Il convient de noter la dotation pour créances douteuses au 30 juin 2006 de 58 222 euros relative au dépôt de bilan d'un client de la Société.

Les autres charges croissent de 95,7% entre les deux périodes étudiées, principalement du fait de charges relatives à l'entretien des brevets facturées par l'Institut Pasteur à la Société.

(c)	Résultat d'exploitation	30-Jun-06	30-Jun-05
	TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	987 304	377 364
	TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	2 959 770	2 872 187
	RESULTAT D'EXPLOITATION	- 1 972 466	- 2 494 823

La réduction des pertes constatées au 30 juin 2006 par rapport à la période allant du 1^{er} janvier au 30 juin 2005 s'explique par l'amélioration des produits d'exploitation essentiellement due à la signature d'un nouvel accord avec Bayer Biosciences et à l'obtention de nouvelles subventions d'exploitation.

(d) Résultat financier

	<i>Produits financiers</i>	30-Jun-06	30-Jun-05
	Autres intérêts et produits assimilés	83 444	16 010
	Reprise prov. risque de change & charges fin.		
	Différences positives de change		680
	TOTAL PRODUITS FINANCIERS	83 444	16 690
	<i>Charges financières</i>		
	Intérêts et charges assimilées		
	Intérêts dettes rattachées particip. ORA	27 960	5 948
	Intérêts et charges divers	4 353	2 124
	Différences négatives de change	2 859	3
	TOTAL CHARGES FINANCIERES	35 173	8 075
	RESULTAT FINANCIER	48 272	8 614

Les produits financiers s'apprécient de 400% entre le 30 juin 2005 et le 30 juin 2006 grâce au placement des fonds collectés en mai 2005 lors de l'émission d'ORA pour un montant de 5,6 millions d'euros. Concomitamment, les intérêts et charges assimilées augmentent de 335% en raison de l'intérêt annuel de 1% porté par les ORA émises en mai 2005.

(e) Résultat de l'exercice

	30-Jun-06	30-Jun-05
RESULTAT EXCEPTIONNEL		
Produits exceptionnels		1 095
Charges exceptionnelles		
RESULTAT EXCEPTIONNEL	-	1 095
IMPOTS SUR LES BENEFICES		
Imposition forfaitaire annuelle		1 125
Crédit d'impôt recherche	- 190 202	- 319 305
TOTAL IMPOTS	- 190 202	- 318 180
Total des produits	1 070 749	395 149
Total des charges	2 804 741	2 562 082
BENEFICE OU PERTE	- 1 733 992	- 2 166 933

Le crédit d'impôt recherche (CIR) diminue de 40% entre l'exercice clos au 30 juin 2005 et celui clos au 30 juin 2006, car les dépenses consacrées à la recherche et au développement retenues dans l'assiette du calcul du CIR n'ont pas augmenté significativement entre les deux périodes de référence. En effet, le CIR étant calculé par différence entre une année N et la moyenne des années N-1 et N-2, une faible augmentation des dépenses retenues, notamment dans le cas d'un moindre accroissement de l'effort de recherche et développement global de la Société, se traduit par une diminution du CIR.

On constate une réduction de la perte entre l'exercice clos au 30 juin 2005 et celui clos au 30 juin 2006 de l'ordre de 20% liée principalement à une hausse des produits.

9.2.3 Chiffres comparés entre le 31 décembre 2005 et le 30 juin 2006⁷

(a) Bilan actif

Comptes sociaux au 30 juin 2006

Bilan au 30 juin 2006

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 30.06.2006	Net au 31.12.2005
ACTIF IMMOBILISE				
Immobil. incorporelles				
Concessions, brevets, licences, logiciels	607 871	227 102	380 769	289 519
Immobil. corporelles				
Inst.techn.mat.et out.indust.	2 512 745	908 078	1 604 667	1 562 345
Autres immobilisations corp.	245 635	171 056	74 579	92 415
Immob. corporelles en cours	25 150		25 150	25 150
Immobil. financières				
Autres immobilisations financières	68 250		68 250	68 250
Total	3 459 651	1 306 236	2 153 415	2 037 679
ACTIF CIRCULANT				
Stocks				
Matière premières et autres approvision.	117 909		117 909	117 909
Avances et acomptes versés sur commande	1 640		1 640	1 640
Créances				
Clients et comptes rattachés	655 529	58 222	597 307	1 372 754
Autres créances	2 014 395		2 014 395	2 079 809
Divers				
Disponibilités	6 893 479		6 893 479	7 650 102
Charges constatées d'avance	66 797		66 797	91 340
Total	9 749 749		9 691 527	11 313 554
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Ecart de conversion actif	49		49	49
TOTAL ACTIF	13 209 449	1 306 236	11 844 991	13 351 282

Les immobilisations incorporelles augmentent d'environ 108 000 euros au cours du premier semestre 2006 principalement en raison de l'immobilisation de frais dédiés au dépôt de nouveaux brevets par la Société. Les immobilisations corporelles augmentent d'environ 216 000 euros au cours du premier semestre 2006 correspondant essentiellement à des acquisitions de matériels de laboratoire pour environ 213 000 euros.

Le poste clients et comptes rattachés diminue d'environ 717 000 euros au cours du premier semestre 2006 en raison de paiements importants reçus de plusieurs clients dont les sociétés AstraZeneca et Bayer BioSciences. Le poste autres créances diminue de

⁷ Les chiffres comparés sont les valeurs brutes de fin de période.

53 000 euros environ sur la même période en raison d'une réduction de la TVA à percevoir de l'ordre de 40 000 euros et des subventions à recevoir de l'ordre de 200 000 euros, compensée par une hausse du crédit d'impôt recherche de l'ordre de 190 000 euros.

Les disponibilités passent de 7 650 102 euros au 31 décembre 2005 à 6 893 479 euros au 30 juin 2006 principalement en raison des pertes engendrées par l'activité de la Société sur la période.

(b) Bilan Passif

Comptes sociaux au 30 juin 2006

Bilan au 30 juin 2006

BILAN PASSIF

			Net au 30.06.2006	Net au 31.12.2005
CAPITAUX PROPRES				
Capital social souscrit, appelé, versé			126 917	126 917
Prime d'émission			11 746 144	11 745 954
Report à nouveau			-9 161 173	-8 389 194
Résultat de l'exercice			-1 733 992	-771 979
Subventions d'investissement				
Provisions réglementées				
Total			977 896	2 711 698
AUTRES FONDS PROPRES				
Produits des émissions de titres participatifs			5 661 868	5 633 908
Autres fonds propres			764 734	762 898
Total			6 426 602	6 396 806
PROV./ RISQUES ET CHARGES				
Provisions pour risques			40 425	40 425
Provisions pour charges				
Total			40 425	40 425
DETTES				
Découvert, concours bancaires				
Emprunts et dettes financières			595	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			3 713 580	3 405 503
Dettes fiscales et sociales			521 013	599 140
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			36 849	41 591
Autres dettes				155 521
Produits constatés d'avance			128 031	
Total			4 400 068	4 202 350
COMPTES DE REGULARISATION				
Ecart de conversion passif			1	1
TOTAL PASSIF			11 844 991	13 351 281
Dettes à moins d'un an			4 400 068	4 202 350

Les capitaux propres se contractent de 1 733 802 euros entre le 31 décembre 2005 et le 30 juin 2006 essentiellement en raison de la constatation d'une perte de 1 733 992 euros sur la période. Les autres fonds propres s'apprécient d'environ 30 000 euros du fait des intérêts dus sur les Obligations Remboursables en Actions (ORA) émises en mai 2005. On constate une augmentation de l'ordre de 395 000 euros des dettes fournisseurs sur le premier semestre 2006 principalement due à l'augmentation des redevances dues à l'Institut Pasteur elle-même liée au chiffre d'affaires constaté sur la période. Enfin, les dettes fiscales et sociales baissent d'environ 78 000 euros sur le premier semestre 2006 en raison de la comptabilisation des primes et des charges qui leur sont attachées. En effet, la Société a provisionné des montants de primes équivalents à ceux constatés au titre de l'année 2005 mais uniquement pour les 6 premiers mois de l'année, expliquant ainsi l'écart avec le montant de primes pour les 12 mois de l'année 2005.

9.2.4 Chiffres comparés entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2005⁸

(a) Produits d'exploitation

		31-Dec-05	31-Dec-04	31-Dec-03
Production vendue (services)				
<i>France</i>	Redevances concessions de brevet IP	210 840	305 213	208 600
	Produits des activités annexes	701	1 615	35 618
	Total	211 541	306 829	244 218
<i>Export</i>	Redevances concessions brevet USA	5 147 628		
	Redevances concessions brevet AUS	25 000		
	Redevances concessions brevet EUR	520 747		
	Total	5 693 374	392 552	698 679
TOTAL PRODUCTION VENDUE		5 904 915	699 381	942 897
Subvention d'exploitation				
	Subvention exploitation Communauté Européenne	90 313		
	Subvention exploitation ANR	29 392		
	Subvention exploitation INGENIS	121 131		
	Subvention exploitation ANVAR			14 784
	Subvention exploitation Ministère Recherche		209 031	
	Subvention exploitation Autres	1 992		12 731
	Total	242 828	209 031	27 515
Reprises sur provisions et transfert de charges		3 300	169 390	
Autres produits		17	259	15
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION		6 151 060	1 078 061	970 427

La production vendue se contracte de près de 26% entre l'exercice clos au 31 décembre 2003 et celui clos au 31 décembre 2004. Cette contraction s'explique d'une part par le fait que plusieurs contrats importants ont été signés en 2003 avec des sociétés telles que Regeneron Pharmaceuticals, Diversa Corporation et BASF Plant Science et d'autre part par la perte d'un revenu avec la société Deltagen, qui s'est placée au cours de l'exercice 2004 sous la protection de la loi sur les faillites américaines (Chapter 11 du Companies Act américain).

La production vendue augmente très significativement de près de 745% entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005 en particulier grâce à la signature d'accords dans la production de protéines biothérapeutiques (Biogen Idec et Transkaryotic Therapies).

Les subventions d'exploitation s'apprécient de près de 660% de 2003 à 2004 grâce à l'obtention d'une subvention du Ministère de la Recherche pour un montant de 209 031 euros sur l'exercice 2004. Les subventions d'exploitation s'apprécient de 16% entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005 grâce à l'obtention d'une aide de la Commission Européenne portant sur le programme Netsensor. Cette aide s'élève à 425 000 euros et

⁸ Les chiffres comparés sont les valeurs brutes de fin de période.

porte sur une assiette de 844 000 euros de dépenses retenues pour une durée de 36 mois à compter du mois de mars 2005. Par ailleurs, la Société a obtenu en 2005 une aide de l'Agence Nationale de la Recherche et une aide du Ministère de l'Industrie dans le cadre du programme INGENIS (voir ci-dessus).

L'écart constaté sur les reprises sur provision et transfert de charges entre les exercices 2003 et 2004 correspond à des reprises sur créances auprès des sociétés Genoway et Deltagen. Le chiffre d'affaires 2003 ayant été provisionné au cours de l'exercice, la Société a procédé à une reprise de ces créances au cours de l'exercice 2004.

Le total des produits d'exploitation augmente de 11% entre l'exercice 2003 et l'exercice 2004 et de 470% entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005, principalement en raison de la signature d'accords dans la production de protéines biothérapeutiques (Biogen Idec et Transkaryotic Therapies) fin 2005.

(b) Charges d'exploitation

Charges d'exploitation	31-Dec-05	31-Dec-04	31-Dec-03
Achats de matières premières et autres approv.	582 654	533 275	351 560
Variation de stock	- 24 274	- 70 132	40 180
Autres achats et charges externes			
Achats d'études	454 052	382 044	89 407
Fournitures	76 140	82 091	64 766
Loyers & locations mobilières	371 315	182 019	51 375
Entretien	71 016	33 859	6 183
Assurances	15 005	14 438	8 622
Documentation & Frais de séminaire	28 763	53 404	35 877
Honoraires	398 134	220 958	169 454
Frais divers	138 615	99 813	51 660
Déplacements	120 164	90 209	81 758
Total	1 673 204	1 158 835	559 102
Impôts et taxes	103 512	30 742	26 494
Salaires et traitements	1 695 739	1 444 034	1 617 886
Charges sociales	422 551	443 267	718 428
Dotations aux amortissements et provisions			
Dotations aux amort. Immobilisations incorp.	36 867	77 556	40 281
Dotations aux amort. Immobilisations corp.	357 996	266 470	147 686
Total	394 863	344 026	187 967
Dotations aux prov. risques et charges exploit.	40 376	2 175	170 516
Total	40 376	2 175	170 516
Autres charges			
Redevances	2 501 370	388 848	350 804
Jetons de présence	2 500	2 400	
Charges diverses	4 457	10 330	7 711
Total	2 508 327	401 578	358 515
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	7 396 951	4 287 800	4 030 649

Les charges d'exploitation sont relativement stables entre l'exercice 2003 et l'exercice 2004. Elles augmentent de 6%. En revanche, elles croissent significativement entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005 passant de 4 287 800 euros à 7 396 951 euros, soit une augmentation de 72,5%.

Les achats d'études progressent sur les trois exercices considérés, passant de 89 407 euros en 2003 à 382 044 euros en 2004 et 454 052 euros en 2005. L'augmentation de ce poste correspond à l'accroissement de l'activité de recherche et développement de la Société, qui nécessite l'appel à des sociétés de service telles que Millegen pour la construction de cibles

ou Biométhodes pour la construction de gènes synthétiques mais aussi l'appel à des organismes de recherche publics tels que le CNIO en Espagne auprès duquel la Société externalise l'étude structurale des méganucléases.

L'augmentation des loyers de 254% entre l'exercice 2003 et l'exercice 2004 correspond au déménagement des activités de la Société de l'incubateur BioTop de l'Institut Pasteur au site Biocitech de Romainville, ancien centre industriel d'Aventis. L'écart entre le montant des loyers en 2004 et en 2005 se justifie par le paiement d'une année pleine de loyer en 2005, seules les charges locatives ayant été payées en 2004 conformément aux accords conclus avec Biocitech. Le poste augmente aussi par la mise en place en 2004 d'un contrat de location auprès de la société FranFinance pour un matériel de laboratoire (Qpix) pour un montant de 58 830 euros en 2004 et 56 120 euros en 2005.

Les honoraires augmentent sur les trois exercices considérés passant de 169 454 euros en 2003 à 220 958 euros en 2004 et 398 134 euros en 2005. Ces honoraires sont principalement versés à des cabinets d'avocats en charge de la défense des intérêts de la Société tels que le cabinet Lartigue et Associés, et le cabinet Taylor Wessing, au cabinet d'expertise comptable Audit CPA et au commissaire aux comptes JMH Conseil. L'augmentation du poste honoraires correspond à l'accroissement de l'activité de la Société et au refinancement ayant abouti à l'émission d'ORA en mai 2005 pour un montant de 5,6 millions d'euros.

Les impôts et taxes croissent significativement en 2005 pour s'élever à 103 512 euros au 31 décembre 2005 du fait de l'augmentation de la taxe professionnelle due en partie à l'implantation à Romainville et à l'accroissement de la base imposable entraînée par les importantes acquisitions d'immobilisations corporelles en 2004.

Les salaires et traitements augmentent de 17,4% entre 2004 et 2005 en raison de primes importantes versées au titre de l'exercice 2005.

La diminution de 38% des charges sociales constatée en 2004 correspond à l'obtention du statut de Jeune Entreprise Innovante offrant une réduction des charges patronales de sécurité sociale sur les salaires des personnels impliqués dans la recherche et le développement (voir ci-dessus). Les charges sociales sont restées relativement stables en 2005.

Les dotations aux amortissements sur immobilisations corporelles augmentent sur les trois exercices considérés. Cela s'explique par l'acquisition de matériels de laboratoire en 2004 pour un montant de l'ordre de 1,5 million d'euros. Ces matériels ont permis de mettre en place la plate-forme de criblage à haut débit utilisée pour produire les méganucléases. Les matériels ayant été acquis sur la période allant de mai à juillet 2004, on constate un écart entre les dotations aux amortissements de l'exercice 2004 et celles de l'exercice 2005, en année pleine.

Le poste redevances augmente très fortement en 2005. Ce poste correspond aux versements de redevances dues à l'Institut Pasteur au titre des contrats de licence signés en 2000. La forte augmentation de la production vendue sous l'effet de la signature d'accords dans la production de protéines biothérapeutiques (Biogen Idec et Transkaryotic Therapies) justifie la progression symétrique des redevances.

(c) Résultat d'exploitation

	31-Dec-05	31-Dec-04	31-Dec-03
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	6 151 060	1 078 061	970 427
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	7 396 951	4 287 800	4 030 649
RESULTAT D'EXPLOITATION	- 1 245 891	- 3 209 739	- 3 060 220

Le résultat d'exploitation présente une perte structurelle, qui se contracte en 2005 grâce à la forte augmentation des produits d'exploitation, liée en grande partie à la signature d'accords dans la production de protéines biothérapeutiques (Biogen Idec et Transkaryotic Therapies).

(d) Résultat financier

	31-Dec-05	31-Dec-04	31-Dec-03
<i>Produits financiers</i>			
Autres intérêts et produits assimilés	57 061	72 748	161 033
Reprise prov. risque de change & charges fin.		23 146	
Différences positives de change	2 895	2 145	1 036
TOTAL PRODUITS FINANCIERS	59 956	98 039	162 069
<i>Charges financières</i>			
Dotations prov. risque de change & charges fin.	49		23 146
Intérêts et charges assimilées			
Intérêts dettes rattachées particip. ORA	33 909		
Intérêts et charges divers	4 475	1 618	541
Différences négatives de change	520	982	1 008
TOTAL CHARGES FINANCIERES	38 953	2 600	24 696
RESULTAT FINANCIER	21 003	95 439	137 373

La décroissance des autres intérêts et produits assimilés constatée entre l'exercice 2003 et l'exercice 2004 se justifie par la baisse de la trésorerie entre les deux périodes considérées. En effet, la trésorerie passe de 5,6 millions d'euros fin 2003 à 1,9 millions d'euros fin 2004.

Les intérêts des dettes rattachés aux participations ORA constatés en 2005 correspondent aux intérêts portés par les ORA émises en mai 2005, soit 1% annuel.

(e) Résultat de l'exercice

	31-Dec-05	31-Dec-04	31-Dec-03
RESULTAT EXCEPTIONNEL			
Produits exceptionnels	1 095		
Charges exceptionnelles	1 059	17 062	
RESULTAT EXCEPTIONNEL	36	- 17 062	-
IMPOTS SUR LES BENEFICES			
Imposition forfaitaire annuelle	1 125		
Crédit d'impôt recherche	- 453 998	- 532 996	- 212 424
TOTAL IMPOTS	- 452 873	- 532 996	- 212 424
Total des produits	6 212 112	1 176 100	1 132 496
Total des charges	6 984 090	3 774 467	3 842 920
BENEFICE OU PERTE	- 771 979	- 2 598 366	- 2 710 425

La Société est structurellement déficitaire en raison notamment de l'intensité de son investissement en recherche et développement sur les périodes considérées. La perte se réduit fortement en 2005 à 771 979 euros grâce à la forte hausse des produits d'exploitation s'expliquant par la signature d'accords dans la production de protéines biothérapeutiques (Biogen Idec et Transkaryotic Therapies).

9.2.5 Chiffres comparés entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2005

(a) Bilan Actif

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 31.12.2005	Net au 31.12.2004	Net au 31.12.2003
ACTIF IMMOBILISE					
Immobil. incorporelles					
Concessions, brevets, licences, logiciels	499 674	210 155	289 519	220 687	148 553
Immobil. corporelles					
Inst.techn.mat.et out.indust.	2 299 387	737 043	1 562 345	1 585 902	561 370
Autres immobilisations corp.	243 004	150 589	92 415	100 770	29 137
Immob. corporelles en cours	25 150		25 150		
Immobil. financières					
Autres immobilisations financières	68 250		68 250		
Total	3 135 465	1 097 787	2 037 679	1 907 359	739 060
ACTIF CIRCULANT					
Stocks					
Matière premières et autres approvision.	117 909		117 909	93 635	23 503
Avances et acomptes versés sur commande	1 640		1 640	1 640	1 640
Créances					
Clients et comptes rattachés	1 372 754		1 372 754	387 644	501 333
Autres créances	2 079 809		2 079 809	1 401 435	728 115
Divers					
Disponibilités	7 650 102		7 650 102	1 936 355	5 600 416
Charges constatées d'avance	91 340		91 340	35 196	36 699
Total	11 313 554		11 313 554	3 855 905	6 891 706
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges à répartir sur plusieurs exercices					1 898
Ecart de conversion actif	49		49		23 146
TOTAL ACTIF	14 449 068	1 097 787	13 351 282	5 763 264	7 655 811

Les immobilisations incorporelles augmentent d'environ 150 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004. Cette augmentation est due à des acquisitions de licences et de logiciels informatiques (à hauteur d'environ 78 000 euros) et à l'immobilisation de frais liés au dépôt de nouveaux brevets par la Société (à hauteur d'environ 54 000 euros). Ces mêmes immobilisations augmentent à nouveau entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 de l'ordre de 105 000 euros principalement du sur cette période à des frais de dépôt de brevets (environ 94 000 euros).

Les immobilisations corporelles augmentent très significativement entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004. En effet, on constate une augmentation de l'ordre de 1 360 000 euros sur cette période correspondant essentiellement à l'acquisition de matériels de laboratoire en vue de la constitution de la plate-forme robotisée de la Société (environ 1 253 000 euros). Environ 107 000 euros ont été consacrés sur cette période à l'acquisition de matériels informatiques et de matériels de bureau. La croissance des immobilisations corporelles s'est ralentie entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005, s'élevant à environ 299 000 euros, dont l'essentiel provient de l'acquisition de matériels de laboratoire (environ 281 000 euros).

Les immobilisations financières ont progressé de 68 250 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005. Ce montant correspond au dépôt de garantie requis lors de l'installation de la Société sur le site de Biocitech à Romainville.

Les stocks ont connu une augmentation de l'ordre de 70 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004 et de l'ordre de 24 000 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005. Ces stocks sont essentiellement des matériels biologiques de laboratoire utilisés dans la conception et la production de méganucléases à spécificité modifiée. L'accroissement des stocks correspond à l'augmentation des volumes traités par les équipes de recherche et développement de la Société.

Les créances clients se sont contractées d'environ 144 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004. En effet, d'importantes factures ont été émises en fin d'année 2003, phénomène qui ne s'est pas reproduit dans les mêmes proportions en fin d'année 2004, expliquant ainsi un écart de l'ordre de 283 000 euros. Parallèlement, la Société a enregistré une reprise sur provision de l'ordre de 169 000 euros correspondant à une facture adressée à la société Deltagen, qui s'est placée au cours de l'exercice 2004 sous la protection de la loi sur les faillites américaine (Chapter 11 du Companies Act américain). En revanche, les créances clients se sont appréciées d'un montant de l'ordre de 985 000 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 en raison de l'émission de factures importantes en fin d'année 2005.

Les autres créances ont connu une augmentation de l'ordre de 673 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004. Cette augmentation s'explique pour environ 220 000 euros par un accroissement des subventions à recevoir et pour 376 000 euros par un accroissement du crédit d'impôt recherche. Entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005, les autres créances ont crû d'environ 678 000 euros d'une part du fait d'une augmentation importante (environ 454 000 euros) du crédit d'impôt recherche et d'autre part du fait de l'augmentation de la TVA à recevoir de l'ordre de 300 000 euros liée au versement de redevances à l'Institut Pasteur.

Les disponibilités se contractent d'environ 3 664 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004 essentiellement du fait des pertes engendrées par l'activité de la Société. En revanche, ces mêmes disponibilités s'apprécient d'un montant de l'ordre de 5 713 000 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 à la fois grâce à l'émission d'ORA au mois de mai 2005 pour un montant de l'ordre de 5 600 000 euros et grâce à une forte augmentation des ventes de la Société (plus de 5 000 000 euros).

(b) Bilan Passif

BILAN PASSIF

	Net au 31.12.2005	Net au 31.12.2004	Net au 31.12.2003
CAPITAUX PROPRES			
Capital social souscrit, appelé, versé	126 917	126 913	123 463
Prime d'émission	11 745 954	11 745 577	11 745 501
Report à nouveau	-8 389 194	-5 790 826	-3 080 402
Résultat de l'exercice	-771 979	-2 598 367	-2 710 425
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
Total	2 711 698	3 483 297	6 078 137
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs	5 633 908		
Autres fonds propres	762 898	547 200	320 000
Total	6 396 806	547 200	320 000
PROV./ RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	40 425		23 146
Provisions pour charges		3 300	1 125
Total	40 425	3 300	24 271
DETTES			
Découvert, concours bancaires			
Emprunts et dettes financières	595	1 301	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 405 503	960 060	677 823
Dettes fiscales et sociales	599 140	408 999	525 648
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	41 591	354 104	22 012
Produits constatés d'avance	155 521	4 970	5 000
Total	4 202 350	1 729 434	1 231 078
COMPTES DE REGULARISATION			
Ecart de conversion passif	1	34	2 323
TOTAL PASSIF	13 351 282	5 673 264	7 655 811
Dettes à moins d'un an	4 202 350	1 729 434	1 231 078

La variation des capitaux propres sur les trois exercices clos respectivement au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'explique principalement par la constatation de pertes (perte de 2 710 425 euros en 2003, 2 598 367 euros en 2004 et 771 979 euros en 2005).

Les autres fonds propres se sont appréciés de 227 200 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004 grâce à l'encaissement d'une avance remboursable de l'ANVAR de 80 000 euros et à l'obtention d'un prêt de 147 000 euros visant à encourager la création d'emplois, prêt accordé à la Société par SOPRAN, entité responsable de la ré industrialisation du site Biocitech à Romainville. Les autres fonds propres ont connu une très forte augmentation entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 en raison de l'émission d'ORA pour un montant d'environ 5 600 000 euros auxquels s'ajoutent environ 30 000 euros d'intérêts attachés et de l'encaissement de nouvelles avances remboursables de l'ANVAR pour un montant total de 215 000 euros dont 200 000 au titre du programme sur l'anémie.

Une provision de 40 425 euros a été enregistrée au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2005 en réponse au litige prud'homal opposant la Société à Monsieur Emmanuel Lacroix (voir paragraphe 20.7 ci-dessous Procédures judiciaires et d'arbitrage).

Les dettes fournisseurs augmentent d'environ 282 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004 principalement en raison de l'augmentation des redevances dues à l'Institut Pasteur, elles-mêmes reliées à l'accroissement des produits de la Société. Les dettes fournisseurs augmentent de près de 2 500 000 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 pour les mêmes raisons, le chiffre d'affaires de la Société s'élevant à fin 2005 à près de 6 millions d'euros.

Les dettes fiscales et sociales se contractent d'environ 116 000 euros entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004 essentiellement en raison d'une réduction des primes allouées au personnel et des charges associées (à hauteur d'environ 113 000 euros). En revanche, les dettes fiscales augmentent fortement entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 d'un montant de l'ordre de 190 000 euros en raison de la forte augmentation de ces mêmes primes allouées au personnel (augmentation de l'ordre de 208 000 euros charges incluses).

Les dettes sur immobilisations croissent très significativement entre le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004. En effet, la Société a acquis un grand nombre de matériels au cours de l'exercice 2004 (cf. supra) en vue de constituer sa plate-forme robotisée de conception et de fabrication de méganucléases à spécificité modifiée. Les dettes sur immobilisations constatées correspondent ainsi à des factures émises par des fournisseurs d'immobilisations corporelles non payées. Parallèlement, les dettes sur immobilisations se contractent d'environ 312 000 euros entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 du fait du règlement desdites factures.

Enfin, la Société a enregistré, entre le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005, une importante hausse des produits constatés d'avance pour montant de l'ordre de 150 000 euros, qui correspond à une subvention octroyée par la Commission Européenne dans le cadre du projet NetSensor.

9.3 Conditions d'emprunt et structure de financement de l'émetteur

Voir paragraphes 10.2 et 10.3 ci-dessous.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 Trésorerie

<i>Variation de flux de trésorerie</i>	du 01/01/06 au 30/06/06	du 01/01/05 au 30/06/05
Trésorerie d'ouverture	7 650 102	1 936 355
Résultat net	- 1 733 992	- 2 166 933
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		-
Amortissements et provisions	266 671	309 399
Capacité d'autofinancement	- 1 467 321	- 1 857 534
Dettes fiscales et sociales	- 153 290	55 127
Dettes fournisseurs	390 625	- 301 657
Autres dettes	-	- 25
Produits constatés d'avance	- 27 491	211 946
Stock et en-cours	-	-
Autres créances	53 287	- 27 376
Créances clients	717 225	92 495
Charges constatées d'avance	24 543	- 25 460
Décalage de trésorerie d'exploitation	1 004 899	5 050
Flux de trésorerie d'exploitation	- 462 422	- 1 852 484
Acquisitions d'immobilisations corporelles	- 215 989	- 262 380
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	- 108 197	- 56 096
Acquisitions d'immobilisations financières		-
Produits de cessions d'immobilisations		
Trésorerie liée aux opérations d'investissements	- 324 186	- 318 476
Augmentation de capital	-	-
ORA/BSA	29 796	5 608 490
Prime d'émission	190	-
Incorporation des comptes courants		
Dettes financières		
Trésorerie résultant des opérations de financement	29 986	5 608 490
Variation de trésorerie	- 756 622	3 437 530
Trésorerie de clôture	6 893 479	5 373 886

Le montant au 30 juin 2006 intègre la somme d'environ 2 millions d'euros réclamée par l'Institut Pasteur et mise sous séquestre par la Société au second semestre 2006 ainsi qu'il est précisé au paragraphe 20.7 ci-dessous.

La capacité d'autofinancement s'élève à -1 857 534 euros au 30 juin 2005 et à -1 467 321 euros au 30 juin 2006, principalement du fait du caractère structurellement déficitaire de la Société.

Le décalage de trésorerie d'exploitation ne varie que faiblement entre le 1^{er} janvier 2005 et le 30 juin 2005 (5 050 euros) mais augmente fortement au premier semestre 2006 de

1 004 899 euros. La trésorerie liée aux opérations d'investissement ne varie pas significativement entre les deux périodes considérées. La trésorerie résultant des opérations de financement s'apprécie de 5 608 490 euros, grâce aux fonds collectés par la Société lors de l'émission des ORA en mai 2005.

La variation des dettes fournisseurs entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 juin 2006 s'élève à 390 625 euros et provient essentiellement d'un allongement des délais de paiement des fournisseurs et de l'augmentation des produits d'exploitation issus de la vente de services (voir ci-dessus). La forte augmentation des dettes fiscales et sociales au cours du premier semestre 2006 s'explique par une provision correspondant à la moitié de la provision passée au 31 décembre 2005 portant sur les primes versées au titre de l'exercice 2005. La Société provisionne le versement de primes équivalentes au titre de l'exercice clos au 30 juin 2006.

La diminution de 717 225 euros des créances clients s'explique par les règlements perçus par la Société, provenant de clients importants tels que Biogen Idec, Genentech et Lexicon Genetics.

L'augmentation des immobilisations corporelles au premier semestre 2006 de 215 989 euros correspond à l'acquisition de matériels de laboratoire dont un Qpix pour un montant de 168 208 euros. L'augmentation des immobilisations corporelles au premier semestre 2005 de 262 380 euros correspond à l'acquisition de matériels de laboratoire dont un Qpix pour un montant de 137 295 euros et un Twister pour un montant de 26 785 euros.

Enfin, la variation du poste ORA/BSA au premier semestre 2006 correspond aux intérêts portés par les ORA émises au mois de mai 2005.

<i>Variation de flux de trésorerie</i>	du 01/01/05 au 31/12/05	du 01/01/04 au 31/12/04	du 01/01/03 au 31/12/03
Trésorerie d'ouverture	1 936 355	5 600 416	8 276 061
Résultat net	- 771 979	- 2 598 366	- 2 710 425
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité	2 066	-	-
Amortissements et provisions	431 987	153 665	381 628
Capacité d'autofinancement	- 337 926	- 2 444 702	- 2 328 797
Dettes fiscales et sociales	190 141	- 116 649	33 712
Dettes fournisseurs	2 132 930	614 329	- 86 244
Autres dettes	- 706	706	-
Produits constatés d'avance	150 518	- 2 319	- 12 677
Stock et en-cours	- 24 274	- 70 132	40 180
Autres créances	- 678 374	- 673 320	358 729
Créances clients	- 985 110	283 079	- 522 049
Charges constatées d'avance	- 56 193	24 649	- 29 393
Décalage de trésorerie d'exploitation	728 932	60 343	- 217 742
Flux de trésorerie d'exploitation	391 006	- 2 384 359	- 2 546 539
Acquisitions d'immobilisations corporelles	- 353 297	- 1 360 738	- 381 187
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	- 105 699	- 149 690	- 67 919
Acquisitions d'immobilisations financières	- 68 250	-	-
Produits de cessions d'immobilisations	-	-	-
Trésorerie liée aux opérations d'investissements	- 527 246	- 1 510 428	- 449 106
Augmentation de capital	4	3 450	-
ORA/BSA	5 633 908	-	-
Prime d'émission	377	76	-
Incorporation des comptes courants	-	-	-
Dettes financières / Avances remboursables	315 698	227 200	320 000
Trésorerie résultant des opérations de financement	5 849 987	230 726	320 000
Variation de trésorerie	5 713 747	- 3 664 061	- 2 675 645
Trésorerie de clôture	7 650 102	1 936 355	5 600 416

L'écart de variation des flux de trésorerie d'exploitation entre l'exercice 2003 et l'exercice 2004 est limité à une baisse de 6%.

L'écart est plus important entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005, notamment en raison de l'allongement de certains délais de paiement des fournisseurs, en particulier les redevances dues à l'Institut Pasteur. L'écart entre les exercices 2004 et 2005 en matière de dettes fiscales et sociales correspond au versement de primes importantes en 2005.

La variation du poste produits constatés d'avance entre l'exercice 2004 et l'exercice 2005 relève principalement d'une subvention européenne au titre du programme Netsensor, qui a été obtenue en 2005. Une fraction des sommes devant être dépensée dans le cadre du programme Netsensor ne l'avait pas été au 31 décembre 2005.

L'écart des créances clients entre 2004 et 2005 correspond à des contrats signés en 2005, pour lesquels une partie des sommes dues a été payée en 2006.

Les immobilisations corporelles varient fortement entre 2003 et 2004 en raison de l'acquisition des matériels constituant la plate-forme de criblage à haut débit effectuée en 2004 pour un montant de l'ordre de 1,36 millions d'euros. La Société a réduit sa politique d'investissement en 2005. La somme de 68 250 euros figurant au poste acquisitions d'immobilisations financières correspond au dépôt de garantie de loyers dus à Biocitech.

10.2 Liquidités financières de la Société

Pour financer ses activités depuis sa création, la Société a levé des fonds à hauteur de 17,53 millions d'euros auprès d'investisseurs institutionnels au moyen d'émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence, d'exercice de bons de souscription d'actions émis à l'occasion de certaines de ces levées de fonds et d'émissions d'obligations remboursables en actions. Ce montant inclut une émission en mai 2005 d'obligations remboursables en actions pour un montant de 5,6 millions d'euros (voir paragraphe 21.1.4 ci-dessous). La Société a aussi bénéficié de subventions et prêts subventionnés et de crédit d'impôt recherche pour un montant cumulé de 4,57 millions d'euros au 30 juin 2006.

10.3 Sources de financement

Le tableau ci-dessous résume les sources de financement, hors chiffre d'affaires, de la Société depuis sa création jusqu'à l'exercice clos le 31 décembre 2005.

(en euros et en cumul pluri annuel)		émissions de titres			TOTAL
		Capital	Primes d'émission	participatifs	
au 30 juin	2006	126,917	11,746,144	5,661,868	17,534,929
au 31 décembre	2005	126,917	11,745,954	5,633,908	
au 31 décembre	2004	126,913	11,745,577		
au 31 décembre	2003	123,463	11,745,501		
au 31 décembre	2002	123,463	11,745,501		
au 31 décembre	2001	55,522	3,807,118		
au 31 décembre	2000	53,638	2,283,913		

(en euros et en flux annuel)		Location	
		Subventions	Financement
au 30 juin	2006	454,816	34,478
au 31 décembre	2005	242,828	62,881
au 31 décembre	2004	209,031	63,947
au 31 décembre	2003	27,515	
au 31 décembre	2002	361,760	
au 31 décembre	2001	1,051,649	
au 31 décembre	2000	79,153	
TOTAL		2,426,752	126,828

Les disponibilités de la Société s'élevaient à 7 650 102 euros au 31 décembre 2005 et à 6 893 479 euros au 30 juin 2006.

10.4 Besoins de financement futurs

Les besoins futurs de financement de l'entreprise dépendront de plusieurs facteurs parmi lesquels :

- le nombre, la date et le chiffre d'affaires généré par les contrats de licence portant sur la technologie détenue par l'Institut Pasteur ;
- le nombre, la date et le chiffre d'affaires généré par des contrats de vente de systèmes de recombinaison par méganucléases, que la Société pourrait signer dans les prochaines années ; et

- l'acquisition, par la Société, de produits, de licences ou de sociétés, qui lui permettraient d'atteindre l'objectif stratégique qu'elle s'est fixé.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES

Voir paragraphes 6.6 et 6.7 ci-dessus.

12. TENDANCES

La Société est une société de biotechnologie qui développe des systèmes de biologie moléculaire pour l'ingénierie des génomes à visée industrielle ou thérapeutique. Jusqu'à aujourd'hui, le chiffre d'affaires généré par la Société est principalement issu de la vente de sous licences sur des brevets appartenant à l'Institut Pasteur et dans une moindre mesure de collaborations en matière de recherche et développement avec des partenaires tiers et à des subventions. A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société n'a pas connaissance de tendance connue ou d'événements avérés relatifs à son activité qui soient susceptibles d'affecter sensiblement et de manière exceptionnelle son chiffre d'affaires du dernier trimestre 2006.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne communique pas de prévisions ni d'estimations de bénéfices.

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

14.1 Dirigeants, administrateurs et censeur

14.1.1 Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de base, les administrateurs et censeur de la Société sont les suivants :

Nom ou dénomination sociale	Date de première nomination*	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société	Autres mandats présentement exercées dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercées dans d'autres sociétés au cours des cinq derniers exercices et non exercés à la date d'enregistrement du document de base
Christian POLICARD	6 décembre 2005	président du conseil d'administration	Associé de Biotech Développement Conseil	Biomedical diagnostics : président du conseil d'administration Financière Mendelssohn : président du conseil de surveillance Eager Bio (Israel) : vice-président Sepal Pharma (Royaume-Uni) : administrateur BT pharma : membre du conseil de surveillance	Drugabuse Sciences : administrateur Genome express vice-président SYNT : EM : membre du conseil de surveillance Sepal Pharma : administrateur
André CHOULIKA	20 décembre 1999	directeur général et administrateur	Néant	France Biotech : administrateur	Néant
David SOURDIVE	13 décembre 2000	directeur général et administrateur	Néant	Pole de compétitivité Medicen : administrateur	Néant

Nom ou dénomination sociale	Date de première nomination*	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société	Autres mandats présentement exercées dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercées dans d'autres sociétés au cours des cinq derniers exercices et non exercés à la date d'enregistrement du document de base
AGF PRIVATE EQUITY dont le représentant permanent est Thierry Laugel	30 mai 2002	Administrateur	Néant	<p>Alchimer : membre du conseil de surveillance,</p> <p>Aptanomics : administrateur,</p> <p>BMD : administrateur,</p> <p>Cast : censeur,</p> <p>Groupe AS : censeur,</p> <p>Integragen : administrateur,</p> <p>Kiala : censeur,</p> <p>Meetic : administrateur,</p> <p>Median Technologies : (siège au comité de direction),</p> <p>MeilleureGestion : administrateur,</p> <p>CosmoBay Vectis : administrateur,</p> <p>Clear2Pay : administrateur,</p> <p>Criteo : administrateur,</p> <p>CTS International : administrateur,</p> <p>Novagali Pharma : membre du conseil de surveillance,</p> <p>One Access : membre du conseil de surveillance,</p> <p>Sefas Innovation : administrateur,</p> <p>SpineVision : censeur,</p> <p>Stepmind : administrateur,</p> <p>Diatos : censeur,</p> <p>Elbion : censeur,</p> <p>Erenis : administrateur,</p> <p>Everbee Networks : administrateur,</p> <p>Faust Pharmaceuticals : censeur,</p> <p>Talend : administrateur,</p>	<p>Aerophile : administrateur,</p> <p>GridXpert : administrateur,</p> <p>IPRogress : administrateur,</p> <p>Arisem : administrateur,</p> <p>Dalet : administrateur,</p> <p>Neurotech : administrateur,</p> <p>Orchestra : administrateur,</p> <p>Siriatech : censeur,</p> <p>Soamai : administrateur,</p> <p>StreamCore : censeur,</p> <p>TravelPrice : administrateur</p>

Nom ou dénomination sociale	Date de première nomination*	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société	Autres mandats présentement exercées dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercées dans d'autres sociétés au cours des cinq derniers exercices et non exercés à la date d'enregistrement du document de base
				Viaduc : administrateur, Vizelia : administrateur, Zealand Pharma : administrateur Telemarket : administrateur, Telisma : administrateur, United Devices : administrateur,	
EDMOND DE ROTHSCHILD INVESTMENT PARTNERS dont le représentant permanent est Gilles Nobécourt	30 mai 2002	Administrateur	Néant	Theraptosis, membre du conseil de surveillance U3 Pharma, membre du conseil de surveillance Pamgene, membre du conseil de surveillance Novagali, membre du conseil de surveillance Cytomics, membre du conseil de surveillance Alufonds sas, membre du conseil de surveillance Bva, membre du conseil de surveillance Demeter panavi, membre du conseil de surveillance Financiere montalivet, membre du conseil de surveillance Sibille industrie, membre du conseil de surveillance Aurenis, membre du conseil de surveillance Nautilus, administrateur Biospace, administrateur Oms, administrateur Faust, administrateur Igna, administrateur Archiveco, administrateur	LMD, membre du conseil de surveillance, Pasteur Médiavita, membre du conseil de surveillance, Spin Next, membre du conseil d'administration, Bionexis, membre du conseil de surveillance

Nom ou dénomination sociale	Date de première nomination*	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société	Autres mandats présentement exercées dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercées dans d'autres sociétés au cours des cinq derniers exercices et non exercés à la date d'enregistrement du document de base
				Bes invest, administrateur Financiere nature et pêche, administrateur Tradingcom europe, administrateur Nexo, administrateur E device sa, administrateur Dalet, administrateur Eurilogic, administrateur Groupe nasse, administrateur Alturia, administrateur Newpack holding, administrateur Filorga, administrateur	

Nom ou dénomination sociale	Date de première nomination*	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société	Autres mandats présentement exercées dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercées dans d'autres sociétés au cours des cinq derniers exercices et non exercés à la date d'enregistrement du document de base
Raffy KAZANDJIAN	16 juin 2004	administrateur	Unicorn Bio Tutors : gérant	Drug Abuse Science : administrateur indépendant Orlance Pharma : représentant de Equitis, administrateur, Immutep : représentant d'Equitis, administrateur, Ceprodi : représentant d'Equitis, administrateur	Biomedical Diagnostics : représentant de Sudinnova (Société Financière d'Innovation du Sud Est), administrateur, Génome Express : représentant de Sudinnova (Société Financière d'Innovation du Sud Est), membre du conseil de surveillance, Cellestis : président du conseil d'administration LMD : représentant de SIPAREX, administrateur, Akontis : représentant permanent d'Equitis, censeur CDC-Ixis Innovation : président du directoire Drug Abuse Science : représentant CDC Ixis Innovation, administrateur
BANKINVEST BIOMEDICINSK VENTURE III dont le représentant permanent est Thomas Tscherning	15 juin 2005	administrateur	Néant	Warren Pharmaceuticals : administrateur Juventia Pharmacia : administrateur Antyra : administrateur CMC Biopharmaceutica LS : administrateur	Topo target A/S, (DK) : administrateur, Borean Pharma A/S, (DK) : administrateur
KAMINVEST HOLDING SAL dont le représentant permanent est Martin Bitsch	2 novembre 2000	administrateur	Néant	Martin Bitsch est administrateur indépendant de Artéria	Hemebiotech A/S, (DK) : administrateur (RP Bankinvest) Pantheco A/S, (DK) : administrateur (RP Bankinvest) Genmab A/S, (DK) : membre du conseil scientifique Vivolution A/S (DK) : administrateur (RP Bankinvest) Rejuvenon Copr, USA : administrateur Syntem SA : censeur Biovision A/S, (DK) : administrateur Clinigenetics S.A : administrateur

* Tous les mandats viennent à expiration à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006

L'Institut Pasteur participe au conseil d'administration en tant que censeur.

A la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs et le censeur de la Société ;
- aucun administrateur ou censeur n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur ou censeur n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun administrateur ou censeur n'a fait l'objet d'une incrimination ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années ; et
- aucun administrateur ou censeur n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

14.1.2 Biographies des principaux dirigeants et administrateurs

(a) Administrateurs et censeur

Christian Policard, (58 ans) président du conseil d'administration, est docteur en biochimie. Après différentes expériences dans la création et le développement de sociétés de biotechnologie en France et aux Etats-Unis d'Amérique (1972-1983), il a travaillé chez Sanofi Synthelabo (1983-1999) dont il est devenu membre du comité exécutif à partir de 1988. Il a été directeur à l'Institut Pasteur pour la valorisation et les partenariats industriels (2000-2005), puis vice-président de l'incubateur virtuel israélien de sociétés de biotechnologie EAGER BIO. Il a également cofondé au début 2002 la société en participation Biotech Développement Conseils basée à Paris et à Tel Aviv et dont il est toujours associé.

Raffy Kazandjian, (46 ans), administrateur, est ingénieur-chimiste de l'ENSCP, diplômé du MIT (MS 1985) et de l'INSEAD en administration des affaires (MBA 1990). Fort de 15 années d'expérience dans le capital-risque, Raffy Kazandjian a démarré sa carrière professionnelle au sein de la multinationale Procter & Gamble (1985). Il a participé entre 1990 et 1994 à la création et la direction de deux entreprises de biotechnologie françaises (Biovector et Medafor), puis rejoint Synthelabo (1994) en qualité de directeur de la stratégie OTC du groupe. Raffy Kazandjian est devenu président et membre du directoire de CDC-Innovation (1998-2000), un des plus importants fonds français qu'il a rejoint en 1996. Enfin, il a fondé Unicorn BioTutors, une société spécialisée dans le conseil et l'assistance auprès des PME dans le domaine des biotechnologies et du secteur biomédical.

Thierry Laugel, (40 ans), représentant permanent au conseil d'administration de AGF Private Equity, est docteur en pharmacie, docteur d'université en pharmacologie et titulaire d'un MBA de l'INSEAD. Il a rejoint AGF Private Equity en 2006. De 1998 à 2006, il était directeur général de PharmaVent Partners après avoir été directeur d'investissement en charge de la santé chez CDC Entreprises Innovation. Durant ces années, il a été un investisseur de référence dans plus de dix sociétés en Europe et aux États-Unis et a siégé au conseil d'administration de la plupart d'entre elles. Avant d'entrer dans le capital-risque, Thierry Laugel a occupé des fonctions managériales dans la pharmacie (Fournier Japon) et la biotechnologie (Flamel Technologies).

Thomas Tscherning, (39 ans) représentant permanent de Bankinvest, a rejoint le groupe BankInvest (Danemark) au sein de l'équipe santé et biotechnologie en 1997. En tant qu'ancien investigateur clinique Thomas Tscherning possède une expérience solide dans la mise en œuvre de phases cliniques. Il est titulaire d'un doctorat de médecine de l'Université de Copenhague dont il a reçu le premier prix pour sa thèse en Neuro-Immunologie. Il a été post-doctorant à l'Institut Karolinska (Suède), et est l'auteur de plus de 20 articles scientifiques ainsi que d'une monographie sur le financement par le capital-risque.

Martin Bitsch, (62 ans), représentant permanent de Kaminvest Holding, administrateur, docteur en médecine, ancien interne des hôpitaux au Danemark et en Suède a rejoint, après 10 ans de pratique médicale, l'industrie pharmaceutique en prenant la direction des investigations cliniques chez Roche pour la Scandinavie puis l'Amérique et l'Europe et enfin le monde. En 1996, il intègre le groupe IBAH d'abord en tant que directeur de la zone Scandinave puis comme superviseur en Russie, Biélorussie et Ukraine. Entre 1998 et 2004, il est conseiller en placements indépendant pour Bankinvest Venture, fonds spécialisé dans les entreprises de biotechnologie françaises en particulier. Il a d'abord été représentant permanent de Bankinvest au conseil d'administration de la Société.

Marc Mortureux, représentant permanent de l'Institut Pasteur (censeur) : ancien élève de l'Ecole polytechnique et ingénieur au corps des mines il possède une double expérience dans les domaines public et privé. Il a débuté sa carrière dans la fonction publique où il a exercé pendant dix ans, au sein de la direction régionale de l'industrie et de la recherche d'Ile-de-France, puis du Ministère de l'industrie. Il a ensuite pendant quatre ans pris des fonctions de directeur recherche et développement puis de dirigeant au sein de la Compagnie générale de géophysique, entreprise privée du secteur pétrolier, avant de rejoindre le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), qu'il a dirigé pendant 6 ans. Marc Mortureux a rejoint l'Institut Pasteur le 1er décembre 2005 en tant que directeur général adjoint en charge des ressources.

(b) Dirigeants

André Choulika, (41 ans), docteur en sciences, directeur général et co-fondateur de la Société. Il est l'un des pionniers pour l'analyse et les applications des méganucléases visant à modifier les génomes complexes. Il a obtenu son doctorat en science dans le domaine de la virologie moléculaire à l'université Pierre et Marie Curie - Paris VI, avant d'entreprendre des études post-doctorales dans le département de génétique à la Harvard Medical School. Au sein du service de médecine moléculaire du Boston Children's Hospital, il a mis au point les premières approches de l'application des méganucléases à la thérapeutique humaine. Il a également suivi une formation d'HEC (Challenge +).

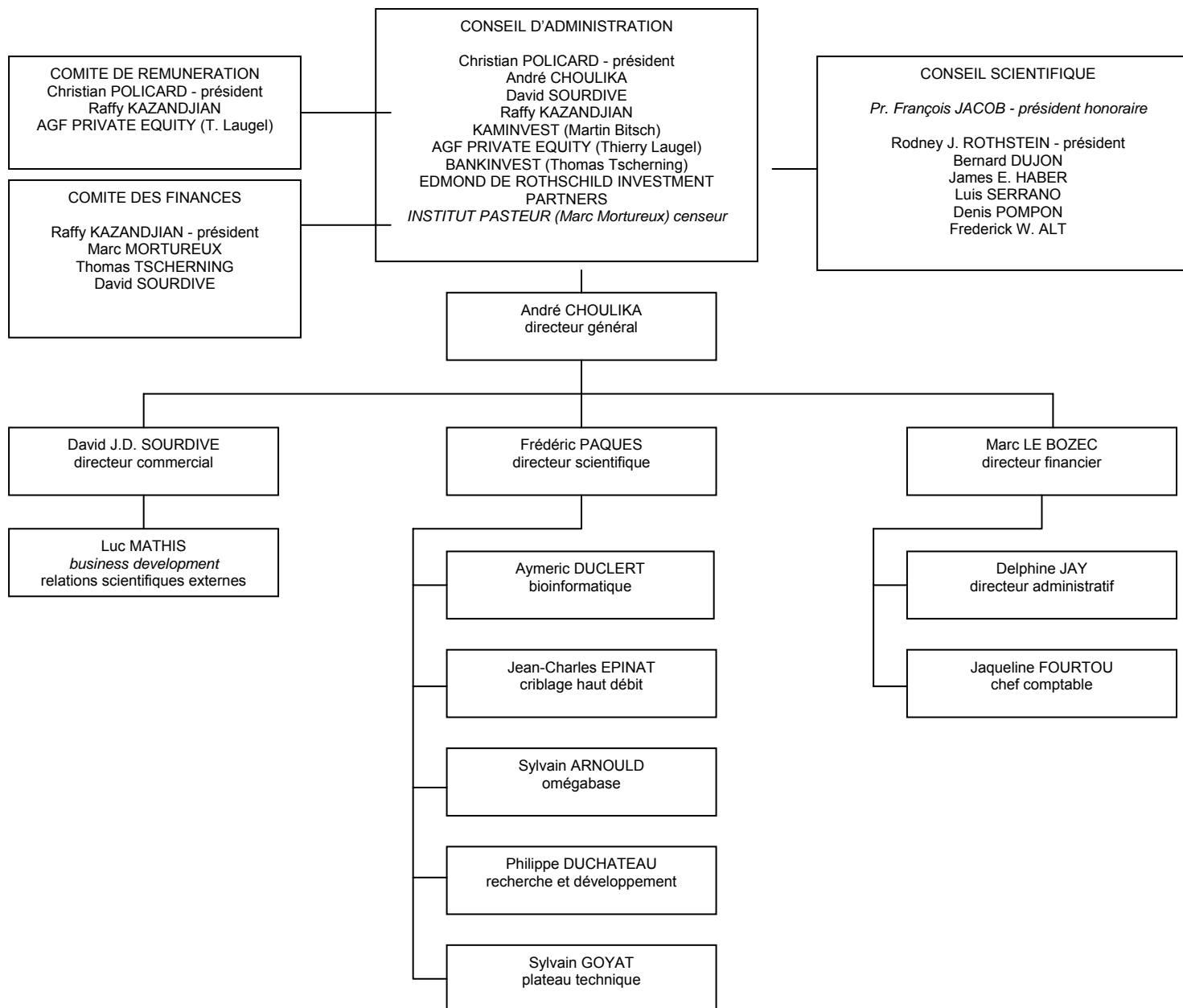
David Sourdivé, (39 ans), docteur en sciences, directeur général délégué et co-fondateur de la Société. Après un doctorat à l'Institut Pasteur en virologie moléculaire, il rejoint un des laboratoires de pointe en immunologie anti-virale à l'université d'Emory (Atlanta, Etats-Unis d'Amérique) où ses travaux portent sur la mémoire immunologique. Avant de fonder la Société, il a été directeur du laboratoire des biotechnologies du Centre d'études du Bouchet / DGA (Ministère de la défense) entre 1998 et 1999. Polytechnicien, il a également suivi une formation d'HEC (Challenge +).

Marc Le Bozec, (37 ans), directeur financier, était jusqu'en septembre 2006 directeur des opérations de la société Alfact Innovation (Paris, France). Il dispose de plus de 10 ans d'expérience dans le secteur des biotechnologies en tant que consultant (Arthur D. Little, bureau de Paris), puis comme fondateur et président directeur général de la société BioProtein Technologies (France), une entreprise dédiée à la production de protéines recombinantes dans le lait d'animaux transgéniques. Il est diplômé d'HEC.

Frédéric Pâques, (40 ans), docteur en sciences, directeur scientifique depuis juin 2002, a rejoint la Société en octobre 2001 en tant que directeur de la recherche et développement. Frédéric Pâques est un expert renommé mondialement dans le domaine des mécanismes de la recombinaison de l'ADN. Ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm), il a passé son doctorat à l'université de Paris XI en 1994 avant d'entreprendre des études post-doctorales à l'université Brandeis (Waltham, Ma, Etats-Unis d'Amérique) où il a mené des travaux majeurs sur la recombinaison de l'ADN dans la levure. A son retour en France, il a travaillé comme chercheur au CNRS.

Delphine Jay, (43 ans), directrice administratif, diplômée de l'IPME, a commencé sa carrière dans le secteur de l'optique. Elle a ensuite rejoint comme responsable administratif et financier un cabinet spécialisé dans l'architecture de luxe. Après un an chez MCI Worldcom en tant qu'économiste de la construction de « Datas Center » internationaux, elle rejoint la Société en janvier 2001.

14.1.3 Autres membres de la direction



14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de direction générale

A la date d'enregistrement du présent document de base et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du comité scientifique, du comité des rémunérations ou du conseil scientifique et l'intérêt de la Société.

Le pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 30 mai 2002 et modifié le 3 mai 2005 sera résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris. Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs de la Société a été nommé.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1.1 du présent document de base concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations des mandataires sociaux

Rémunération des administrateurs

2003	rémunération brute totale	dont :			
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	avantages en nature
André CHOULIKA David SOURDIVE Martin BITSCH André KAMEL Laure ORY-LAVOLLEE Gilles NOBECOURT Thierry LAUGEL François HYAFIL	102 500	82 000	20 500		

2004	rémunération brute totale	dont :			
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	avantages en nature
André CHOULIKA David SOURDIVE Martin BITSCH Bjorn DELGREN Laure ORY-LAVOLLEE Gilles NOBECOURT Raffy KAZANDJIAN Thierry LAUGEL François HYAFIL	89 776 2 400	83 503	6 273	2 400	

2005	rémunération brute totale	dont :			
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	avantages en nature
André CHOULIKA David SOURDIVE Martin BITSCH Bjorn DELGREN Laure ORY-LAVOLLEE Gilles NOBECOURT Raffy KAZANDJIAN* François HYAFIL Christian POLICARD Thierry LAUGEL Thomas TSCHERNING Michele OLLIER	138 659 2 500 3 068	88 659 3 068	50 000	2 500	

* Monsieur Raffy Kazandjian perçoit une autre rémunération de la Société au titre d'une convention de consultant passée avec celle-ci (voir paragraphe 16.2 ci-dessous).

Rémunération du directeur général délégué au titre de son contrat de travail

2003	rémunération brute totale	dont :			avantages en nature
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	
David SOURDIVE	102 500	82 000	20 500		

2004	rémunération brute totale	dont :			avantages en nature
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	
David SOURDIVE	88 150	82 000	6 150		

2005	rémunération brute totale	dont :			avantages en nature
		partie fixe	partie variable	jetons de présence	
David SOURDIVE	128 658	88 658	40 000		

Établissement de la rémunération variable

Le processus se déroule comme suit :

- élaboration d'une proposition par le comité des rémunérations au début de l'année N ;
- discussion et prise de décision en conseil d'administration au début de l'année N ;
- évaluation par le comité des rémunérations et élaboration d'une proposition au début de l'année N+1 ; et
- discussion et prise de décision en conseil d'administration au début de l'année N+1.

La nature des objectifs fixés aux dirigeants de la Société relève de deux logiques :

- une logique personnelle permettant d'évaluer la performance individuelle (nombre de contacts à établir, nombre de MRS à réaliser, nombre de personnes à recruter en fonction de profils définis, etc.) ; et
- une logique d'entreprise permettant d'indexer la rémunération variable individuelle des dirigeants sur la performance de l'entreprise (seuils de chiffre d'affaires, nombre de MRS produits dans l'année considérée, etc.).

La Société n'a pas pris l'engagement, au bénéfice de ses mandataires sociaux, de leur verser des éléments de rémunération, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de leurs fonctions.

15.2 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants

Néant

15.3 **BSA et BSPCE attribués aux mandataires sociaux**

Voir paragraphes 21.1.4.2.2 et 21.1.4.2.3 ci-dessous.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

La Société est une société anonyme. La composition du conseil d'administration est détaillée au paragraphe 14.1 ci-dessus.

Chaque administrateur doit détenir une action au titre de son mandat.

Aucun administrateur élu par les salariés ne siège au conseil d'administration. Aucune cooptation d'administrateur n'est soumise à la ratification de l'assemblée générale.

Il n'existe pas de règlement intérieur.

Il n'existe pas d'administrateur indépendant.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le conseil d'administration s'est réuni 10 fois, avec un taux moyen de présence de 84 %. Depuis le début de l'exercice 2006 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, le conseil d'administration s'est réuni 7 fois, avec un taux moyen de présence de 75%.

Évaluation de la performance du conseil d'administration

Le nombre de réunions du conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, si une année a été riche en événements, le conseil d'administration se réunit plus fréquemment (par exemple : une fois par mois sur la période février – juillet 2005).

Le directeur général et le président du conseil d'administration s'assurent systématiquement de la présence des administrateurs et en cas d'absence, vérifient le motif de cette absence par toute voie de communication (courriel, téléphone, télécopie).

Les administrateurs sont très régulièrement interviewés, par le directeur général et le président du conseil d'administration et sont amenés à donner leur opinion sur des décisions devant être prises rapidement entre deux réunions du conseil et ce par toute voie de communication.

16.2 Contrats entre les administrateurs et la Société

A la date d'enregistrement du présent document de base, les contrats entre la Société et ses administrateurs sont les suivants :

Convention de prestations de services avec Unicorn Bio-Tutors renouvelée le 11 juin 2005 :

Administrateur concerné : Raffy Kazandjian

Contrat de consultant en matière financière, stratégique et organisationnelle afin d'aider la Société dans l'orientation de ses programmes, dans l'aide de la rédaction de ses business plans et dans l'accompagnement de ses présentations aux investisseurs. Rémunération 2005 : 19 255 euros et sur une base de 3 000 euros par mois en 2006.

Contrat de travail conclu avec David Sourdivé le 2 novembre 2000

David Sourdivé est titulaire d'un contrat de travail en date du 2 novembre 2000 avec la Société en qualité de directeur technique et du développement. Au titre de l'exercice 2005, il a perçu une rémunération annuelle brute de 128 658 euros, dont 40.000 euros de rémunération brute variable. Au titre de l'exercice 2006, il percevra une rémunération annuelle brute fixe de 95 000 euros.

16.3 **Comités**

A la date d'enregistrement du présent document de base, le conseil d'administration de la Société a constitué les comités et conseils suivants :

- un **comité des rémunérations** composé de trois membres, nommés pour une durée de deux années expirant au cours du premier conseil d'administration qui sera réuni après l'assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007 :

- Christian Policard, président,
- Raffy Kazandjian, et
- Thierry Laugel.

Le comité des rémunérations est chargé d'émettre des recommandations sur la politique de rémunération et d'intéressement de la Société et, notamment, sur la rémunération de ses mandataires sociaux et principaux cadres dirigeants, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées.

Il participe également à la mise en place des organes de gouvernement d'entreprise de la Société.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au conseil d'administration.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le comité des rémunérations s'est réuni une fois, avec un taux de présence de 100%. Depuis le début de l'exercice 2006 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, il s'est réuni une fois, avec un taux de présence de 100%.

- un **comité des finances** composé de quatre membres, nommés pour une durée de deux années expirant au cours du premier conseil d'administration qui sera réuni après l'assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007 :

- Raffy Kazandjian, président,
- Marc Mortureux,
- Thomas Tscherning, et
- David Sourdivé.

Le comité des finances procède à l'examen du budget et des comptes annuels avec les dirigeants de la Société et tient également le rôle de comité d'audit. Le comité des finances

remet chaque année au conseil d'administration un rapport sur les comptes annuels de l'exercice écoulé.

Durant le premier trimestre, le comité des finances se réunit pour l'examen des comptes de l'année précédente et des documents annexes, notamment ceux émis par le commissaire aux comptes. Le comité des finances analyse les éventuels écarts avec le budget et les tendances. Le rapport qu'il produit sur ces comptes est communiqué au conseil d'administration et à l'assemblée générale des actionnaires.

Le comité des finances se réunit de nouveau à l'automne pour examiner les estimations prévisionnelles de fin d'année ainsi que les principales hypothèses pour l'élaboration du budget de l'année suivante.

Une troisième réunion du comité des finances à l'automne entérine la proposition de budget qui est soumise au conseil d'administration pour approbation lors du dernier trimestre de l'année.

En outre, le comité des finances est consulté pour donner son avis au conseil d'administration sur des propositions d'opérations financières ponctuelles.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le comité des finances s'est réuni trois fois, avec un taux moyen de présence de 92%. Depuis le début de l'exercice 2006 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, il s'est réuni deux fois, avec un taux moyen de présence de 100%.

- un **conseil scientifique** composé de sept membres, nommés pour une durée d'une année expirant au cours du premier conseil d'administration qui se réunit après chaque assemblée générale ordinaire annuelle des actionnaires.

Le conseil scientifique mis en place en 2002 a pour mission de définir les grandes orientations scientifiques de la Société. Il propose des méthodes et des stratégies pour l'atteinte des objectifs technologiques de la Société. Il évalue les travaux menés par la Société et les résultats obtenus.

Le conseil scientifique se réunit une à deux fois par ans pendant trois demi-journées. L'ensemble des travaux du département scientifique de la Société ainsi que ses objectifs lui sont présentés lors de ces réunions. Il consacre la troisième demi-journée à une analyse détaillée des données qui lui sont fournies et formule ses recommandations.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le conseil scientifique s'est réuni 1 fois, avec un taux de présence de 80%. Depuis le début de l'exercice 2006 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, il s'est réuni 2 fois, avec un taux moyen de présence de 80%.

Les membres du conseil scientifique sont :

Professeur François Jacob, président honoraire du conseil scientifique, docteur en médecine, a obtenu une licence ès sciences puis un doctorat ès sciences à la Sorbonne. En 1950, François Jacob est entré à l'Institut Pasteur dans le service du docteur André Lwoff. Il a successivement été nommé chef de laboratoire puis chef du service de génétique cellulaire de l'Institut Pasteur. Nommé professeur de génétique cellulaire au Collège de France en 1964, ses principaux travaux ont porté sur les mécanismes génétiques des bactéries et des virus bactériens, ainsi que sur les transferts d'information génétique et les mécanismes régulateurs de la cellule bactérienne. Avec Jacques Monod, François Jacob est à l'origine d'une série de notions nouvelles : ARN messenger, gènes régulateurs, répresseur,

promoteur, opéron, allostérie. Il est élu membre de l'Académie des sciences en 1977 puis à l'Académie française en 1996. François Jacob a reçu plusieurs prix scientifiques français et notamment le prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des Sciences. En 1965, il a reçu, avec André Lwoff et Jacques Monod, le prix Nobel de physiologie ou médecine.

Professeur Rodney J. Rothstein, président du conseil scientifique, est un pionnier dans l'utilisation de la recombinaison pour modifier le génome et utilise ces méthodes pour isoler de nouveaux gènes impliqués dans le maintien de la stabilité du génome. Son travail sur la chorégraphie de la réponse aux lésions de l'ADN a permis de détailler les réponses cellulaires aux lésions spontanées et induites de l'ADN dans les cellules vivantes. Les travaux de son laboratoire ont touché pratiquement tous les aspects de la réponse cellulaire aux lésions de l'ADN et son laboratoire a découvert un grand nombre des voies nouvelles et intéressantes par lesquelles les cellules gèrent ce problème. Il a commencé par étudier la génétique de la levure et la recombinaison à l'Université de Chicago où il a passé son doctorat. Après son post-doctorat à l'école de médecine de Rochester, il est parti à l'école de médecine du New Jersey où il a publié le modèle de la réparation de la cassure double brin pour la recombinaison génique ainsi que le système d'invalidation de gène en une étape qui a été à la base du ciblage de gène et des technologies d'invalidation de gènes dans pratiquement tous les systèmes. En 1984 il a intégré l'Université de Columbia où il est depuis professeur de génétique et développement. A trois reprises, il a séjourné à Paris pour travailler au sein de l'équipe de l'Institut Pasteur, de l'Hôpital Necker et de l'Institut Curie. Il a été ou est membre de nombreux Conseils dont l'Institut National de Santé ou la Fondation Nationale des sciences et membre de plusieurs Conseils Scientifiques de société de biotechnologie.

Professeur Bernard Dujon, membre du conseil scientifique, ancien élève de l'Ecole Normale Supérieure de Paris, s'est spécialisé en génétique à l'Université Pierre et Marie Curie et a effectué successivement ses recherches au Centre de génétique moléculaire du CNRS à Gif-sur-Yvette, puis à Harvard (Etats-Unis d'Amérique) et enfin à l'Institut Pasteur. Ses travaux scientifiques ont porté successivement sur l'hérédité des mitochondries, les introns mitochondriaux et leurs endonucléases, le génome de la levure de boulangerie et, plus récemment, sur la génomique comparative des levures et l'étude des mécanismes moléculaires de l'évolution des génomes eucaryotes. D'abord, chercheur au CNRS, Bernard Dujon est devenu professeur à l'Université Pierre et Marie Curie où il enseigne la génétique moléculaire. Il a également enseigné la biologie à l'Ecole polytechnique et est Professeur à l'Institut Pasteur. Il est membre de l'Institut Universitaire de France, de l'EMBO, de l'Academia Europaea, et de l'Académie des Sciences. Il est l'auteur de plus de 150 publications et d'un ouvrage intitulé « *Comment évoluent nos gènes* ». Le Professeur Bernard Dujon est actuellement chef de l'unité de génétique moléculaire des levures et directeur scientifique de l'Institut Pasteur.

Professeur Denis Pompon, membre du conseil scientifique, docteur en chimie, spécialisé dans le domaine des mécanismes enzymatiques, a développé une équipe multidisciplinaire au centre de génétique moléculaire (CGM) autour de l'ingénierie des protéines membranaires et des voies métaboliques appliquées à l'étude du métabolisme de l'homme et à la production de médicaments par voie biotechnologique. Ses activités se sont étendues plus récemment aux domaines des nanobiosciences et de la bioinformatique et plus particulièrement dans les technologies émergentes de puces à ADN et à protéines. Denis POMPON est directeur d'équipe et de département au CGM, directeur du GDR2825 du CNRS et membre des conseils de direction de l'IFR115, de la plateforme GODMAP et du CGM. Il participe à de nombreux comités scientifiques nationaux et européens. Son activité de recherche académique dans le domaine des biotechnologies, qui a donné lieu à plus de 90 publications principales, s'est toujours accompagnée d'un souci de valorisation attesté par la prise d'une dizaine de brevets et le développement de nombreux liens avec les

entreprises du domaine de la santé dans lesquelles il intervient fréquemment en tant que consultant.

Professeur Luis Serrano, membre du conseil scientifique, docteur en biochimie, a effectué ses études post-doctorales au Centre de Biologie Moléculaire de Madrid (CSIC-UAM) puis à Cambridge (MRC unit on Protein function and design). Il est entré à l'EMBL (Laboratoire de Biologie Moléculaire Européen) à Heidelberg (Allemagne) en 1998 comme chef de projet dirige aujourd'hui le Programme de Biologie structurale et computationnelle. Depuis 2005, il est également chef de projet au Centre de Régulation Génomique (CRG) de Barcelone. Il est l'auteur de plus de 170 publications. En 2003, il a reçu le prix d'excellence Marie Curie honorant sa carrière et l'ensemble de son travail sur la « la conception de systèmes biologiques pour améliorer la qualité de la vie ».

Professeur James E. Haber, membre du conseil scientifique, professeur de biologie et récent directeur du Centre Rosenstiel de l'Université Brandeis. Il est membre de l'Association américaine pour l'avancement des sciences et de l'Académie américaine de microbiologie. Ses recherches portent sur les mécanismes de réparation de l'ADN par recombinaison homologue et *nonhomologous end-joining mechanisms* et plus particulièrement sur la surveillance physique des événements induits synchroniquement en levure de boulanger. Il travaille également sur l'activation et les conséquences de lésions sur l'ADN. Plus récemment il a exploré l'architecture des chromosomes de la levure par des approches microscopiques et biophysiques.

Professeur Frederick W. Alt, membre du conseil scientifique, professeur de génétique et pédiatrie à la Harvard Medical school, est directeur scientifique de l'Institut de Recherche Biomédicale (CBRI) et chargé de recherche pour l'Institut Médical Howard Hughes (HHMI) à l'Hôpital des enfants malades de Boston. Il a reçu un grand nombre de prix et distinctions et est membre de l'Académie nationale des sciences et de l'Académie américaine de microbiologie. Dans le cadre de son doctorat à l'Université de Stanford, il a découvert avec Robert Schimke l'amplification de gène dans des cellules mammifères et il a aidé à élucider les principes de base des événements de la recombinaison dans le système immunitaire lors de son post-doctorat au MIT, dans le service de David Baltimore. Il a ensuite rejoint l'Université de Columbia dont il était professeur de biochimie et de biophysique moléculaire tout en poursuivant ses études sur le système immunitaire qui lui ont permis de découvrir le « N-myc oncogene » à partir de son amplification sur neuroblastes humains. Aujourd'hui ses travaux restent axés sur le développement du lymphocyte et le cancer. Son groupe de recherche a joué un rôle majeur dans l'élucidation de la recombinaison non-homologue et les voies de réparation de l'ADN par ligature de bouts francs dans les cellules mammifères. Plus récemment, il a mis en évidence le rôle de certaines protéines du réparosome dans la réponse aux cassures de l'ADN dans la maintenance de la stabilité du génome et de la suppression du cancer.

Les membres du conseil scientifique ne sont pas salariés de la Société. Les professeurs Rothstein, Serrano et Haber reçoivent 1.000 euros par journée de travail pour la Société. Les autres membres ne sont pas rémunérés. Les membres du conseil scientifique se sont par ailleurs vus offrir la possibilité de souscrire des bons de souscription d'actions (voir paragraphe 21.1.4.2.2 ci-dessous).

16.4 Gouvernement d'entreprise

16.4.1 Gouvernance d'entreprise

Un censeur siège en outre au conseil d'administration de la Société (voir paragraphe 16.1 ci-dessus). Les articles des statuts relatifs au fonctionnement du conseil d'administration figurent au paragraphe 21.2.2 ci-dessous.

Le conseil d'administration a opté pour la dissociation des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général lors du conseil d'administration du 6 décembre 2005.

Aucune limitation de pouvoir n'a été apportée aux pouvoirs du directeur général.

La Société a par ailleurs mis en place un comité des rémunérations, un comité des finances et un conseil scientifique (voir paragraphe 16.3 ci-dessus).

16.4.2 Contrôle interne

La Société n'avait pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne au titre de l'exercice 2005 dans la mesure où elle ne faisait pas appel public à l'épargne.

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines comptables et financiers, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques.

Le contrôle interne a pour objet :

- de veiller à ce que les actes de gestion, la réalisation des opérations et le comportement des collaborateurs s'inscrivent dans le cadre du respect de la réglementation et des principes auxquels la Société souhaite se conformer,
- de vérifier que les informations comptables, financières et de gestion communiquées aux organes sociaux de la Société reflètent avec sincérité l'activité et la situation de la Société, et
- de veiller à la mise en place de politiques d'identification, de prévention et de gestion des principaux risques au sein de la Société.

(a) Le contrôle en matière comptable et financière

1. *Organisation - principes*

La Société a, de par sa taille, une structure simple. Le directeur général ou le directeur général délégué autorise la majeure partie des opérations et des transactions. D'une façon générale, aucune dépense ne peut être décidée et approuvée par une seule personne. Les dépenses sont toujours visées par au moins deux personnes, dont le directeur général ou le directeur général délégué.

Le principe de séparation des tâches est toujours respecté dans la limite de l'effectif de la Société. Le budget prévisionnel pour l'exercice est communiqué par le directeur financier au directeur général, au directeur général délégué qui assume les fonctions de directeur du développement commercial, au directeur scientifique et au directeur administratif. L'activité de la Société, et par là-même, ses finances, sont organisées en projets, rattachés à l'une ou l'autre des directions. Chacun, pour ce qui le concerne, doit approuver toute dépense imputable au budget dont il a la gestion, le directeur général ou le directeur général délégué contrôlant la conformité de l'engagement de dépense, et son imputation. La direction financière en charge, notamment, de la comptabilité contrôle la présence des doubles visas avant toute dépense.

En outre, les contrats signés par les dirigeants de la Société sont préalablement approuvés par les directions concernées.

2. *Comptabilité*

Les services (comptabilité générale, comptabilité clients-fournisseurs et paye) se conforment aux règles et procédures de comptabilisation des opérations courantes telles qu'elles ont été fixées par la direction administrative et financière et approuvées par les conseils et auditeurs externes (expert-comptable et commissaires aux comptes). En raison de sa taille, la Société a délégué, dans sa réalisation matérielle, le service de la paye à son cabinet d'expertise comptable.

Les procédures comptables font l'objet de notes écrites regroupées afin de répondre aux principales difficultés.

Les comptes sont préparés annuellement par le directeur financier et validés par le cabinet d'expertise comptable. La validation porte notamment sur l'appréciation de la continuité de l'application des règles et méthodes comptables.

3. *Contrôle de gestion*

L'organisation du contrôle de gestion doit permettre un suivi régulier de l'évolution de la Société et ainsi d'anticiper les principales difficultés pouvant se présenter.

Un contrôle de gestion est mis en place sous la forme, d'une part, d'un budget prévisionnel approuvé par le conseil d'administration et, d'autre part, d'un compte-rendu mensuel et trimestriel établi par le directeur administratif et financier avec l'assistance du cabinet d'expertise comptable.

Il met en évidence les principaux indicateurs du mois écoulé, analyse les écarts par rapport aux prévisions et est soumis au directeur général qui l'incorpore au compte-rendu général mensuel remis au conseil d'administration. Le contrôle budgétaire est effectué de façon concomitante.

Une actualisation des prévisions de dépenses pour l'exercice en cours est effectuée chaque mois.

La Société dispose en outre d'une documentation régulièrement mise à jour sur les différents points de réglementation touchant à son secteur d'activité.

(b) *La gestion des risques*

1. *Gestion des risques informatiques*

Les risques informatiques ont été pris en compte par la Société dès la structuration de son réseau interne. D'une façon générale, le réseau interne de la Société est physiquement isolé du reste du monde. Il dispose d'un raccordement à l'Internet par un coupe feu qui régule et limite les accès tant vers que depuis l'extérieur du réseau. Les données numériques produites par la Société sont sauvegardées sur des serveurs centraux qui font eux-mêmes l'objet de sauvegardes systématiques sur CD-R et bandes magnétiques. Les machines susceptibles de faire l'objet d'un accès depuis l'extérieur, notamment le service de courrier électronique et le serveur de site web, sont déportés sur un site sécurisé. Un filtrage systématique contre d'éventuels virus informatiques est effectué à la réception des courriers électroniques. D'une façon générale, la Société privilégie, chaque fois que cela est possible, les utilitaires et logiciels dont le code est connu et dont les capacités d'action sur le système sont très limitées de façon à maîtriser les risques inhérents à leur utilisation.

2. *Contrôle qualité*

La Société a adopté une démarche d'assurance qualité essentiellement centrée sur ses activités scientifiques et techniques. Le contrôle qualité se fait par audit interne systématique et par le biais de campagnes de contrôles inopinés sur les enregistrements biologiques, cahiers de laboratoire, matériels et autres points critiques de l'activité de la Société.

3. *Risques juridiques et assurances*

Les contentieux sont suivis par les avocats de la Société en relation avec les Directions concernées.

Des polices d'assurance sont souscrites pour les principaux risques encourus. Elles sont régulièrement revues et mises à jour (voir paragraphe 4.7 ci-dessus).

4. *Ethique - respect de la réglementation*

La Société adhère aux valeurs et principes éthiques qu'elle a rassemblés dans la charte qu'elle a adoptée en 2002. La Société applique ces prescriptions dans tous les compartiments de son activité et veille au respect par l'ensemble des collaborateurs de la réglementation applicable dans les différents domaines, notamment ceux liés à l'expérimentation sur le vivant.

(c) *Evaluation du contrôle interne*

Il n'existe pas actuellement de procédures ni d'actions d'évaluation du contrôle interne.

Dans les mois suivant la première cotation de ses actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris, la Société entend apprécier l'adéquation et l'efficacité de ses procédures de contrôle interne existantes afin de déterminer s'il convient de les renforcer.

Le président du conseil d'administration de la Société établira à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris un rapport sur le contrôle interne dans les conditions de l'article L. 225-37 du code de commerce. Ce rapport fera l'objet d'un rapport par les commissaires aux comptes de la Société.

17. SALARIES

17.1 Nombre de salariés et répartition par fonction

Evolution des effectifs sur la période couverte par les informations financières historiques

	30/06/2006	31/12/2005	31/12/2004	31/12/2003
Direction scientifique (DS)	26	27	28	27
Direction commerciale (DC)	3	2	2	2
Direction administrative et financière (DAF)	3	3	3	3
Direction générale (DG)	2	2	2	2
total	34	34	35	34

	30/06/2006	31/12/2005	31/12/2004	31/12/2003
DS cadres	19	18	19	18
DS non cadres	7	9	9	9
DC cadres	3 2	2 2	2 2	2 2
DC non cadres	0	0	0	0
DAF cadres	3 2	3 2	3 2	3 2
DAF non cadres	0	0	0	0
DG cadres	1 2	1 2	1 2	1 3
DG non cadres	1	1	1	1
Total cadres	26	24	25	24
Total non cadres	8	10	10	10
Total	34	34	35	34

17.2 Organisation du travail

La Société compte 38 salariés et dirigeants à la date d'enregistrement du présent document de base. 30 sont dédiés à la plate-forme technologique produisant les MRS qui constitue le cœur du savoir-faire de la Société. Les 8 autres personnes sont dédiées à la direction générale, aux activités de commercialisation et à l'administration générale.

17.2.1 Direction générale

André Choulika, directeur général, anime les organes de direction de la Société. Il supervise la politique commerciale et la stratégie de recherche et développement et assure la coordination entre les différentes directions.

Un comité de direction informel l'assiste. Ce comité constitue une force de proposition pour la conduite des opérations et des affaires courantes ainsi que pour la stratégie de la Société. Il réunit, outre le directeur général, le directeur du développement commercial, le directeur scientifique, le directeur financier et le directeur administratif.

17.2.2 Direction scientifique

Les 30 salariés exerçant une activité directement liée à la conception et à la production de MRS sont regroupés au sein de la direction scientifique, dirigée par Frédéric Pâques

(a) Activités de recherche et développement

Ces activités se répartissent entre les travaux visant à améliorer l'efficacité et la spécificité des MRS et l'optimisation des procédés de fabrication des MRS. Elles occupent 11 personnes à temps plein dont 9 ont une formation supérieure universitaire (doctorat de sciences) ou un diplôme d'ingénieur.

Cette équipe est aussi en charge de l'identification de cibles : elle choisit parmi les centaines de milliers de séquences possibles, celles qui paraissent présenter le meilleur équilibre entre faisabilité technique et intérêt commercial.

(b) Activités de production

Les activités de production sont réparties en trois groupes :

- la plate-forme à haut débit,
- l'Omégabase, et
- la bioinformatique.

Ces trois groupes s'appuient sur un plateau technique, composé de 3 personnes, dont l'activité principale est d'assurer l'approvisionnement en consommables et milieux de culture pour la plate-forme à haut débit, ainsi que de gérer et maintenir en condition opérationnelle l'ensemble des équipements des laboratoires de la Société.

La plate-forme à haut débit est constituée de 6 personnes. Elle utilise une chaîne robotisée unique dans sa configuration globale mais constituée d'automates disponibles dans le commerce. A partir d'une cible biologique (séquence que l'on souhaite couper), l'équipe de

la plate-forme prépare plusieurs squelettes de méganucléases. Ces différents squelettes sont déclinés en de multiples versions, qui sont criblées en levure selon un processus itératif. Les meilleurs squelettes sont sélectionnés selon leur efficacité de coupure, en croisant des levures contenant une version donnée d'un squelette donné avec des levures contenant la séquence que l'on souhaite couper.

A l'issue de ce criblage itératif, une validation en cellule de mammifère est réalisée.

En parallèle, la matrice de ciblage (plasmide contenant les séquences que l'on souhaite intégrer à l'endroit de la cassure) est fabriquée en interne ou chez un prestataire. La Société utilise plusieurs prestataires pour limiter le risque de dépendance industrielle et maintenir un niveau d'exigence élevé vis-à-vis de ces sociétés tierces.

Tout au long du processus, l'Omégabase, qui regroupe 6 personnes, a pour fonction de répertorier et d'archiver les différents squelettes et les différentes versions déclinées à partir des squelettes. Ce groupe a une activité cruciale de traçabilité dans une perspective réglementaire mais aussi dans la constitution d'une base de données permettant d'effectuer un retour d'expérience sur les options stratégiques prises par la recherche et le développement (« knowledge management »).

Enfin, le groupe de bioinformatique, qui mobilise 4 personnes, a deux missions. La première vise à assurer l'informatisation de l'ensemble des processus industriels de la Société. La seconde est le traitement des données regroupées dans l'omégabase pour extraire des options favorables en matière de construction de squelettes. La Société a investi très en amont par rapport à l'ensemble de ses concurrents, académiques ou industriels, sur cette problématique de bioinformatique, ce qui lui procure un avantage technologique important.

17.2.3 Direction commerciale

Les activités commerciales sont placées sous la responsabilité de David Sourdivé, co-fondateur de la Société, qui collabore avec Luc Mathis. Ces deux personnes ont deux missions :

- l'identification de clients potentiels, la prise de contact et la signature d'accords, et
- la conduite des collaborations avec les équipes dédiées chez les clients de la Société.

17.2.4 Direction administrative et financière

L'administration et les finances de la Société sont placées sous la responsabilité de Marc Le Bozec, directeur financier. Il est assisté de :

- Delphine Jay, directrice administrative, et
- Jacqueline Fourtou, chef comptable.

17.3 Collaborateurs clés

Voir liste et biographies au paragraphe 14.2 ci-dessus.

17.4 Participations des administrateurs, dirigeants et censeur

A la date d'enregistrement du présent document de base, les administrateurs, dirigeants et censeur de la Société détenaient les actions et titres donnant accès au capital de la Société suivants :

Nom	Mandat	Nombre actions	Pourcentage du capital	Titres donnant accès au capital	Pourcentage du « capital dilué » ¹
Christian POLICARD	président du conseil d'administration	1	0	50 760 ²	0,67%
André CHOULIKA	directeur général et administrateur	806 997	15,90	184 200 ²	13,17%
David SOURDIVE	directeur général délégué et administrateur	807 000	15,90	184 200 ²	13,17%
AGF PRIVATE EQUITY	administrateur	1	0	0	0%
EDMOND DE ROTHSCHILD INVESTMENT PARTNERS	administrateur	1	0	0	0%
KAMINVEST HOLDING SAL	administrateur	798 182	15,72	0	10,61%
Raffy KAZANDJIAN	administrateur	1	0	50 760 ³	0,67%
BANKINVEST BIOMEDICINSK VENTURE III	administrateur	840 850	16,56	0	11,17%
INSTITUT PASTEUR	censeur	507 960	10,01	0	6,75%

1. Le « capital dilué » est calculé en prenant comme hypothèse (i) le remboursement des 85 613 820 obligations remboursables émises par la Société dans les termes décrits au paragraphe 21.1.4.2.1 ci-dessous, (ii) l'exercice de l'ensemble des bons de souscription d'actions émis par la Société (à l'exception des bons de souscription d'actions dits « ratchet » émis par l'assemblée générale du 30 mai 2002 qui deviendront caducs à la date de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris (voir paragraphe 21.1.4.2.2 ci-dessous), et (iii) l'exercice de l'ensemble des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise attribués par la Société et en vigueur à la date d'enregistrement du présent prospectus.

2. Nombre d'actions auxquels les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise du titulaire donnent droit.

3. Nombre d'actions auxquels les bons de souscription d'actions de Raffy Kazandjian donnent droit.

Le paragraphe 21.1.4 ci-dessous décrit les principaux termes des bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises visés ci-dessus.

17.5 Accord d'intéressement et de participation

La Société n'a pas signé d'accord d'intéressement ou de participation. Elle a revanche attribué et émis des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (voir paragraphe 21.1.4 ci-dessous).

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société est réparti ainsi qu'il suit :

	Nombre d'actions/ Nombre de droits de vote	% capital	Nombre d'actions/ Nombre de droits de vote*	% capital*
André Choulika	806 997	15,90	806 997	11,84
David Sourdivé	807 000	15,90	807 000	11,84
Sous-total fondateurs	1 613 997	31,79	1 613 997	23,68
Kaminvest Holding SAL	798 182	15,72	1 069 851	15,70
Bankinvest Biomedicinsk Venture III	840 850	16,56	1 438 523	21,11
AGF Innovation 2	305 762	6,02	523 097	7,68
AGF Innovation 3	305 763	6,02	523 098	7,68
AGF Private Equity	1	0	1	0
Bio Discovery	183 458	3,61	313 859	4,61
SOGE Innovation IV	54 848	1,08	93 833	1,38
Innovation Discovery	67 457	1,33	115 405	1,69
Edmond de Rothschild Investment Partners	1	0	1	0
ODDO Innovation 1	15 288	0,30	26 154	0,38
ODDO Innovation 2	60 846	1,20	104 095	1,53
ODDO Innovation 3	56 754	1,12	97 094	1,42
Capital Innovation	77 391	1,52	132 400	1,94
Capital Innovation 2	90 145	1,78	154 220	2,26
Croissance Innovation	5 337	0,11	9 130	0,13
Sous-total investisseurs financiers	2 862 083	56,38	4 600 761	67,51
Institut Pasteur	507 960	10,01	507 960	7,45
Raffy Kazandjian	1	0	1	0
Christian Policard	1	0	1	0
Hervé Le Mouellic	6 098	0,12	6 098	0,09

	Nombre d'actions/ Nombre de droits de vote	% capital	Nombre d'actions/ Nombre de droits de vote*	% capital*
Jean-Louis Escary	6 098	0,12	6 098	0,09
Jean-François Nicolas	6 098	0,12	6 098	0,09
Serge Chouluka	6 098	0,12	6 098	0,09
Arnaud Perrin	50 098	0,99	50 098	0,74
Isabelle Bressac	18 000	0,35	18 000	0,26
Bruno Brisson	150	0	150	0
Total	5 076 682	100	6 815 360	100

* Les nombres figurant dans cette colonne ont été calculés en supposant le remboursement en 1 738 678 actions ordinaires des 85 613 820 obligations remboursables émises par la Société ainsi qu'il est indiqué au paragraphe 21.1.4.2.1 ci-dessous.

18.2 Evolution de l'actionnariat au cours des trois derniers exercices

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans le capital social au cours des trois derniers exercices. Les informations qu'il contient n'ont pas fait l'objet d'ajustement à la suite du regroupement du nombre d'actions de la Société par 50 décidé par l'assemblée générale mixte du 15 décembre 2006.

	Situation au 31 décembre 2005		Situation au 31 décembre 2004		Situation au 31 décembre 2003	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social
Actionnaires						
André Choulika	40 349 996	15,90%	40 349 997	15,90%	37 349 998	15,13%
David Sourdivé	40 350 000	15,90%	40 350 000	15,90%	37 350 000	15,13%
Sous-total fondateurs	80 699 996	31,79%	80 699 997	31,79%	74 699 998	30,25%
Hervé Le Mouellie	304 900	0,12%	304 900	0,12%	304 900	0,12%
Jean-Louis Escary	304 900	0,12%	304 900	0,12%	304 900	0,12%
Jean-François Nicolas	304 900	0,12%	304 900	0,12%	304 900	0,12%
Serge Schoulika	304 900	0,12%	304 900	0,12%	304 900	0,12%
Arnaud Perrin	2 504 900	0,99%	2 504 900	0,99%	2 504 900	1,01%
Isabelle Bressac	900 000	0,35%	900 000	0,35%	1 000	0,00%
Raffy Kazandjian	1	0,00%	1	0,00%	0	0,00%
Bruno Brisson	7 500	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Christian Policard	1	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
François Hyafil	1	0,00%	1	0,00%	1	0,00%
Investisseurs privés	85 331 999	33,62%	85 324 499	33,62%	78 425 499	31,76%
Edmond de Rothschild	1	0,00%	1	0,00%	1	0,00%
Kaminvest Holding SAL	39 909 128	15,72%	39 909 128	15,72%	39 909 128	16,16%
Bankinvest Biomedicinsk Venture III	42 042 501	16,56%	42 042 501	16,56%	42 042 500	17,03%
Martin Bitsch	0	0,00%	0	0,00%	1	0,00%
FCPI AGF Innovation 2	15 288 181	6,02%	15 288 181	6,02%	15 288 181	6,19%
FCPI AGF Innovation 3	15 288 182	6,02%	15 288 182	6,02%	15 288 182	6,19%
FCPR Biodiscovery	9 172 909	3,61%	9 172 909	3,61%	9 172 909	3,71%
FCPI Soge Innovation IV	2 742 406	1,08%	2 742 406	1,08%	2 742 406	1,11%
FCPI Innovation discovery	3 372 867	1,33%	3 372 867	1,33%	3 372 867	1,37%
ODDO Innovation 1	764 409	0,30%	764 409	0,30%	764 409	0,31%
ODDO Innovation 2	3 042 348	1,20%	3 042 348	1,20%	3 042 348	1,23%
ODDO Innovation 3	2 837 716	1,12%	2 837 716	1,12%	2 837 716	1,15%
Capital Innovation	3 869 561	1,52%	3 869 561	1,52%	3 869 561	1,57%
Capital Innovation 2	4 507 293	1,78%	4 507 293	1,78%	4 507 293	1,83%
Croissance Innovation	266 855	0,11%	266 855	0,11%	266 855	0,11%
AGF Private Equity	1	0,00%	1	0,00%	1	0,00%
Sous-total Investisseurs financiers	143 104 358	56,38%	143 104 358	56,38%	143 104 358	57,95%
Institut Pasteur	25 398 000	10,01%	25 398 000	10,01%	25 398 000	10,29%
Total	253 834 357	100,00%	253 826 857	100,00%	246 927 856	100,00%

18.3 Informations relatives aux opérations intervenues sur le capital de la Société depuis le 1^{er} décembre 2005

Seuls deux transferts portant chacun sur une action ont été enregistrés depuis le début du mois de décembre 2005. Il s'agit de mouvement liés à des prêts d'actions effectués au profit d'administrateurs de la Société.

L'assemblée générale des actionnaires de la Société du 15 décembre 2006 a par ailleurs décidé (i) une réduction de capital de 0,1285 euro moyennant l'annulation de 257 actions

afin de faciliter (ii) un regroupement des actions de la Société par 50 suivie (iii) d'une augmentation du capital social par incorporation de réserves pour le porter de 126 917,05 euros à 253 834,10 euros (soit de 0,025 euro à 0,05 euro par action).

18.4 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Tous les actionnaires significatifs sont représentés au conseil d'administration, soit directement, soit, dans le cas des fonds commun de placement dans l'innovation ou des fonds communs de placement à risques, par leur société de gestion.

18.5 Droits de vote des principaux actionnaires

Conformément aux dispositions du code de commerce, toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficieront à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

18.6 Contrôle de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de base, Messieurs André Choulika et David Sourdivé détiennent ensemble 31,8% du capital et des droits de vote de la Société. A cette même date les investisseurs financiers (Kaminvest Holding SAL, Bankinvest Biomedicinsk Venture III, AGF Innovation 2, AGF Innovation 3, Bio Discovery, SOGE Innovation IV, Innovation Discovery, ODDO Innovation 1, ODDO Innovation 2, ODDO Innovation 3, Capital Innovation, Capital Innovation 2 et Croissance Innovation) détiennent ensemble 56,38% du capital et des droits de vote de la Société.

Ces actionnaires resteront des actionnaires de référence à l'issue de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire seul ne détient, directement ou indirectement, la majorité des droits de vote dans la Société ;
- il n'existe aucun accord entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer les décisions des actionnaires de la Société sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres du conseil d'administration de la Société.

La Société n'a pas mis en place des mesures spécifiques en vue d'assurer que le contrôle éventuel de la Société ne soit pas exercé de manière abusive.

18.7 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

A la connaissance de la Société et à la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

18.8 Etat des nantissements d'actions et valeurs mobilières de la Société

A la connaissance de la Société et à la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe aucun nantissement, aucune garantie et aucune sûreté portant sur les actions ou valeurs mobilières de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Hormis les conventions conclues avec certains de ses administrateurs décrites au paragraphe 16.2 ci-dessus, la Société n'a pas conclu de conventions avec des apparentés à l'exception de la souscription au bénéfice de Monsieur André Choulika d'une police d'assurance dites garanties sociales des chefs et dirigeants d'entreprise auprès de la GAN. La prime d'un montant de 3 157 euros pour la période de mars à décembre 2006, a été entièrement prise en charge par la Société.

20. INFORMATIONS FINANCIERES

20.1 Informations financières semestrielles

20.1.1 Comptes au 30 juin 2006

(a) Bilan

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 30.06.2006	Net au 30.06.2005
ACTIF IMMOBILISE				
Immobil. incorporelles				
Concessions, brevets, licences, logiciels	607 871	227 102	380 769	232 639
Immobil. corporelles				
Inst. techn. mat. et out.indust.	2 512 745	908 078	1 604 667	1 619 688
Autres immobilisations corp.	245 635	171 056	74 579	103 721
Immob. corporelles en cours	25 150		25 150	
Immobil. financières				
Autres immobilisations financières	68 250		68 250	
Total	3 459 651	1 306 236	2 153 415	1 956 048
ACTIF CIRCULANT				
Stocks				
Matière premières et autres approvision.	117 909		117 909	93 635
Avances et acomptes versés sur commande				
	1 640		1 640	1 640
Créances				
Clients et comptes rattachés	655 529	58 222	597 307	295 149
Autres créances	2 014 395		2 014 395	1 428 811
Divers				
Disponibilités	6 893 479		6 893 479	5 373 886
Charges constatées d'avance	66 797		66 797	60 656
Total	9 749 750	58 222	9 691 527	7 253 777
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Ecart de conversion actif	49		49	
TOTAL ACTIF	13 209 449	1 364 458	11 844 991	9 209 824

BILAN PASSIF

	Net au 30.06.2006	Net au 30.06.2005
CAPITAUX PROPRES		
Capital social souscrit, appelé, versé	126 917	126 913
Prime d'émission	11 746 144	11 745 577
Report à nouveau	-9 161 173	-8 389 194
Résultat de l'exercice	-1 733 992	-2 166 933
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Total	977 896	1 316 364
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs	5 661 868	5 605 948
Autres fonds propres	764 734	549 742
Total	6 426 602	6 155 690
PROV./ RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	40 425	40 736
Provisions pour charges		2 175
Total	40 425	42 911
DETTES (1)		
Découvert, concours bancaires		
Emprunts et dettes financières	595	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 713 580	819 140
Dettes fiscales et sociales	521 013	464 126
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	36 849	193 367
Autres dettes		681
Produits constatés d'avance	128 031	216 950
Total	4 400 068	1 694 859
COMPTES DE REGULARISATION		
Ecart de conversion passif	1	
TOTAL PASSIF	11 844 992	9 209 824

(1) Dettes à plus d'un an

76 393

(1) Dettes à moins d'un an

4 400 068

1 618 466

(b) Compte de résultat

Comptes de résultat au 30 juin 2006

	du 01.01.2006 au 30.06.2006	du 01.01.2005 au 30.06.2005
PRODUITS		
Production vendue (services) France	151 240	128 420
Production vendue (services) Export	381 245	171 259
Total	532 485	299 679
Subventions d'exploitation	454 816	76 394
Repris.sur provis.et tranfert de charges		1 125
Autres produits	3	167
Total	987 304	377 364
CHARGES		
Achats matières prem.et autr.approv.	321 858	301 580
Variation de stocks (approvisionnements)		
Autres achats et charges ext.	897 495	961 307
Impôts, taxes et vers. Assimi.	97 076	65 957
Salaires et traitements	928 069	875 843
Charges sociales	222 369	241 376
Dotations aux amortissements	208 449	269 788
Dotations aux prov. p/créances douteuses	58 222	
Dotations aux provisions pour risq. et charg.		40 736
Autres charges	226 233	115 601
Total	2 959 770	2 872 187
RESULTAT D'EXPLOITATION	-1 972 466	-2 494 822
Produits financiers	83 444	16 690
Charges financières	35 173	8 075
Résultat financier	48 272	8 614
RESULTAT COURANT	-1 924 194	-2 486 208
Produits exceptionnels		
Charges exceptionnelles		1 095
Résultat exceptionnel	0	1 095
Impôts sur les bénéfices	-190 202	-318 180
Total	-190 202	-318 180
RESULTAT DE L'EXERCICE	-1 733 992	-2 166 933

(c) Annexe

Au bilan avant répartition de la situation au 30 juin 2006 le total est de 11 844 992,35 Euros et au compte de résultat de la situation, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : -1 733 992,21 Euros.

La situation a une durée de 6 mois, recouvrant la période du 01/01/2006 au 30/06/2006.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante de la situation.

Cette situation a été établie le 30 Août 2006

Faits caractéristiques de l'exercice :
Néant

Evènements significatifs postérieurs à compter de la clôture :
Néant

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Immobilisations incorporelles

Il a été décidé de ne pas activer les frais de protection juridique de brevet et les premiers dépôts de marque. Les autres dépenses liées à la recherche et au développement sont comptabilisées en charges.

Les amortissements sont calculés selon les durées suivantes :

- Logiciels 1 an
- Brevets 20 ans

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (Prix d'achat et frais accessoires).

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

Afin de se conformer aux nouvelles règles comptables relatives aux actifs (Règlement CRC 2002-10), la société a analysé ses immobilisations selon la méthode prospective et ainsi a redéfini certaines durée d'amortissement en fonction de la durée d'usage prévisible. Des ajustements ont par conséquent été constatés.

- Matériel de laboratoire 3 et 15 ans
- Matériel de bureau 5 ans
- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 10 ans

Participation, autres titres immobilisés, valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires . Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode "premier entré, premier sorti". Il n'a pas été établi d'inventaire au 30 juin 2006. Par conséquent le stock a été considéré comme constant par rapport à celui arrêté au 31 décembre 2005.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaletur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contrevaletur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en "écart de conversion".

Changement de méthodes

Aucun changement n'est intervenu par rapport au précédent exercice.

Crédit d'impôt recherche

La société, compte tenu de son activité, bénéficie du crédit d'impôt recherche. Celui-ci est comptabilisé dans les comptes et représente pour le premier semestre 2006 la somme de 190 202 Euros.

Engagements retraites

Compte tenu du fait que la société a été créée récemment et que la moyenne d'âge du personnel est très faible, les engagements en matière de retraite des salariés n'ont pas été calculés, car ils représentent un montant non significatif.

Droit Individuel à la formation

L'engagement de la société relatif au droit Individuel à la formation s'élève au 30 juin 2006 à 1 241 heures.

Immobilisations

Cadre A	Valeur Brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles			
Frais d'établissement, de recherche et développement			
Total I			
Autres postes d'immobilisations incorporelles	499 674		108 197
Total II			
Immobilisations corporelles			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Installations générales, agencements et aménagements des constructions			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	2 299 387		213 358
Installations générales, agencements et aménagements divers	5 837		1 516
Matériel de transport			
Matériel de bureau et informatique, mobilier	237 167		1 115
Emballages récupérables divers			
Immobilisations corporelles en cours	25 150		
Avances et acomptes			
Total III	2 567 541		215 989
Immobilisations financières			
Participations évaluées par mise en équivalence			
Autres participations			
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	68 250		
Total IV	68 250		
Total Général (I+II+III+IV)	3 135 466		324 185

Cadre B	Diminutions		Valeur Brute Fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'Origine
	Par virement	Par Cession		
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)				
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)			607 871	
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			2 512 745	
Installations générales, agencements et aménagements divers			7 353	
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier			238 282	
Emballages récupérables divers				
Immobilisations corporelles en cours			25 150	
Avances et acomptes				
Total III			2 783 530	
Immobilisations financières				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières			68 250	
Total IV			68 250	
Total Général (I+II+III+IV)			3 459 651	

Ammortissements

Cadre A Situation et Mouvements de l'Exercice					
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties / Reprises	Valeur en fin d'exercice	
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles					
Total I					
Total II	210 155	16 946			227 102
Immobilisations Corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	737 043	171 035			908 078
Installations générales, agencements et aménagements divers	454	294			747
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier	150 135	20 173			170 309
Emballages récupérables divers					
Immobilisations Corporelles en cours					
Avances et acomptes					
Total III	887 632	191 502			1 079 134
Total Général (I+II+III)	1 097 787	208 449			1 306 236

Cadre B		Ventilations des Dotations aux amortissements de l'Exercice			Cadre C Pov. Amort. Dérogatoires
Immobilisations Amortissables	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)					
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)	16 946				
Immobilisations Corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	171 035				
Installations générales, agencements et aménagements divers	294				
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier					
Emballages récupérables divers					
Immobilisations Corporelles en cours	20 173				
Avances et acomptes					
Total III	191 502				
Total Général (I+II+III)	208 449				

Cadre D		Mouvements des Charges à Répartir sur plusieurs exercices	Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices						
Primes et remboursements des obligations						

Provisions inscrites au Bilan

	Montant au début de l'exercice	Augmentations : Dotations exercice	Diminutions : reprises exercice	Montant à la fin de l'Exercice
Provisions réglementées				
Provisions pour reconstituer gisements miniers et pétroliers				
Provisions pour investissement				
Provisions pour hausse des prix				
Amortissements dérogatoires				
Dont majorations exceptionnelles de 30%				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger av. 01/01/92				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger ap. 01/01/92				
Provisions pour prêts d'installation				
Autres provisions réglementées				
Total I				
Provisions pour risques et charges				
Provisions pour litiges	40 376			40 376
Provisions pour garanties données aux clients				
Provisions pour pertes sur marchés à terme				
Provisions pour amendes et pénalités				
Provisions pour pertes de change	49			49
Provisions pour pensions et obligations similaires				
Provisions pour impôts				
Provisions pour renouvellement des immobilisations				
Provisions pour grosses réparations				
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés payés				
Autres provisions pour risques et charges				
Total II	40 425			40 425
Provisions pour dépréciations				
Sur Immobilisations incorporelles				
sur immobilisations corporelles				
sur titres de participation				
sur autres immobilisations financières				
sur stocks et en-cours				
sur comptes clients				
autres provisions pour dépréciations		58 222		58 222
Total III		58 222		58 222
Total Général (I+II+III)	40 425	58 222		98 647
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 80%;"> Dont dotations et reprises : </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 15%;"> - d'exploitation - financières - exceptionnelles </div> </div>				
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art.39-1-5 du CGI)				

Etats des Créances et des Dettes

Cadre A ETAT DES CREANCES	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'un an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	68 250		68 250
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	655 529	655 529	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	2 000	2 000	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Impôts sur les bénéfices	1 389 620	1 389 620	
Taxe sur la valeur ajoutée	618 192	618 192	
Autres impôts taxes et versements assimilés			
Divers			
Groupe et associés (2)	4 583	4 583	
Débiteurs divers	66 797	66 797	
Charges constatées d'avance			
Total	2 804 971	2 736 721	68 250

(1) Dont prêts accordés en cours d'exercice
(1) Dont remboursements obtenus au cours d'exercice
(2) Prêts et avances consenties aux associés

Cadre B ETAT DES DETTES	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès d'établissement de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine				
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)				
Fournisseurs et comptes rattachés	3 713 580	3 713 580		
Personnel et comptes rattachés	275 111	275 111		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	206 349	206 349		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	39 553	39 553		
Obligations cautionnées				
Autres impôts taxes et versements assimilés				
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	36 849	36 849		
Groupe et associés (2)	595	595		
Autres dettes				
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	128 031	128 031		
Total	4 400 068	4 400 068		

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice
(2) Emprunt, dettes contractées auprès des associés

Variation détaillée des stocks et en-cours

	A la fin de l'exercice	Au début de l'exercice	Variation des stocks	
			Augmentation	Diminution
Marchandises				
Marchandises revendues en l'état				
Aprovisionnements				
Matières premières				
Autres approvisionnements	117 909	117 909		
Total I	117 909	117 909		
Production				
Produits intermédiaires				
Produits finis				
Produits résiduels				
Autres				
Total II				
Production en cours				
Produits				
Travaux				
Etudes				
Prestations de services				
Autres				
Total III				
Production stockée (ou déstockage de production)	II + III			

Charges à payer

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 23)

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	30/06/2006	30/06/2005
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers	64 402	8 490
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 254 874	551 541
Dettes fiscales et sociales	375 477	342 281
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes		
Total	3 694 754	902 313

Détail des charges à payer

	30/6/2006	30/6/2005
Emprunts et dettes financières divers		
16887002 INT. COURUS DET. SOPRAN	2 534	2 542
16887101 INT. COURUS DET. ORA	61 869	5 948
Total	64 402	8 490
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
40800000 FOURNISSEURS - FACT. NON PARVENUES	3 254 874	551 541
Total	3 254 874	551 541
Dettes fiscales et sociales		
42820000 DETTES PROV. P/CONGES A PAYER	124 280	114 382
42830000 DETTES PROV. P/PRIMES DIVERSES	150 000	128 950
43820000 CHARGES SUR CONGES PAYES	28 385	17 032
43830000 CHARGES SOCIALES S/PRIMES A PAYER	36 800	32 993
43863330 ORG. AUTR. CAP : FC	11 917	9 637
43863340 AUT. CH. A PAYER : AIDE CONSR	6 768	3 593
43863350 ORG. AUTR. CAP : TA	15 270	5 017
43863710 ORG. CAP ORGANIC	852	674
43863782 AUT. CH. A PAYER : INS. PERS. HA	1 205	1 205
44860000 ETAT - Autres charges à payer		28 798
Total	375 477	342 281
TOTAL GENERAL	3 694 754	902 313

Produits à recevoir

(Décret 83-1020 du 29-11-1983 - Article 23)

	30/06/2006	30/06/2005
Créances rattachées à des participations		
Autres titres immobilisés		
Prêts		
Autres immobilisations financières		
Créances clients et comptes rattachés	207 555	144 006
Autres créances	4 583	6 708
Valeurs mobilières de placement		
Disponibilités	9 893	2 580
Total	222 032	153 294

Détail des produits à recevoir

	30/6/2006	30/6/2005
Créances clients et comptes rattachés		
41800000 CLIENTS - FACTURES A ETABLIR	207 555	144 006
Total	207 555	144 006
Autres créances		
40980000 R.R.R. à obtenir, AVOIRS	4 583	6 708
Total	4 583	6 708
Disponibilités		
51880000 INTERETS COURUS A RECEVOIR	9 893	2 580
Total	9 893	2 580
TOTAL GENERAL	222 032	153 294

Détail des produits constatés d'avance

	30/06/2006	30/06/2005
48702100 PROD. CONST. AVANCE : ARTEMIS	37 500	37 500
48705100 PROD. CONST. AVANCE : MERCK	15 010	15 010
48715000 PROD. CONST. AV. CE NETSE	75 521	164 440
TOTAL GENERAL	128 031	216 950

Détail des charges constatées d'avance

	30/06/2006	30/06/2005
48600000 CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	14 930	30 098
48613501 CH. CONS. AV : BNP PARIBAS LEA		1 459
48613502 CH. CONS. AV : FRANFINANCE	9 789	12 470
48628100 CH. CONS. AV. : SECUREX	20	
48660405 CH. CONS. AV. : INRA		4 000
48661561 CH. CONS. AV. : MAINTEN. MAT.	42 058	12 629
TOTAL GENERAL	66 797	60 656

Détail des produits exceptionnels

	30/06/2006	30/06/2005
Sur opérations en capital		
77521830 PRODUITS CES. IMM. CORPOREL		1 095
Total		1 095
TOTAL GENERAL		1 095

20.2 Informations complémentaires aux annexes aux 30 juin 2006 et 31 décembre 2005

20.2.1 Tableau de variation des flux de trésorerie

<i>Variation de flux de trésorerie</i>	du 01/01/06 au 30/06/06	du 01/01/05 au 31/12/05	du 01/01/05 au 30/06/05	du 01/01/04 au 31/12/04	du 01/01/03 au 31/12/03
Résultat net	- 1 733 992	- 771 979	- 2 166 933	- 2 598 367	- 2 710 425
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		2 066	-	-	-
Amortissements et provisions	266 671	431 987	309 399	153 665	381 628
Capacité d'autofinancement	- 1 467 321	- 337 926	- 1 857 534	- 2 444 702	- 2 328 797
Dettes fiscales et sociales	- 153 290	190 141	55 127	- 116 649	33 712
Dettes fournisseurs	390 625	2 132 930	- 301 657	614 329	- 86 244
Autres dettes	-	706	25	706	-
Produits constatés d'avance	- 27 491	150 518	211 946	- 2 319	- 12 677
Stock et en-cours	-	24 274	-	- 70 132	40 180
Autres créances	53 287	- 678 374	- 27 376	- 673 320	358 729
Créances clients	717 225	- 985 110	92 495	283 079	- 522 049
Charges constatées d'avance	24 543	- 56 193	- 25 460	24 649	- 29 393
Décalage de trésorerie d'exploitation	1 004 899	728 932	5 050	60 343	- 217 742
Flux de trésorerie d'exploitation	- 462 422	391 006	- 1 852 484	- 2 384 359	- 2 546 539
Acquisitions d'immobilisations corporelles	- 215 989	- 353 297	- 262 380	- 1 360 738	- 381 187
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	- 108 197	- 105 699	- 56 096	- 149 690	- 67 919
Acquisitions d'immobilisations financières	-	- 68 250	-	-	-
Produits de cessions d'immobilisations	-	-	-	-	-
Trésorerie liée aux opérations d'investissements	- 324 186	- 527 246	- 318 476	- 1 510 428	- 449 106
Augmentation de capital	-	4	-	3 450	-
ORA/BSA	29 796	5 849 606	5 608 490	227 200	320 000
Prime d'émission	190	377	-	76	-
Incorporation des comptes courants	-	-	-	-	-
Dettes financières	-	-	-	-	-
Trésorerie résultant des opérations de financement	29 986	5 849 987	5 608 490	230 726	320 000
Variation de trésorerie	- 756 622	5 713 747	3 437 530	- 3 664 061	- 2 675 645

20.2.2 Tableau de variation des fonds propres

Fonds propres

En euros	Capital	Primes d'émission	Report à nouveau	Résultat	Total capitaux propres	Obligations remb. en actions	Avances conditionnées	Total autres fonds propres	Total capitaux propres et autres fonds propres
Ouverture au 01/01/2003	123 463	11 745 501	- 983 808	- 2 096 594	8 788 564			-	8 788 564
Augmentation de capital					-			-	-
Avances conditionnées					-		320 000	320 000	320 000
Résultat de l'exercice				- 2 710 425	- 2 710 425			-	- 2 710 425
Affectation résultat			- 2 096 594	2 096 594	-			-	-
Solde clôture au 31/12/2003	123 463	11 745 501	- 3 080 401	- 2 710 425	6 078 139	-	320 000	320 000	6 398 139
Ouverture au 01/01/2004	123 463	11 745 501	- 3 080 401	- 2 710 425	6 078 139	-	320 000	320 000	6 398 139
Augmentation de capital	3 450	76			3 526			-	3 526
Avances conditionnées					-		227 200	227 200	227 200
Résultat de l'exercice				- 2 598 367	- 2 598 367			-	- 2 598 367
Affectation résultat			- 2 710 425	2 710 425	-			-	-
Solde clôture au 31/12/2004	126 913	11 745 577	- 5 790 826	- 2 598 367	3 483 297	-	547 200	547 200	4 030 497
Ouverture au 01/01/2005	126 913	11 745 577	- 5 790 826	- 2 598 367	3 483 297	-	547 200	547 200	4 030 497
Augmentation de capital	4	377			380			-	380
ORA					-	5 633 908		5 633 908	5 633 908
Avances conditionnées					-		215 698	215 698	215 698
Résultat de l'exercice				- 771 979	- 771 979			-	- 771 979
Affectation résultat			- 2 598 367	2 598 367	-			-	-
Solde clôture au 31/12/2005	126 917	11 745 954	- 8 389 193	- 771 979	2 711 698	5 633 908	762 898	6 396 806	9 108 504
Ouverture au 01/01/2006	126 917	11 745 954	- 8 389 194	- 771 979	2 711 698	5 633 908	762 898	6 396 806	9 108 504
Augmentation de capital		190			190	27 960		27 960	28 150
ORA							1 836	1 836	1 836
Avances conditionnées								-	- 1 733 992
Résultat de l'exercice				- 1 733 992	- 1 733 992			-	-
Affectation résultat			- 771 979	771 979	-			-	-
Solde clôture au 30/06/2006	126 917	11 746 144	- 9 161 173	- 1 733 992	977 896	5 661 868	764 734	6 426 602	7 404 498

20.2.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les tableaux de variation de flux de trésorerie et de variation des fonds propres

A la suite de la demande qui nous a été faite, et en nos qualités de commissaire aux comptes de la Société, nous avons effectué un audit des états : tableaux de trésorerie 2003, 2004, 2005, 30/06/06 et tableau des variations des fonds propres pour les mêmes dates, tels que présentés aux paragraphes 20.2.1 et 20.2.2 ci-dessus.

Ces états ont été établis sous la responsabilité de la Société. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ceux-ci.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que ces états ne comportent pas d'anomalies significatives.

Un audit consiste à examiner les éléments probants justifiant les données contenues dans ces états. Il consiste également à comparer les données inscrites dans les tableaux de trésorerie ainsi que dans le tableau de variation des fonds propres avec les données inscrites dans les comptes annuels et à apprécier la présentation d'ensemble des informations données. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-dessous.

A notre avis, les états des tableaux de trésorerie et du tableau de variation des fonds propres présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs, les données inscrites dans les comptes annuels de la Société, conformément à la norme 2-607 « Rapports particuliers d'audit ».

A Paris le 18 décembre 2006

Les commissaires aux comptes

20.2.4 Divers

(a) Règles de reconnaissance du chiffre d'affaires

Jusqu'au mois de décembre 2006, la seule source de revenus de la Société était l'exploitation des licences concédées par l'Institut Pasteur. Les produits de ces licences sont comptabilisés dans le chiffre d'affaires :

- dès lors qu'ils sont certains,
- au *prorata temporis*.

Les produits sont constitués de paiements à la signature, de paiements annuels pour la durée du contrat et de paiements au passage d'étapes techniques ou réglementaires. La plupart des contrats sont conclus jusqu'à l'expiration des brevets sur les zones géographiques pertinentes. Les paiements annuels sont en général perçus en fin d'année voire en début d'année suivante.

La Société a conclu un premier accord en 2006 ayant pour objet la vente de méganucléases à spécificité modifiée. Ce contrat fera l'objet d'une première facturation au mois de décembre 2006.

(b) Règles de reconnaissance des brevets et licences

Traitement comptable des redevances dues au titre des contrats de licences Institut Pasteur : elles sont intégralement passées en charges.

Traitement comptable des frais de dépôt de brevet engagés par la Société : les frais de dépôt sont immobilisés.

(c) Provisions risques et charges

La provision pour perte de change passée en 2003 de 23 146 euros porte sur un contrat avec la société américaine Deltagen.

La provision pour risques de litige passée en 2005 de 40 376 euros correspond à l'évaluation du conseil de la Société du risque maximum encouru par elle dans le litige prud'homal qui l'oppose à Monsieur Emmanuel Lacroix (voir paragraphe 20.7 ci-dessous).

Au 30 juin 2006, ces deux provisions étaient, respectivement, de 49 et 40 376 euros.

(d) Ventilation du chiffre d'affaires par zones géographiques

	31/12/2003	31/12/2004	31/12/2005	30/06/2006
France	244 218	306 829	211 541	151 240
Export Europe	187 500	166 888	520 747	213 800
Export hors Europe	511 179	225 664	5 172 628	167 445
total Export	698 679	392 552	5 693 374	381 245
TOTAL	942 897	699 380	5 904 915	532 485

La plupart des clients existants de la Société ont des activités biotechnologiques au sens large, il est en conséquence difficile de les placer strictement dans une catégorie ou une autre. C'est la raison pour laquelle la Société ne ventile pas son chiffre d'affaires par secteur d'activité.

La Société a, jusqu'en 2006, commercialisé des sous licences de technologies appartenant à l'Institut Pasteur, ce qui explique qu'elle n'ait pas établi de ventilation de son chiffre d'affaires par type de produit.

(e) Autres engagements

La Société n'a pas d'autre engagement que ceux la liant dans le cadre de son activité courante d'exploitation.

(f) Litige avec l'Institut Pasteur

Voir paragraphe 20.7 ci-dessous. Le montant de 2 millions d'euros, mis sous séquestre, est inclus au bilan en date du 30 juin 2006 dans le poste « trésorerie ».

(g) Informations sur les bons de souscription d'actions et bons de souscription parts créateurs d'entreprise

Voir paragraphes 21.1.4.2.2 et 21.1.4.2.3 ci-dessous.

(h) Rémunérations et engagements des organes de direction/administration

Voir paragraphes 15.1 ci-dessus.

20.3 Informations financières historiques annuelles

20.3.1 Comptes au 31 décembre 2005

(a) Bilan

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 31.12.2005	Net au 31.12.2004
ACTIF IMMOBILISE				
Immobil. incorporelles				
Concessions, brevets, licences, logiciels	499 674	210 155	289 519	220 687
Immobil. corporelles				
Inst.techn.mat.et out.indust.	2 299 387	737 043	1 562 345	1 585 902
Autres immobilisations corp.	243 004	150 589	92 415	100 770
Immob. corporelles en cours	25 150		25 150	
Immobil. financières				
Autres immobilisations financières	68 250		68 250	
Total	3 135 465	1 097 787	2 037 679	1 907 359
ACTIF CIRCULANT				
Stocks				
Matière premières et autres approvision.	117 909		117 909	93 635
Avances et acomptes versés sur commande	1 640		1 640	1 640
Créances				
Clients et comptes rattachés	1 372 754		1 372 754	387 644
Autres créances	2 079 809		2 079 809	1 401 435
Divers				
Disponibilités	7 650 102		7 650 102	1 936 355
Charges constatées d'avance	91 340		91 340	35 196
Total	11 313 554		11 313 554	3 855 905
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Ecart de conversion actif	49		49	
TOTAL ACTIF	14 449 068	1 097 787	13 351 282	5 763 264

BILAN PASSIF

	Net au 31.12.2005	Net au 31.12.2004
CAPITAUX PROPRES		
Capital social souscrit, appelé, versé	126 917	126 913
Prime d'émission	11 745 954	11 745 577
Report à nouveau	-8 389 194	-5 790 826
Résultat de l'exercice	-771 979	-2 598 367
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Total	2 711 698	3 483 297
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs	5 633 908	
Autres fonds propres	762 898	547 200
Total	6 396 806	547 200
PROV./ RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	40 425	
Provisions pour charges		3 300
Total	40 425	3 300
DETTES		
Découvert, concours bancaires		
Emprunts et dettes financières	595	1 301
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 405 503	960 060
Dettes fiscales et sociales	599 140	408 999
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	41 591	354 104
Produits constatés d'avance	155 521	4 970
Total	4 202 350	1 729 434
COMPTES DE REGULARISATION		
Ecart de conversion passif	1	34
TOTAL PASSIF	13 351 282	5 673 264
Dettes à moins d'un an	4 202 350	1 729 434

(b) Compte de résultat

	du 01.01.2005 au 31.12.2005	du 01.01.2004 au 31.12.2004
PRODUITS		
Production vendue (services) France	211 541	306 829
Production vendue (services) Export	5 693 374	392 552
Total	5 904 915	699 380
Subventions d'exploitation	242 828	209 031
Repris.sur provis.et tranfert de charges	3 300	169 390
Autres produits	17	259
Total	6 151 060	1 078 060
CHARGES		
Achats matières prem.et autr.approv.	582 654	533 275
Variation de stocks (approvisionnements)	-24 274	-70 132
Autres achats et charges ext.	1 673 204	1 158 835
Impôts, taxes et vers. Assimi.	103 512	30 742
Salaires et traitements	1 695 739	1 444 034
Charges sociales	422 551	443 267
Dotations aux amortissements	394 862	344 026
Dotations aux prov. p/créances douteuses		
Dotations aux provisions pour risq. et charg.	40 376	2 175
Autres charges	2 508 327	401 578
Total	7 396 952	4 287 800
RESULTAT D'EXPLOITATION	-1 245 891	-3 209 740
Produits financiers	59 956	98 039
Charges financières	38 953	2 600
Résultat financier	21 003	95 438
RESULTAT COURANT	-1 224 888	-3 114 302
Produits exceptionnels	1 095	
Charges exeptionnelles	1 059	17 062
Résultat exceptionnel	36	-17 062
Impôts sur les bénéfices		
Impôts dûs en France	1 125	
Crédit d'impôt recherche	-453 998	-532 996
Total	-452 873	-532 996
RESULTAT DE L'EXERCICE	-771 979	-2 598 367

(c) Annexes

Au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31 décembre 2005 dont le total est de 13 351 280,55 euros et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : - 771 979,01 euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2005.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été établis le 15 mars 2006

Faits caractéristiques de l'exercice : néant

Evènements significatifs postérieurs à compter de la clôture : néant

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,
- et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Immobilisations incorporelles

Il a été décidé de ne pas activer les frais de protection juridique de brevet et les premiers dépôts de marque. Les autres dépenses liées à la recherche et au développement sont comptabilisées en charges.

Les amortissements sont calculés selon les durées suivantes :

- logiciels 1 an
- brevets 20 ans

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (Prix d'achat et frais accessoires).

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

Afin de se conformer aux nouvelles règles comptables relatives aux actifs (Règlement CRC 2002-10), la Société a analysé ses immobilisations selon la méthode prospective et ainsi a redéfini certaines durées d'amortissement en fonction de la durée d'usage prévisible. Des ajustements ont par conséquent été constatés.

- Matériel de laboratoire 3 et 15 ans
- Matériel de bureau 5 ans
- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 10 ans

Participation, autres titres immobilisés, valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode « premier entré, premier sorti ».

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Changement de méthodes

Aucun changement n'est intervenu par rapport au précédent exercice.

Crédit d'impôt recherche

La Société, compte tenu de son activité, bénéficie du crédit d'impôt recherche. Celui-ci est comptabilisé dans les comptes et représente pour l'exercice clos la somme de 453 998 euros.

Engagements retraites

Compte tenu du fait que la Société a été créée récemment et que la moyenne d'âge du personnel est très faible, les engagements en matière de retraite des salariés n'ont pas été calculés, car ils représentent un montant non significatif.

Droit Individuel à la formation

L'engagement de la Société relatif au droit Individuel à la formation s'élève au 31 décembre 2005 à 932 heures.

Immobilisations

Cadre A	Valeur Brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles			
Frais d'établissement, de recherche et développement			
Autres postes d'immobilisations incorporelles			
Total I			
Total II	393 975		105 699
Immobilisations Corporelles			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Installations générales, agencements et aménagements des constructions			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	2 017 985		293 246
Installations générales, agencements et aménagements divers			5 837
Matériel de transport			
Matériel de bureau et informatique, mobilier	238 142		29 064
Emballages récupérables divers			
Immobilisations Corporelles en cours			25 150
Avances et acomptes			
Total III	2 256 127		353 297
Immobilisations Financières			
Participations évaluées par mise en équivalence			
Autres participations			
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières			68 250
Total IV			68 250
Total Général (I+II+III+IV)	2 650 102		527 246

Cadre B	Diminutions		Valeur Brute Fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'Origine
	Par virement	Par Cession		

Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)				
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)			499 674	
Immobilisations Corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		11 844	2 299 387	
Installations générales, agencements et aménagements divers			5 837	
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier		30 039	237 167	
Emballages récupérables divers				
Immobilisations Corporelles en cours			25 150	
Avances et acomptes				
Total III		41 882	2 567 541	
Immobilisations Financières				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières			68 250	
Total IV			68 250	
Total Général (I+II+III+IV)		41 882	3 135 466	

Amortissements

Cadre A Situation et Mouvements de l'Exercice					
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties / Reprises	Valeur en fin d'exercice	
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles					
Total I					
Total II	173 288	36 867			210 155
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	432 082	314 753	9 793		737 043
Installations générales, agencements et aménagements divers		454			454
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier	137 372	42 789	30 025		150 135
Emballages récupérables divers					
Total III	569 454	357 996	39 817		887 632
Total Général (I+II+III)	742 742	394 862	39 817		1 097 787

Cadre B			Ventilations des Dotations aux amortissements de l'Exercice	Cadre C Prov. Amort. Dérogatoires	
Immobilisations Amortissables	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)					
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)	36 867				
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	314 753				
Installations générales, agencements et aménagements divers	454				
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier	42 789				
Emballages récupérables divers					
Total III	357 996				
Total Général (I+II+III)	394 862				

Cadre D		Mouvements des Charges à Répartir sur plusieurs exercices	Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices						
Primes et remboursements des obligations						

Provisions inscrites au Bilan

	Montant au début de l'exercice	Augmentations : Dotations exercice	Diminutions : reprises exercice	Montant à la fin de l'Exercice
Provisions réglementées				
Provisions pour reconstituer gisements miniers et pétroliers				
Provisions pour investissement				
Provisions pour hausse des prix				
Amortissements dérogatoires				
Dont majorations exceptionnelles de 30%				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger av. 01/01/92				
Provisions fiscales pour implantation à l'étranger ap. 01/01/92				
Provisions pour prêts d'installation				
Autres provisions réglementées				
Total I				
Provisions pour risques et charges				
Provisions pour litiges		40 376		40 376
Provisions pour garanties données aux clients				
Provisions pour pertes sur marchés à terme				
Provisions pour amendes et pénalités				
Provisions pour pertes de change		49		49
Provisions pour pensions et obligations similaires				
Provisions pour impôts	3 300		3 300	
Provisions pour renouvellement des immobilisations				
Provisions pour grosses réparations				
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés payés				
Autres provisions pour risques et charges				
Total II	3 300	40 425	3 300	40 425
Provisions pour dépréciations				
Sur Immobilisations incorporelles				
sur immobilisations corporelles				
sur titres de participation				
sur autres immobilisations financières				
sur stocks et en-cours				
sur comptes clients				
autres provisions pour dépréciations				
Total III				
Total Général (I+II+III)	3 300	40 425	3 300	40 425
<div><div></div><div>- d'exploitation40 376</div><div>- financières49</div><div>- exceptionnelles</div></div>				
Dont dotations et reprises :				
Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art.39-1-5 du CGI)				

Etats des Créances et des Dettes

Cadre A ETAT DES CREANCES	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'un an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	68 250		68 250
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	1 372 754	1 372 754	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	1 000	1 000	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Impôts sur les bénéfices	1 199 418	1 199 418	
Taxe sur la valeur ajoutée	674 285	674 285	
Autres impôts taxes et versements assimilés			
Divers	200 523	200 523	
Groupe et associés (2)			
Débiteurs divers	4 583	4 583	
Charges constatées d'avance	91 340	91 340	
Total	3 612 152	3 543 902	68 250

(1) Dont prêts accordés en cours d'exercice
(1) Dont remboursements obtenus au cours d'exercice
(2) Prêts et avances consenties aux associés

Cadre B ETAT DES DETTES	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès d'établissement de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine				
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)				
Fournisseurs et comptes rattachés	3 405 503	3 405 503		
Personnel et comptes rattachés	348 283	348 283		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	215 386	215 386		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	35 471	35 471		
Obligations cautionnées				
Autres impôts taxes et versements assimilés				
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	41 591	41 591		
Groupe et associés (2)	595	595		
Autres dettes				
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	155 521	155 521		
Total	4 202 350	4 202 350		

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice
(2) Emprunt, dettes contractées auprès des associés

Variation détaillée des stocks et en-cours

		A la fin de l'exercice	Au début de l'exercice	Variation des stocks	
				Augmentation	Diminution
Marchandises					
Marchandises revendues en l'état					
Aprovisionnements					
Matières premières					
Autres approvisionnements		117 909	93 635	24 274	
Total I		117 909	93 635	24 274	
Production					
Produits intermédiaires					
Produits finis					
Produits résiduels					
Autres					
Total II					
Production en cours					
Produits					
Travaux					
Etudes					
Prestations de services					
Autres					
Total III					
Production stockée (ou déstockage de production)		II + III			

Détail des charges à payer

	31/12/2005	31/12/2004
Emprunts et dettes financières divers		
16887002 INT. COURUS DET. SOPRAN	698	
16887101 INT. COURUS DET. ORA	33 909	
16888000 INT. COUR./AUTRES EMPRUNTS		706
Total	34 606	706
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
40800000 FOURNISSEURS - FACT. NON PARVENUES	3 106 179	661 159
Total	3 106 179	661 159
Dettes fiscales et sociales		
42820000 DETTES PROV. P/CONGES A PAYER	88 950	88 150
42830000 DETTES PROV. P/PRIMES DIVERSES	257 900	92 324
43820000 CHARGES SUR CONGES PAYES	20 240	12 070
43830000 CHARGES SOCIALES S/PRIMES A PAYER	65 985	22 271
43863300 ORG. AUTR. CHARG. A PAYER : FORM. CONT.	9 826	
43863330 ORG. AUTR. CAP : FC		7 467
43863340 AUT. CH. A PAYER : AIDE CONSR	3 421	1 766
43863350 ORG. AUTR. CAP : TA	9 426	7 547
43863710 ORG. CAP ORGANIC	7 863	
43863782 AUT. CH. A PAYER : INS. PERS. HA	2 409	2 283
44860000 ETAT - Autres charges à payer		439
Total	466 020	234 317
TOTAL GENERAL	3 606 805	896 181

Détail des produits à recevoir

	31/12/2005	31/12/2004
Créances clients et comptes rattachés		
41800000 CLIENTS - FACTURES A ETABLIR	245 030	144 051
Total	245 030	144 051
Autres créances		
40980000 R.R.R. à obtenir, AVOIRS	4 583	6 708
43873100 PROD. A RECEVOIR : SEC. SOC.		993
Total	4 583	7 701
Disponibilités		
51880000 INTERETS COURUS A RECEVOIR	5 458	1 025
Total	5 458	1 025
TOTAL GENERAL	255 071	152 777

Détail des produits constatés d'avance

	31/12/2005	31/12/2004
48705100 PROD. CONST. AVANCE : MERCK	5 000	4 970
48715000 PROD. CONST. AVANCE : CE NETSENSOR	150 521	
TOTAL GENERAL	155 521	4 970

Détail des charges constatées d'avance

	31/12/2005	31/12/2004
48600000 CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	33 211	8 620
48613501 CH. CONS. AV : BNP PARIBAS LEASE	1 274	1 459
48613502 CH. CONS. AV : FRANFINANCE	12 470	12 470
48660405 CH. CONS. AV : INRA		7 888
48661561 CH. CONS. AV : MAINTEN. MAT	44 385	4 759
TOTAL GENERAL	91 340	35 196

Résultats et autres éléments caractéristiques de la Société au cours des cinq derniers exercices

(Décret n°67-236 du 23-03-1967)

	31/12/2001	31/12/2002	31/12/2003	31/12/2004	31/12/2005
Capital en fin d'exercice					
Capital social		123 463	123 463	126 913	126 917
Nombre d'actions ordinaires					
Nombre d'actions à dividende prioritaire					
Nbre maximum d'actions à créer : - par conversion d'obligations - par droit de souscription					
Opérations et résultat					
Chiffre d'affaires (H.T.)		651 621	942 897	699 380	5 904 915
Résultat av. impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions		- 2 104 477	- 2 541 220	- 2 977 699	- 792 865
Impôts sur les bénéfices		- 157 398	- 212 424	- 532 996	- 452 873
Participation des salariés					
Résultat ap. impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions		- 2 096 594	- 2 710 425	- 2 598 367	- 771 979
Résultat distribué					
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation, avant dotations aux amortissements et provisions					
Résultat après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions					
Dividende attribué					
Personnel					
Effectif moyen des salariés		37	34	33	34
Montant de la masse salariale		1 502 563	1 617 886	1 511 408	1 695 739
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc.)					

20.3.2 Comptes au 31 décembre 2004

(a) Bilan

Comptes sociaux au 31 décembre 2004

Bilan au 31 décembre 2004

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 31.12.2004	Net au 31.12.2003
ACTIF IMMOBILISE				
Immobil. Incorporelles				
Concessions, brevets, licences, logiciels	393 975	173 288	220 687	148 553
Immobil. Corporelles				
Inst.techn.mat.et out.indust.	2 017 985	432 082	1 585 902	561 370
Autres immobilisations corp.	238 142	137 372	100 770	29 137
Immob. corporelles en cours				
Immobil. financières				
Autres immobilisations financières				
Total	2 650 102	742 742	1 907 360	739 060
ACTIF CIRCULANT				
Stocks				
Matière premières et autres approvision.	93 635		93 635	23 503
Avances et acomptes versés sur commande	1 640		1 640	1 640
Créances				
Clients et comptes rattachés	387 644		387 644	501 333
Autres créances	1 401 435		1 401 435	728 115
Divers				
Disponibilités	1 936 355		1 936 355	5 600 416
Charges constatées d'avance	35 196		35 196	36 699
Total	3 855 905		3 855 905	6 891 706
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges à répartir sur plusieurs exercices				1 898
Ecart de conversion actif				23 146
TOTAL ACTIF	6 506 007	742 742	5 763 265	7 655 811

Comptes sociaux au 31 décembre 2004

Bilan au 31 décembre 2004

BILAN PASSIF

	Net au 31.12.2004	Net au 31.12.2003
CAPITAUX PROPRES		
Capital social souscrit, appelé, versé	126 913	123 463
Prime d'émission	11 745 577	11 745 501
Report à nouveau	-5 790 826	-3 080 402
Résultat de l'exercice	-2 598 367	-2 710 425
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Total	3 483 297	6 078 139
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs		
Autres fonds propres	547 200	320 000
Total	547 200	320 000
PROV./ RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques		23 146
Provisions pour charges	3 300	1 125
Total	3 300	24 271
DETTES		
Découvert, concours bancaires		
Emprunts et dettes financières	1 301	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	960 060	677 823
Dettes fiscales et sociales	408 999	525 648
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	354 104	22 012
Produits constatés d'avance	4 970	5 000
Total	1 729 434	1 231 078
COMPTES DE REGULARISATION		
Ecart de conversion passif	34	2 323
TOTAL PASSIF	5 763 265	7 655 811
 Dettes à moins d'un an	 1 729 434	 1 231 078

(b) Compte de résultat

Comptes de résultat au 31 décembre 2004

	du 01.01.2004 au 31.12.2004	du 01.01.2003 au 31.12.2003
PRODUITS		
Production vendue (services) France	306 829	244 218
Production vendue (services) Export	392 552	698 679
Total	699 380	942 897
Subventions d'exploitation	209 031	27 515
Repris.sur provis.et tranfert de charges	169 390	
Autres produits	259	15
Total	1 078 060	970 427
CHARGES		
Achats matières prem.et autr.approv.	533 275	351 560
Variation de stocks (approvisionnements)	-70 132	40 180
Autres achats et charges ext.	1 158 835	559 102
Impôts, taxes et vers. Assimi.	30 742	26 494
Salaires et traitements	1 444 034	1 617 886
Charges sociales	443 267	718 428
Dotations aux amortissements	344 026	187 967
Dotations aux prov. Sur actif circulant		169 390
Dotations aux provisions pour risq. et charg.	2 175	1 125
Autres charges	401 578	358 515
Total	4 287 800	4 030 649
RESULTAT D'EXPLOITATION	-3 209 740	-3 060 222
Produits financiers	98 039	162 069
Charges financières	2 600	24 696
Résultat financier	95 438	137 373
RESULTAT COURANT	-3 114 302	-2 922 849
Produits exceptionnels		
Charges exeptionnelles	17 062	
Résultat exceptionnel	-17 062	0
Impôts sur les bénéfices		
Impôts dûs en France		
Crédit d'impôt recherche	-532 996	-212 424
Total	-532 996	-212 424
RESULTAT DE L'EXERCICE	-2 598 367	-2 710 425

(c) Annexes

Au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31 décembre 2004 dont le total est de 5 763 264,59 euros et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : -2 598 367,42 euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2004.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été établis le 11 mars 2005.

Faits caractéristiques de l'exercice : néant

Evènements significatifs postérieurs à compter de la clôture : néant

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,
- et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Immobilisations incorporelles

Il a été décidé de n'activer les frais de protection juridique de brevet et les premiers dépôts de marque. Les autres dépenses liées à la recherche et au développement sont comptabilisées en charges.

Les amortissements sont calculés selon les durées suivantes :

- logiciels 1 an
- brevets 20 ans

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Matériel de laboratoire 3 et 5 ans
- Matériel de bureau 5 ans

- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 10 ans

Participation, autres titres immobilisés, valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode « premier entré, premier sorti ».

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Changement de méthodes

Aucun changement n'est intervenu par rapport au précédent exercice.

Crédit d'impôt recherche

La Société, compte tenu de son activité, bénéficie du crédit d'impôt recherche. Celui-ci est comptabilisé dans les comptes et représente pour l'exercice clos 509 514 euros.

Engagements retraites

Compte tenu du fait que la Société a été créée récemment et que la moyenne d'âge du personnel est très faible, les engagements en matière de retraite des salariés n'ont pas été calculés, car ils représentent un montant non significatif

Immobilisations

Cadre A	Valeur Brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles			
Frais d'établissement, de recherche et développement			
Autres postes d'immobilisations incorporelles			
Total I			
Total II	244 286		149 690
Immobilisations corporelles			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Installations générales, agencements et aménagements des constructions			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	764 536		1 253 449
Matériel de transport			
Matériel de bureau et informatique, mobilier	130 854		107 288
Emballages récupérables divers			
Immobilisations corporelles en cours			
Avances et acomptes			
Total III	895 389		1 360 738
Immobilisations financières			
Participations évaluées par mise en équivalence			
Autres participations			
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières			
Total IV			
Total Général (I+II+III+IV)	1 139 675		1 510 427

Cadre B	Diminutions		Valeur Brute Fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'Origine
	Par virement	Par Cession		
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)				
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)			393 975	
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			2 017 985	
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier			238 142	
Emballages récupérables divers				
Immobilisations corporelles en cours				
Avances et acomptes				
Total III			2 256 127	
Immobilisations financières				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières				
Total IV				
Total Général (I+II+III+IV)			2 650 102	

Amortissements

Cadre A Situation et Mouvements de l'Exercice					
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties / Reprises	Valeur en fin d'exercice	
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles					
Total I					
Total II	95 732	77 556			173 288
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	203 165	228 917			432 082
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier	101 717	35 655			137 372
Emballages récupérables divers					
Immobilisations corporelles en cours					
Avances et acomptes					
Total III	304 882	264 572			569 454
Total Général (I+II+III)	400 615	342 128			742 742

Cadre B			Ventilations des Dotations aux amortissements de l'Exercice		Cadre C Prov. Amort. Dérogatoires
Immobilisations Amortissables	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)					
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)	77 556				
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	228 917				
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier					
Emballages récupérables divers	35 655				
Immobilisations corporelles en cours					
Avances et acomptes					
Total III	264 572				
Total Général (I+II+III)	342 128				

Cadre D		Mouvements des Charges à Répartir sur plusieurs exercices	Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices			1 898		1 898	
Primes et remboursements des obligations						

Montant au début de l'exercice	Augmentations : Dotations exercice	Diminutions : reprises exercice	Montant à la fin de l'Exercice
--------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

	- d'exploitation	2 175	169 390
	- financières		23 146
Dont dotations et reprises :	- exceptionnelles		

Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art.39-1-5 du CGI)	
--	--

Etats des Créances et des Dettes

Cadre A ETAT DES CREANCES	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'un an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières			
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	387 644	387 644	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	1 000	1 000	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 422	1 422	
Impôts sur les bénéfices	748 720	748 720	
Taxe sur la valeur ajoutée	402 204	402 204	
Autres impôts taxes et versements assimilés			
Divers	237 337	237 337	
Groupe et associés (2)			
Débiteurs divers	10 751	10 751	
Charges constatées d'avance	35 196	35 196	
Total	1 824 275	1 824 275	

(1) Dont prêts accordés en cours d'exercice
(1) Dont remboursements obtenus au cours d'exercice
(2) Prêts et avances consenties aux associés

Cadre B ETAT DES DETTES	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès d'établissement de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine				
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	706	706		
Fournisseurs et comptes rattachés	960 060	960 060		
Personnel et comptes rattachés	181 886	181 886		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	153 654	153 654		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	73 020	73 020		
Obligations cautionnées				
Autres impôts taxes et versements assimilés	439	439		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	354 104	354 104		
Groupe et associés (2)	595	595		
Autres dettes				
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	4 970	4 970		
Total	1 729 434	1 729 434		

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice
(2) Emprunt, dettes contractées auprès des associés

20.3.3 Comptes au 31 décembre 2003

(a) Bilan

Comptes sociaux au 31 décembre 2003

Bilan au 31 décembre 2003

BILAN ACTIF

	Brut	Amortiss. & provisions	Net au 31.12.2003	Net au 31.12.2002
ACTIF IMMOBILISE				
Immobil. incorporelles				
Concessions, brevets, licences, logiciels	244 285	95 733	148 553	120 916
Immobil. corporelles				
Inst.techn.mat.et out.indust.	764 535	203 165	561 370	293 397
Autres immobilisations corp.	130 855	101 717	29 137	59 875
Immob. corporelles en cours				
Immobil. financières				
Autres immobilisations financières				
Total	1 139 675	400 615	739 060	474 188
ACTIF CIRCULANT				
Stocks				
Matière premières et autres approvision.	23 502		23 503	63 683
Avances et acomptes versés sur commande				
	1 640		1 640	1 064
Créances				
Clients et comptes rattachés	670 722	169 390	501 333	148 674
Autres créances	728 115		728 115	1 087 420
Divers				
Disponibilités	5 600 416		5 600 416	8 276 060
Charges constatées d'avance	36 699		36 699	30 451
Total	7 061 096	169 390	6 891 706	9 607 353
COMPTES DE REGULARISATION				
Charges à répartir sur plusieurs exercices	1 898		1 899	5 632
Ecart de conversion actif	23 146		23 146	1
TOTAL ACTIF	8 225 815	570 005	7 655 811	10 087 174

Comptes sociaux au 31 décembre 2003

Bilan au 31 décembre 2003

BILAN PASSIF

	Net au 31.12.2003	Net au 31.12.2002
CAPITAUX PROPRES		
Capital social souscrit, appelé, versé	123 463	123 463
Prime d'émission	11 745 501	11 745 501
Report à nouveau	-3 080 402	-983 808
Résultat de l'exercice	-2 710 425	-2 096 594
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
Total	6 078 137	8 788 563
AUTRES FONDS PROPRES		
Produits des émissions de titres participatifs		
Autres fonds propres	320 000	
Total	320 000	0
PROV./ RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	23 146	
Provisions pour charges	1 125	
Total	24 271	0
DETTES		
Découvert, concours bancaires		
Emprunts et dettes financières	595	595
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	677 823	720 943
Dettes fiscales et sociales	525 648	491 936
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	22 012	65 136
Produits constatés d'avance	5 000	20 000
Total	1 231 078	1 298 610
COMPTES DE REGULARISATION		
Ecart de conversion passif	2 323	1
TOTAL PASSIF	7 655 811	10 087 174
Dettes à moins d'un an	1 231 078	1 298 610

(b) Compte de résultat

Comptes de résultat au 31 décembre 2003

	du 01.01.2003 au 31.12.2003	du 01.01.2002 au 31.12.2002
PRODUITS		
Production vendue (services) France	244 218	115 089
Production vendue (services) Export	698 679	536 532
Total	942 897	651 621
Subventions d'exploitation	27 515	361 760
Repris.sur provis.et tranfert de charges		3 570
Autres produits	15	132
Total	970 427	1 017 083
CHARGES		
Achats matières prem.et autr.approv.	351 560	233 684
Variation de stocks (approvisionnements)	40 180	-52 527
Autres achats et charges ext.	559 102	619 734
Impôts, taxes et vers. Assimi.	26 494	10 842
Salaires et traitements	1 617 886	1 503 490
Charges sociales	718 428	654 212
Dotations aux amortissements	187 967	149 515
Dotations aux prov. Sur actif circulant	169 390	
Dotations aux provisions pour risq. et charg.	1 125	
Autres charges	358 515	317 339
Total	4 030 649	3 436 289
RESULTAT D'EXPLOITATION	-3 060 222	-2 419 206
Produits financiers	162 069	168 600
Charges financières	24 696	3 386
Résultat financier	137 373	165 214
RESULTAT COURANT	-2 922 849	-2 253 992
Produits exceptionnels		
Charges exceptionnelles		
Résultat exceptionnel	0	0
Impôts sur les bénéfices		
Impôts dûs en France		
Crédit d'impôt recherche	-212 424	-157 398
Total	-212 424	-157 398
RESULTAT DE L'EXERCICE	-2 710 425	-2 096 594

(c) Annexes

Au bilan avant répartition de l'exercice clos le 31 décembre 2003 dont le total est de 7 655 810,84 euros

et au compte de résultat de l'exercice, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : -2 710 424,60 euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2003.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Ces comptes annuels ont été établis le 25 février 2004

Faits caractéristiques de l'exercice : néant

Evènements significatifs postérieurs à compter de la clôture : néant

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de bases :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Immobilisations incorporelles

Il a été décidé de n'activer les frais de protection juridique de brevet et les premiers dépôts de marque. Les autres dépenses liées à la recherche et au développement sont comptabilisées en charges.

Les amortissements sont calculés selon les durées suivantes :

- logiciels 1 an
- brevets 20 ans

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue.

- Matériel de laboratoire 3 et 5 ans

- Matériel de bureau 5 ans
- Matériel informatique 3 ans
- Mobilier de bureau 10 ans

Participation, autres titres immobilisés, valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode « premier entré, premier sorti ».

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaletur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contrevaletur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en « écart de conversion ».

Changement de méthodes

Aucun changement n'est intervenu par rapport au précédent exercice.

Immobilisations

Cadre A		Valeur Brute début d'exercice	Augmentations	
			Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement, de recherche et développement	Total I			
Autres postes d'immobilisations incorporelles	Total II	176 367		67 919
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements et aménagements des constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		389 264		375 272
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier		123 746		7 108
Emballages récupérables divers				
Immobilisations corporelles en cours				
Avances et acomptes				
	Total III	513 009		382 380
Immobilisations financières				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières				
	Total IV			
Total Général (I+II+III+IV)		689 376		450 298

Cadre B		Diminutions		Valeur Brute Fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'Origine
		Par virement	Par Cession		
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)					
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)				244 286	
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels				764 536	
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier				130 854	
Emballages récupérables divers					
Immobilisations corporelles en cours					
Avances et acomptes					
	Total III			895 389	
Immobilisations financières					
Participations évaluées par mise en équivalence					
Autres participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts et autres immobilisations financières					
	Total IV				
Total Général (I+II+III+IV)				1 139 675	

Amortissements

Cadre A Situation et Mouvements de l'Exercice					
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties / Reprises	Valeur en fin d'exercice	
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement					
Total I					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	55 451	40 281			95 732
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	95 867	107 298			203 165
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier	63 870	37 847			101 717
Emballages récupérables divers					
Immobilisations corporelles en cours					
Avances et acomptes					
Total III	159 737	145 145			304 882
Total Général (I+II+III)	215 188	185 426			400 615

Cadre B Ventilations des Dotations aux amortissements de l'Exercices				Cadre C Prov. Amort. Dérogatoires	
Immobilisations Amortissables	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement, de recherche et développement (I)					
Autres postes d'immobilisations incorporelles (II)	40 281				
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions sur sol propre					
Constructions sur sol d'autrui					
Installations générales, agencements et aménagements des constructions					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	107 298				
Matériel de transport					
Matériel de bureau et informatique, mobilier					
Emballages récupérables divers					
Immobilisations corporelles en cours	37 847				
Avances et acomptes					
Total III	145 145				
Total Général (I+II+III)	185 426				

Cadre D Mouvements des Charges à Répartir sur plusieurs exercices		Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices		5 632	-1 193	2 541	1 898
Primes et remboursements des obligations					

Produits à Recevoir

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	12/31/2003	12/31/2002
Emprunts et dettes financières divers		
Créances rattachées à des participations		
Autres titres immobilisés		
Prêts		
Autres immobilisations financières		
Créances clients et comptes rattachés	24 971	45 449
Autres créances	761	60
Valeurs mobilières de placement		
Disponibilités	8 745	12 800
TOTAL	34 476	58 309

Détail des Produits à Recevoir

	12/31/2003	12/31/2002
Créances clients et comptes rattachés		
41800000 CLIENTS - FACTURES A ETABLIR	24 971	45 449
Total	24 971	45 449
Autres créances		
40980000 R.R.R. à obtenir, AVOIRS	761	60
Total	761	60
Disponibilités		
51880000 INTERETS COURUS A RECEVOIR	8 745	12 800
Total	8 745	12 800
TOTAL	34 476	58 309

Charges à payer

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	12/31/2003	12/31/2002
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	502 594	544 552
Dettes fiscales et sociales	354 282	238 225
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes		
TOTAL	856 876	782 777

Détail des charges à payer

	12/31/2003	12/31/2002
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
40800000 FOURNISSEURS - FACT. NON PARVENUES	502 594	544 552
Total	502 594	544 552
Dettes fiscales et sociales		
42820000 DETTES PROV. P/CONGES A PAYER	80 770	70 400
42830000 DETTES PROV. P/PRIMES DIVERSES	160 415	89 762
43820000 CHARGES SUR CONGES PAYES	33 930	29 570
43830000 CHARGES SOCIALES S/PRIMES A PAYER	67 374	37 700
43863330 ORG. AUTR. CAP : FC	3 865	3 452
43863350 ORG. AUTR. CAP : TA	7 489	6 902
44860000 ETAT - Autres charges a payer	439	439
Total	354 282	238 225
TOTAL	856 876	782 777

Produits et charges constatés d'avance

Produits constatés d'avance	12/31/2003	12/31/2002
Produits d'exploitation	5 000	20 000
Produits financiers		
Produits exceptionnels		
TOTAL	5 000	20 000

Charges constatées d'avance	12/31/2003	12/31/2002
Charges d'exploitation	36 699	30 452
Charges financières		
Charges exceptionnelles		
TOTAL	36 699	30 452

Détail des produits constatés d'avance

	12/31/2003	12/31/2002
48700000 PRODUITS CONSTATES D'AVANCE		20 000
48705100 PROD. CONST. AVANCE : MERCK	5 000	
TOTAL GENERAL	5 000	20 000

Détail des charges constatées d'avance

	12/31/2003	12/31/2002
48600000 CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	36 699	30 452
TOTAL GENERAL	36 699	30 452

Charges à répartir sur plusieurs exercices

Nature des charges à répartir sur plusieurs exercices	Montant net	Durée d'amortissement restant à courir
Charges différées		
Frais d'acquisition des immobilisations	1 898	
Frais d'émission des emprunts		
Charges à établir		
TOTAL	1 898	

Détail des charges à répartir sur plusieurs exercices

	31/12/2003	31/12/2002
48120000 FRAIS D'ACQUISITION DES IMMOBILISA.	1 898	5 632
TOTAL	1 898	5 632

20.4 Vérification des informations financières historiques semestrielles

Mesdames, Messieurs,

A la suite de la mission qui nous a été confiée dans le cadre du projet d'introduction en bourse de votre Société, nous avons effectué un examen limité des comptes de la Société relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2006, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Nous avons effectué cette mission d'examen limité selon les normes de la profession ; ces normes requièrent la mise en oeuvre de diligences limitées conduisant à une assurance, moins élevée que celle résultant d'un audit, que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un examen de cette nature ne comprend pas tous les contrôles propres à un audit, mais se limite à mettre en oeuvre des procédures analytiques et à obtenir des dirigeants et de toute personne compétente les informations que nous avons estimées nécessaires. Il ne permet donc pas d'obtenir l'assurance d'avoir identifié tous les points significatifs qui auraient pu l'être dans le cadre d'un audit et, de ce fait, nous n'exprimons pas une opinion d'audit.

Nous attirons votre attention sur les points suivants :

- des comptes semestriels ont été établis pour la première fois au 30 juin 2006 pour le projet d'introduction en bourse de votre Société. Certains actifs (stocks de fournitures et consommables, par exemple) et certaines provisions (conгés payés, par exemple) ont été déterminés de façon moins précise que lors d'un arrêté annuel ;
- des négociations sont en cours entre votre Société et l'Institut Pasteur sur l'interprétation d'une clause des contrats signés relative à la mise à disposition du savoir faire de l'Institut. Vous estimez que ces négociations conduiront à un dénouement rapide et favorable pour votre Société.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la régularité et la sincérité des comptes semestriels et l'image fidèle qu'ils donnent du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de la Société.

Nous n'avons pas d'autre observation à formuler sur les comptes du premier semestre 2006.

18 décembre 2006

Les commissaires aux comptes

JMH Conseil – Jean-Michel Helenne

Mazars & Guérard – Guy Isimat-Mirin

20.5 Vérification des informations financières historiques annuelles

- (a) Rapports du commissaire aux comptes relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2005

1. *Rapport général du commissaire aux comptes*

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale de constitution, nous avons l'honneur de vous présenter notre rapport sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I - Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

II – justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants, qui contribuent à l'opinion exprimée ci-dessus portant sur les comptes pris dans leur ensemble.

L'application du nouveau règlement relatif aux actifs immobilisés a été mise en place conformément à la norme CRC 2002-10 et 2004-06, sous réserve de spécificité propre à l'entreprise.

Les autres règles et méthodes comptables sont restées pérennes.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Société, nous avons vérifié le caractère approprié de ces méthodes précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

III - Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et sur la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et sur les comptes annuels.

Paris, le 11 mai 2006

Le commissaire aux comptes

Jean Michel Helenne
Mandataire social

2. Rapport spécial du commissaire aux comptes

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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

En application des articles L. 225-38 et 225-42 du code du commerce, nous avons été avisés durant cet exercice soit des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration, soit de conventions non préalablement autorisées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui m'ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 92 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

I - Anciennes conventions ayant poursuivi leurs effets :

Institut Pasteur

Administrateur concerné :

Monsieur Ch. Policard

Convention de détachement :

Bénéficiaire : Monsieur André Chouluka : celui-ci étant affecté aux travaux sur la Technologie du Génome. Cette convention poursuit ses effets jusqu'à son expiration au 18 juin 2006.

Administrateur concerné :

Monsieur Bitsch

Convention de consultant :

Contrat de consultant entre la Société et Monsieur Bitsch jusqu'au 28 février 2005

Société « Unicorn Bio Tutors »

Administrateur concerné :

Monsieur R. Kazandjian

Convention de prestations de services :

Contrat de prestations de services jusqu'au 15 juin 2005.

II - Nouvelles conventions autorisées :

Néant

III - Conventions non autorisées :

I – Société Unicorn Bio-Tutors

Administrateur concerné :

Monsieur R. Kazandjian

Contrat de prestations de services (renouvellement à compter du 16 juin 2005)

II – Administrateur concerné

Monsieur M. Bitsch

Contrat de consultant entre la Société et Monsieur Bitsch (renouvellement à compter du 28 février 2005)

III – Administrateur concerné

Monsieur D. SOURDIVE

Augmentation de la rémunération de Monsieur David SOURDIVE au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} février 2005 (rémunération portée à 88.658,72 euros)

Telles sont les conventions qu'il vous appartient d'approuver.

Paris, le 11 mai 2006

Le commissaire aux comptes

Jean Michel Helenne
Mandataire social

(b) Rapports du commissaire aux comptes relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2004

1. Rapport général du commissaire aux comptes

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale de constitution, nous avons l'honneur de vous présenter notre rapport sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le président. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I - Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

II – Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1^{er} août 2003, nous portons à votre connaissance les éléments suivants, qui contribuent à l'opinion exprimée ci-dessus portant sur les comptes pris dans leur ensemble.

Les notes de l'annexe exposent les règles et méthodes comptables.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

III - Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la Loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et sur la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et sur les comptes annuels.

Paris, le 24 mai 2005

Le commissaire aux comptes
SA JMH CONSEIL

Jean Michel Helenne

2. Rapport spécial du commissaire aux comptes

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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

En application de l'article L. 225-38 et 225-42 du code du commerce, nous avons été avisé durant cet exercice des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui m'ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisé, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 92 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance

des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

I - Anciennes conventions ayant poursuivi leurs effets :

1.1.1 Institut Pasteur

Administrateur concerné :

- Monsieur Ch. Policard

Convention de détachement :

Bénéficiaire : Monsieur André Choulika : celui-ci étant affecté aux travaux sur la Technologie du Génome. Cette convention poursuit ses effets jusqu'à son expiration au 18 juin 2006.

Convention de prestations de services et d'hébergement :

Extension de la convention de prestations de services et d'hébergement conclue avec l'Institut Pasteur le 19 juin 2000 dont les effets se sont prolongés jusqu'au 1^{er} avril 2004.

II – Nouvelles conventions de l'année :

1.1.2 Institut Pasteur

Administrateur concerné :

- Monsieur Ch. Policard

Convention de mise à disposition de services techniques :

Autorisation d'accès au plateau technique de l'Institut Pasteur, à son animalerie et à certains services (conseil du 22 avril 2004).

III – Conventions nouvelles mais non autorisées au cours de l'exercice :

Administrateur concerné :

- Monsieur Bitsch

Contrat de consultant entre la Société et Monsieur Bitsch

SOCIETE « Unicorn Bio Tutors »

Administrateur concerné :

- Monsieur R. Kazandjian

Contrat de prestations de services.

Telles sont les conventions qu'il vous appartient d'approuver.

Paris, le 24 mai 2005

Le commissaire aux comptes
SA JMH CONSEIL

Jean Michel Helenne

- (c) Rapports du commissaire aux comptes relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2003

1. *Rapport général du commissaire aux comptes*

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En exécution de la mission qui m'a été confiée par votre Assemblée Générale de constitution, j'ai l'honneur de vous présenter mon rapport sur :

- Le contrôle des comptes annuels de la S.A. Celectis tels qu'ils sont annexés au présent rapport.
- Les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi, relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2003.

I - Opinion sur les comptes annuels

J'ai effectué mon audit selon les normes de la profession ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. J'estime que mes contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Je certifie que les comptes annuels sont réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de Commerce relatives à la justification de nos appréciations, introduites par la loi de sécurité financière du 1^{er} août 2003, et applicables pour la première fois à cet exercice, les appréciations auxquelles nous avons procédé pour émettre l'opinion ci-dessus, portant notamment sur les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes, ainsi que leur présentation d'ensemble, n'appellent pas de commentaire particulier.

Par ailleurs, en application de l'article L225-38 du code de Commerce, pour la première année, il vous est présenté un rapport sur le fonctionnement du Conseil d'Administration et le contrôle interne. Le contenu de ce rapport ainsi que les informations fournies, n'appellent pas de remarques de notre part.

II - Vérifications et informations spécifiques

J'ai également procédé, conformément aux normes de la profession, aux vérifications spécifiques prévues par la Loi.

Je n'ai pas d'observation à formuler sur la sincérité et sur la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et sur les comptes annuels.

Paris, le 11 mai 2004

Le commissaire aux comptes

SA JMH Conseil

Jean Michel Helenne

Mandataire social et responsable technique

2. Rapport spécial du commissaire aux comptes

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En ma qualité de commissaire aux comptes de votre Société, je vous présente mon rapport sur les conventions réglementées.

En application de l'article L. 225-38 du nouveau code du commerce, j'ai été avisé durant cet exercice des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne m'appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui m'ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont j'ai été avisé, sans avoir à me prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 92 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

J'ai effectué mes travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

I - Anciennes conventions ayant poursuivi leurs effets :

Institut Pasteur

Administrateur concerné :

- Monsieur Ch. Policard

Convention de détachement :

Bénéficiaire : Monsieur André Choulika : celui-ci étant affecté aux travaux sur la Technologie du Génome.

Cette convention poursuit ses effets jusqu'à son expiration au 18/06/2006.

Convention de prestations de services et d'hébergement :

Extension de la convention de prestation de services et d'hébergement conclue avec l'Institut Pasteur le 19 juin 2000 dont les effets se sont prolongés jusqu'au 1^{er} avril 2004.

II – Nouvelles conventions de l'année :

Institut Pasteur

Administrateur concerné :

- Monsieur Ch. Policard

Convention de mise à disposition de personnel :

Mise à disposition de Madame Isabelle Bressac, directeur du business développement de la Société, au service de l'Institut Pasteur pour une période qui ne saurait excéder 70 heures.

Telles sont les conventions qu'il vous appartient d'approuver.

Paris, le 11 mai 2004

Le commissaire aux comptes
SA JMH Conseil

Jean Michel Helenne
Mandataire social et responsable technique

20.6 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas versé de dividendes au cours des trois derniers exercices.

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date d'enregistrement du présent document de base, adopter une politique de versement régulier de dividendes.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société a été atraite par un ancien salarié, Monsieur Emmanuel Lacroix, dans un litige prud'homal au terme duquel Monsieur Lacroix conteste son licenciement intervenu le 19 janvier 2005 pour trouble au bon fonctionnement de la Société du fait de son refus d'appliquer les décisions prises par le directeur scientifique. Le montant cumulé de ses demandes s'élève à 272 000 euros. La Société estime ces demandes parfaitement injustifiées et entend les contester par tout moyen de droit. L'audience de plaidoiries devant le conseil de prud'hommes de Bobigny a été fixée à la date du 6 juin 2007.

Des discussions sont par ailleurs en cours entre la Société et l'Institut Pasteur relatives aux redevances d'un montant de l'ordre de 2 millions d'euros réclamées par ce dernier à la Société au titre de l'année 2005. La Société refuse en l'état d'acquitter ce montant en raison du différend qui l'oppose à l'Institut Pasteur et qui porte sur la mise à disposition gratuite, en application des contrats de licences conclus entre la Société et l'Institut Pasteur, des nouveaux brevets, perfectionnements (brevetables ou non) et savoir faire (méthode, matériels, etc.) découlant des brevets initiaux sous licence. La Société estime en effet que l'Institut Pasteur n'a pas rempli ses obligations à cet égard puisqu'il n'a jamais fourni à la Société ne serait-ce qu'une liste de ces éléments de propriété intellectuelle. Dans l'attente du règlement de ce différend, la Société a placé, au cours du second semestre 2006, le montant réclamé de l'ordre de 2 millions d'euros sur un compte séquestre. Ce montant est totalement pris en compte dans les comptes annuels de la Société pour l'exercice 2005 (la politique de propriété intellectuelle de la Société est décrite au paragraphe 6.7 ci-dessus).

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autres procédures judiciaires ou arbitrales en suspens ou dont elle est menacée, susceptibles d'avoir ou ayant eu au cours des 12 mois derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société autres que celles déjà prises en compte dans les comptes 2005.

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

La Société n'a connu aucun changement significatif de sa situation financière ou commerciale depuis le 30 juin 2006.

20.9 Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan de la Société sont :

- un contrat de location pour un matériel de laboratoire (QPIX), qui offre l'option de conserver le bien à la fin du contrat mais prévoit, en cas d'arrêt du contrat, le paiement des loyers majoré d'une indemnité. Ce contrat, qui n'est pas du crédit bail, a jusqu'alors été considéré en comptabilité comme une location simple. La moitié des sommes restant dues au 30 juin 2006 (soit 39 000 euros) l'était à moins d'un an. L'autre moitié l'était à une échéance située entre 1 et 5 ans ;
- des commandes d'immobilisations pour des travaux relatifs aux locaux occupés par la Société sur le site Biocitech de Romainville, qui pourraient atteindre 226 350 euros sont dues à moins d'un an ;
- des engagements de retraite : la Société a retenu un taux de rotation du personnel de 10% par an et a neutralisé la mortalité ; et
- des heures dues au titre du droit individuel à la formation :
 1. 2004 : 322 heures
 2. 2005 : 606 heures
 3. 30 juin 2006 : 313 heures

Tableau de synthèse

	30 juin 2006	31 décembre 2005	31 décembre 2004
Contrat de location de matériel	78 000	134 160	190 320
Engagement retraite	18 750	14 475	11 724
Commandes de travaux	226 350	0	0
Total	323 100	148 635	202 044

20.10 Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en euros	JMH Conseil Exercice clos le 31 décembre			
	2006	2005	2004	2003
Audit				
Commissariat aux comptes	13 000	9 000	8 500	6 500
Missions accessoires	5 500	6 000	4 500	1 000
Sous-total				
Autres prestations				
Juridique, fiscal, social				
Technologies de l'information				
Audit interne				
Autres				
Sous-total				
Total	18 500	15 000	13 000	7 500

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société s'élève à 253 834,10 euros. Il est divisé en 5 076 682 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro qui sont intégralement libérées.

A la date d'enregistrement du présent document de base, les actions de la Société sont réparties en actions ordinaires dites de catégorie A et actions de catégorie B. Les actions de catégorie B seront toutefois converties en actions ordinaires, à raison d'une action ordinaire pour une action de catégorie B, à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

A l'exception des délégations de compétence ou de pouvoirs décrites au paragraphe 21.1.4 ci-dessous, aucune délégation de compétence ou de pouvoirs en vue d'augmenter le capital social n'est en vigueur à la date d'enregistrement du présent document de base.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société n'a émis aucun titre non représentatif de capital.

21.1.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son propre compte

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses propres actions.

21.1.4 Capital potentiel

21.1.4.1 Capital autorisé non émis

	Durée de validité à compter du 15 décembre 2006	Plafond autorisé en valeur nominale
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	26 mois	169 204,70 ¹
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription par appel public à l'épargne	26 mois	169 204,70 ¹
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant des émissions qui seraient décidées en vertu des deux précédentes délégations, dans la limite de 15% de l'émission initiale	26 mois	169 204,70 ¹
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres	26 mois	100 000
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par l'émission d'actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes ²	expire le lendemain de la première cotation des actions de la Société	21 150
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'attribuer des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise	18 mois	5 687,15

Note : les plafonds susmentionnés peuvent, le cas échéant, être relevés du montant supplémentaire des actions ou valeurs mobilières à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions du code de commerce.

1. Ces plafonds ne se cumulent pas.

2. Les personnes concernées sont les actionnaires suivants de la Société :

- Kaminvest Holding SAL ,
- Bankinvest Biomedicinsk Venture III,
- AGF Innovation 2,
- AGF Innovation 3,
- Biodiscovery,
- Soge Innovation IV,
- Innovation Discovery,
- Oddo Innovation 1,
- Oddo Innovation 2,
- Oddo Innovation 3,
- Capital Innovation,
- Capital Innovation 2, et
- Croissance Innovation,

étant précisé que lesdits actionnaires pourront se substituer tout fonds ou société d'investissement (en ce compris tout FCPI ou FCPR) géré par la même société de gestion ou par une société de gestion contrôlant, contrôlée par ou sous contrôle commun avec leur société de gestion, Bankinvest Biomedicinsk Venture III et Kaminvest Holding SAL pouvant également se substituer toute société affiliée.

Il n'existe pas d'autre délégation en vigueur à la date d'enregistrement du présent document de base.

21.1.4.2 Valeurs mobilières et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

La Société a émis, en plus de ses actions, des obligations remboursables en actions (voir paragraphe 21.1.4.2.1) et des bons de souscription d'actions (voir paragraphe 21.1.4.2.2). Elle a par ailleurs attribué des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (voir paragraphe 21.1.4.2.3). Elle n'a en revanche attribué aucune option de souscription ou d'achat d'actions.

Le remboursement de ces obligations dans les conditions décrites au paragraphe 21.1.4.2.1 et l'exercice de la totalité de ces bons de souscription d'actions (hors les bons de souscription d'actions « ratchets » émis par l'assemblée générale du 30 mai 2002) et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise résulterait en l'émission de 2 448 041 actions ce qui porterait le nombre d'actions composant le capital social de la Société de 5 076 682 à 7 524 723 actions.

21.1.4.2.1. Obligations remboursables

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société a émis un total de 85 613 820 obligations remboursables en actions.

Les obligations remboursables sont détenues par les personnes et dans les proportions indiquées dans le tableau qui suit, lequel fait également état du nombre d'actions ordinaires qui sera émis au bénéfice de chaque titulaire en remboursement de ses obligations dans l'hypothèse de conversion la plus probable, soit 1 738 678 actions ordinaires au total.

Les conditions de remboursement de ces obligations ont été modifiées par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 15 décembre 2006 afin de prévoir leur remboursement automatique en actions ordinaires (et non plus de préférence) le dixième jour calendaire suivant la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris. Le délai écoulé entre la date de première cotation et la date de remboursement des obligations en actions est lié au fait que leur parité de remboursement dépend du respect par chaque obligataire de son engagement de souscrire des actions dans le cadre de l'introduction tel que décrit plus loin. Or la vérification du respect de cet engagement est susceptible de prendre quelques jours.

La parité de remboursement sera de 3,2705 euros par action ordinaire, sauf ajustement dans les conditions décrites ci-dessous, et sera appliquée sur la valeur nominale des obligations (soit un montant total d'environ 5,6 millions d'euros) et sur les intérêts dus (au taux de 1%) jusqu'au 31 décembre 2006.

Cette parité serait toutefois ajustée à la hausse pour les titulaires d'obligations remboursables qui ne souscriraient pas concomitamment à la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris un nombre d'actions représentant un prix de souscription au moins égal au montant indiqué ci-dessous en face de leur nom et qu'ils se sont engagés à souscrire concomitamment à la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, dans le cadre du placement global ou d'une augmentation de capital qui leur serait réservée, au prix d'introduction :

- pour Kaminvest Holding SAL : 375 000 euros,
- pour Bankinvest Biomedicinsk Venture III : 825 000 euros,
- pour AGF Innovation 2 : 300 000 euros,
- pour AGF Innovation 3 : 300 000 euros,

- pour Biodiscovery : 180 000 euros,
- pour Soge Innovation IV : 53 815 euros,
- pour Innovation Discovery : 66 186 euros,
- pour Oddo Innovation 1 : 15 000 euros,
- pour Oddo Innovation 2 : 59 700 euros,
- pour Oddo Innovation 3 : 55 685 euros,
- pour Capital Innovation : 75 932 euros,
- pour Capital Innovation 2 : 88 447 euros, et
- pour Croissance Innovation : 5 237 euros,

étant précisé que lesdits actionnaires pourront se substituer tout fonds ou société d'investissement (en ce compris tout FCPI ou FCPR) géré par la même société de gestion ou par une société de gestion contrôlant, contrôlée par ou sous contrôle commun avec leur société de gestion, Bankinvest Biomedicinsk Venture III et Kaminvest Holding SAL pouvant également se substituer toute société affiliée.

La parité de remboursement applicable aux obligataires qui violeraient cet engagement de souscription serait la suivante :

$$N = ((0,06541 \times n) + I) / ((3,2705 + P) / 2)$$

où :

- « n » correspond au nombre d'obligations remboursables détenues par tout titulaire concerné à la date de remboursement de ses obligations remboursables,
- « I » correspond au montant des intérêts courus sur ses obligations remboursables depuis leur date de souscription jusqu'au 31 décembre 2006 inclus (étant précisé que le montant des intérêts entre le 31 décembre 2006 et la date de remboursement des obligations en actions, soit le dixième jour calendaire suivant la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, sera payé en numéraire),
- « P » correspond au prix d'émission (prime d'émission incluse) qui sera arrêté par le conseil d'administration aux fins de l'augmentation de capital par appel public à l'épargne devant être réalisée concomitamment à la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris,

étant précisé que (i) dans l'hypothèse où le remboursement d'obligations remboursables détenues par un titulaire quelconque donnerait droit à un nombre total d'actions ordinaires de la Société formant rompus, ce nombre serait arrondi au nombre entier inférieur et (ii) la parité de 3,2705 euros visé ci-dessus serait retenue pour tout titulaire d'obligations qui ne se verrait pas proposer par le conseil d'administration de souscrire un nombre d'actions ordinaires représentant un montant de souscription au moins égal au montant visé dans la deuxième note de bas de tableau du paragraphe 21.1.4.1 ci-dessus.

Titulaire	Nombre d'obligations	Nombre d'actions émises en remboursement¹
Kaminvest Holding SAL	13 377 160	271 669
Bankinvest Biomedicinsk Venture III	29 429 751	597 673
FCPI AGF Innovation 2	10 701 727	217 335
FCPI AGF Innovation 3	10 701 728	217 335
FCPR Bio Discovery	6 421 036	130 401
FCPI SOGE Innovation IV	1 919 684	38 985
FCPI Innovation Discovery	2 361 007	47 948
ODDO Innovation 1	535 086	10 866
ODDO Innovation 2	2 129 644	43 249
ODDO Innovation 3	1 986 401	40 340
Capital Innovation	2 708 693	55 009
Capital Innovation 2	3 155 105	64 075
Croissance Innovation	186 798	3 793
Total	85 613 820	1 738 678

1. L'hypothèse retenue est celle d'une parité de remboursement de 3,2705 euros par action (hypothèse la plus probable compte tenu de l'engagement des obligataires de souscrire à l'augmentation de capital qui leur sera réservée).

21.1.4.2.2. Bons de souscription d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société a émis les bons de souscription d'actions (BSA) suivants :

Date d'émission	Assemblée du 30 mai 2006 (BSA 3)	Conseil du 18 juillet 2006 sur délégation de l'assemblée du 30 mai 2006 (BSA CS)	Conseil du 18 juillet 2006 sur délégation de l'assemblée du 30 mai 2006 (BSA 4)
Nombre de BSA	2 538 000	1 500 000	2 538 000
Bénéficiaires et nombre de BSA attribués à chacun d'eux	Raffy Kazandjian	Membres du conseil scientifique : Rodney J. Rothstein (500 000 BSA) Bernard Dujon (250 000 BSA) James E. Haber (250 000 BSA) Luis Serrano (250 000 BSA) Frederic W. Alt (250 000 BSA)	Unicorn Bio-Tutors
Prix de souscription du BSA	0,0032705 euro	Emission à titre gratuit	0,0032705 euro
Prix de souscription d'une action sur exercice de 50 BSA	3,2705 euro*	3,2705 euro**	3,2705 euro*
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les titulaires des BSA	50 760	30 000	50 760
Date d'expiration des BSA	30 mai 2011	18 juillet 2011	18 juillet 2011
Conditions d'exercice des BSA	50% des BSA exerçables à compter du 15 juin 2006 75% des BSA exerçables à compter du 15 juin 2007 100% des BSA exerçables à compter du 15 juin 2008 en cas de cessation du mandat d'administrateur du titulaire, celui-ci perd le droit d'exercer les BSA non exerçables.	Les BSA deviennent exerçables par tranche de 20% à chaque date anniversaire de leur émission, sous réserve que le titulaire siège toujours au conseil scientifique à cette date anniversaire. En cas de départ du conseil les BSA exerçables à cette date seront acquis, les BSA non encore exerçables seront caducs.	Exerçables à la date de première cotation pour autant que la Société lève dans le cadre de l'offre publique et du placement au moins 15 millions d'euros dont la moitié au moins souscrits par des investisseurs qui ne sont pas actuellement actionnaires de la Société (en ce compris les montants visés dans le paragraphe 21.1.4.2.1).

* Le « prix de revient » d'une action (soit la somme des prix de souscription et d'exercice des 50 BSA nécessaires à la souscription d'une action) est de 3,434025 euros.

** Le « prix de revient » d'une action est de 3,2705 euros.

L'exercice de la totalité des BSA susvisés permettrait la souscription d'un total de 131 520 actions ordinaires de la Société.

L'assemblée générale de la Société du 30 mai 2002 a émis 224 610 914 bons de souscription d'actions dits « ratchets » protégeant leurs titulaires contre l'émission éventuelle d'actions ou autres valeurs mobilières donnant accès au capital sur la base d'un prix par action inférieur à celui acquitté par lesdits titulaires. Ces bons seront automatiquement caducs à la date de première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris, les titulaires desdits bons ayant irrévocablement renoncé à leur exercice sous la condition suspensive de cette dernière.

21.1.4.2.3. Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société a attribué les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) décrits dans les tableaux ci-dessous. L'exercice de la totalité des BSPCE permettrait la souscription d'un total de 577 843 actions ordinaires de la Société.

Date d'émission	Conseil d'administration du 19 novembre 2002 sur délégation des assemblées du 30 mai 2002 et du 11 septembre 2002 (BSPCE 1)	Conseil d'administration du 22 janvier 2004 sur délégation de l'assemblée du 10 juin 2003 (BSPCE 1')	Conseil d'administration du 16 juin 2004 sur délégation de l'assemblée du 16 juin 2004 (BSPCE 1'')
Nombre de BSPCE en vigueur	877 500	817 000	10 000
Bénéficiaires	18 salariés	21 salariés	Sylvain Arnould
Prix de souscription du BSPCE	0,000075 euro	0,000075 euro	0,000075 euro
Prix de souscription d'une action sur exercice de 50 BSPCE	3,2705 euro*	3,2705 euro*	3,2705 euro*
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les titulaires des BSPCE	17 550	16 340	200
Date d'expiration des BSPCE	19 novembre 2007	22 janvier 2009	16 juin 2009
Conditions d'exercice des BSPCE	Les BSPCE sont exerçables pour chaque bénéficiaire par tranche de 20% à chaque date anniversaire de leur attribution par le conseil, sous la condition, pour chaque tranche, que le bénéficiaire (i) soit encore salarié de la Société à cette date et (ii) ait une ancienneté de trois ans au titre de son contrat de travail (faute de quoi le bénéfice de la tranche considérée est reporté jusqu'à la date anniversaire suivante et ainsi de suite jusqu'à ce que le bénéficiaire ait acquis 3 ans d'ancienneté). Les BSPCE exerçables à la date de licenciement, démission, invalidité entraînant la cessation du contrat de travail ou mise à la retraite du bénéficiaire, de même qu'à la date du changement de contrôle de la Société (entendu comme la détention de 50% au moins du capital et/ou des droits de vote de la Société), doivent en outre être exercés au plus tard dans les 3 mois suivant cette date, sous peine de caducité.	Les BSPCE sont exerçables pour chaque bénéficiaire par tranche de 20% à chaque date anniversaire de leur attribution par le conseil, sous la condition, pour chaque tranche, que le bénéficiaire (i) soit encore salarié de la Société à cette date et (ii) ait une ancienneté de trois ans au titre de son contrat de travail (faute de quoi le bénéfice de la tranche considérée est reporté jusqu'à la date anniversaire suivante et ainsi de suite jusqu'à ce que le bénéficiaire ait acquis 3 ans d'ancienneté). Les BSPCE exerçables à la date de licenciement, démission, invalidité entraînant la cessation du contrat de travail ou mise à la retraite du bénéficiaire, de même qu'à la date du changement de contrôle de la Société (entendu comme la détention de 50% au moins du capital et/ou des droits de vote de la Société), doivent en outre être exercés au plus tard dans les 3 mois suivant cette date, sous peine de caducité.	Les BSPCE sont exerçables pour chaque bénéficiaire par tranche de 20% à chaque date anniversaire de leur attribution par le conseil, sous la condition, pour chaque tranche, que le bénéficiaire (i) soit encore salarié de la Société à cette date et (ii) ait une ancienneté de trois ans au titre de son contrat de travail (faute de quoi le bénéfice de la tranche considérée est reporté jusqu'à la date anniversaire suivante et ainsi de suite jusqu'à ce que le bénéficiaire ait acquis 3 ans d'ancienneté). Les BSPCE exerçables à la date de licenciement, démission, invalidité entraînant la cessation du contrat de travail ou mise à la retraite du bénéficiaire, de même qu'à la date du changement de contrôle de la Société (entendu comme la détention de 50% au moins du capital et/ou des droits de vote de la Société), doivent en outre être exercés au plus tard dans les 3 mois suivant cette date, sous peine de caducité.

* Le « prix de revient » d'une action (soit la somme des prix de souscription et d'exercice des 50 BSPCE nécessaires à la souscription d'une action) est de 3,27425 euros.

Date d'émission	Assemblée du 30 mai 2006 (BSPCE 3)	Conseil d'administration du 30 mai 2006 sur délégation de l'assemblée du 30 mai 2006 (BSPCE 1ter)	Conseil d'administration du 18 juillet 2006 sur délégation de l'assemblée du 30 mai 2006 (BSPCE 2)
Nombre de BSPCE en vigueur	2 538 000	2 538 000	18 420 000
Bénéficiaires et nombre de BSPCE attribués à chacun d'eux	Christian Policard	Frédéric Pâques	André Choulaka (9 210 000) David Sourdive (9 210 000)
Prix de souscription du BSPCE	0,0032705 euro	0,000075 euro	0,000075 euro
Prix de souscription d'une action sur exercice de 50 BSPCE	3,2705 euro*	3,2705 euro**	3,2705 euro**
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les titulaires des BSPCE	50 760	50 760	368 400
Date d'expiration des BSPCE	30 mai 2011	30 mai 2011	18 juillet 2011
Conditions d'exercice des BSPCE	Les BSPCE sont exerçables par tranche de 25% par an à compter du 6 décembre 2006 En cas de cessation du mandat d'administrateur du titulaire, celui-ci perd le droit d'exercer les BSPCE non exerçables à la date de ladite cessation.	Les BSPCE sont exerçables à hauteur de 60% depuis le 30 mai 2006 et, pour le solde, par tranche supplémentaire de 20% à chaque date anniversaire de leur attribution par le conseil, sous la condition que le bénéficiaire soit encore salarié de la Société à cette date. Les BSPCE exerçables à la date de licenciement, démission ou décès du bénéficiaire, doivent en outre être exercés au plus tard dans les 3 mois suivant cette date, sous peine de caducité.	40 % des BSPCE est exerçable à compter de l'attribution par le conseil d'administration; 10% des BSPCE sont exerçables à compter du 30 mai 2007 au prorata du temps de présence du bénéficiaire entre le 31 mai 2006 et le 31 mai 2007 50% des BSPCE sont exerçables en cas de cession de la Société ou d'introduction en bourse sur la base d'une valorisation supérieure à 50 millions d'euros.

* Le « prix de revient » d'une action (soit la somme des prix de souscription et d'exercice des 50 BSPCE nécessaires à la souscription d'une action) est de 3,434025 euros.

** Le « prix de revient » d'une action (soit la somme des prix de souscription et d'exercice des 50 BSPCE nécessaires à la souscription d'une action) est de 3,27425 euros.

Date d'émission	Assemblée du 15 décembre 2006
Nombre de BSCPE en vigueur	73 833
Bénéficiaires et nombre de BSCPE attribués à chacun d'eux	Marc Le Bozec
Prix de souscription du BSCPE	Emission à titre gratuit
Prix d'exercice du BSCPE	Prix d'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris
Nombre total d'actions pouvant être souscrites par les titulaires des BSCPE	73 833
Date d'expiration des BSCPE	15 décembre 2016
Conditions d'exercice des BSCPE	<p>Les BSCPE seront exerçables à raison d'un tiers (24.611) au jour de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris ; puis, à hauteur de 6 152 BSCPE supplémentaires à l'expiration de chaque période successive de trois mois calendaires entièrement écoulée à compter de la date de première cotation et ce pendant une période de 21 mois suivant cette date ; puis, le solde de 6 158 BSCPE à compter du deuxième anniversaire de ladite première cotation.</p> <p>En outre, les BSCPE pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou leurs ayants droits, à peine de caducité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les trois (3) mois suivant la cessation par le titulaire des BSCPE, à son initiative ou à celle, motivée dans ce dernier cas par une faute grave ou lourde, de la ou des sociétés concernées, de toute fonction salariée et de mandataire social au sein de la Société et des sociétés qu'elle contrôle ou par lesquelles elle est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, ou - dans les neuf (9) mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire des BSCPE, <p>étant précisé que les BSCPE qui, le cas échéant, ne seraient pas encore exerçables à la date de survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire concerné ou à la date de cessation effective par ce dernier, pour quelque raison que ce soit, de toute fonction salariée et de mandataire social au sein de la Société et des sociétés qu'elle contrôle ou par lesquelles elle est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, seront automatiquement caducs.</p>

Les dix dirigeants ou salariés titulaires du plus grand nombre de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise sont :

	Conseil d'administration du 19 novembre 2002 (BSPCE 1)	Conseil d'administration du 22 janvier 2004 (BSPCE 1')	Conseil d'administration du 30 mai 2006 (BSPCE 1ter)	Assemblée du 30 mai 2006 (BSPCE 3)	Conseil d'administration du 18 juillet 2006 (BSPCE 2)	Assemblée du 15 décembre 2006	Nombre d'actions potentielles à émettre
André Choulika					9 210 000		184 200
David Sourdive					9 210 000		184 200
Philippe Duchateau	75 000						1 500
		25 000					500
Jean-Charles Epinat	50 000						1 000
		20 000					400
Jacqueline Fourtou	30 000						600
		40 000					800
Delphine Jay	37 500						750
		50 000					1 000
Frédéric Pâques	200 000						4 000
		400 000					8 000
			2 538 000				50 760
Julian Smith		75 000					1 500
Christian Policard				2 538 000			50 760
Marc Le Bozec						73 833	73 833

Aucun dirigeant ou salarié n'est titulaire de bons de souscription d'actions.

21.1.5 Options ou accords portant sur le capital de la Société

Le pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 30 mai 2002 et modifié le 3 mai 2005 sera résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

A la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe pas à la connaissance de la Société d'autres options ou accords portant sur le capital de la Société.

21.1.6 Evolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2003

Date	Nature des opérations	Augmentation de capital (euros)	Prime d'émission / d'apport	Nombre d'actions créées	Valeur nominale	Nombre d'actions cumulé	Capital après opération (euros)
Conseil d'administration du 6 mars 2003	augmentation de capital – exercice de BSPCE	1 100	-	2 200 000	0,0005	246 926 957	123 463,47
Conseil d'administration du 15 octobre 2004	augmentation de capital – exercice de BSPCE	3 449,95	-	6 899 900	0,0005	253 826 857	126 913,42
Conseil d'administration du 21 novembre 2005	augmentation de capital – exercice de BSPCE	3,75	486,83	7 500	0,0005	253 834 357	126 917,17
Assemblée générale du 15 décembre 2006	réduction de capital	(0,1285)	-	(257)	0,0005	253 834 100	126 917,05
Assemblée générale du 15 décembre 2006	regroupement d'actions par 50	-	-	-	0,025	5 076 682	126 917,05
Assemblée générale du 15 décembre 2006	augmentation de capital par incorporation de réserves	126 917 05	-	-	0,05	5 076 682	253 834,10

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social (article 3)

La Société a pour objet en France et à l'étranger toute activité ayant trait à la génétique et plus particulièrement à l'ingénierie des génomes, et notamment, la recherche, le développement, et l'invention, le dépôt et l'exploitation de brevets et marques, la valorisation, la vente et la commercialisation, le conseil et l'assistance, dans tout domaine et, plus particulièrement, agro-alimentaire, pharmaceutique, textile, et environnement ; et généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes.

21.2.2 Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration et de direction.

(a) Composition du conseil d'administration (extraits des articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La Société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites prévues par la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du

représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Pendant la durée de son mandat chaque administrateur doit être propriétaire d'au moins une action de la Société. (...)

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus proche assemblée générale ordinaire. (...)

Tout administrateur nommé en remplacement d'un autre administrateur dont le mandat n'est pas expiré ne demeure en fonction que pendant la durée du mandat de son prédécesseur restant à courir.

Un salarié de la Société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le conseil fixe sa rémunération.

Le président organise et dirige les travaux du conseil, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du conseil ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue du mandat en cours. Sous réserve de cette disposition, le président du conseil est toujours rééligible.

(b) Censeurs (article 11.3 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du conseil d'administration, nommer un ou plusieurs censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus proche assemblée générale.

Le nombre de censeurs ne peut excéder cinq. Ils sont choisis librement à raison de leurs compétences.

Ils sont nommés pour une durée de trois (3) années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes du cinquième exercice suivant celui au cours duquel est intervenue leur nomination.

Les censeurs étudient les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à leur examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans toutefois que leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence le cas échéant alloués par l'assemblée générale aux administrateurs.

(c) Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du code du travail, doivent être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France indiqué dans la convocation.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres en fonction.

Les décisions du conseil d'administration sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ; en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 232-16 du code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, même par lettre, télégramme, courrier électronique ou télécopie, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiées par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

(d) Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, exception faite des actes dont la Société est en mesure de démontrer que le ou les tiers concernés savaient qu'ils dépassaient cet objet ou ne pouvaient l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi.

(e) Direction générale (article 14.1 des statuts)

La direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, exception faite des actes dont la Société est en mesure de démontrer que le ou les tiers concernés savaient qu'ils dépassaient cet objet ou ne pouvaient l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus proche du conseil d'administration, au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts, sauf lorsque le directeur général assume par ailleurs les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées ci-dessus. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article L. 706-43 du code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

(f) Directeurs généraux délégués (article 14.2 des statuts)

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus proche du conseil d'administration, au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

(a) Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Conformément aux dispositions du code de commerce, toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficient d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

(b) Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 20 et 21 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit « réserve légale ». Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

(c) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

(d) Limitation au droit de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

(e) Titres au porteur identifiable (article 8.3 des statuts)

La Société pourra dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires.

21.2.5 Assemblées générales d'actionnaires

(a) Tenue des assemblées (article 18 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui lui indiquent leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné :

- en ce qui concerne les titulaires d'actions nominatives, à l'inscription des actions au nom de l'actionnaire sur les registres de la Société cinq jours ouvrables au moins avant la date de réunion de l'assemblée générale ;
- en ce qui concerne les titulaires d'actions au porteur, au dépôt, cinq jours ouvrables au moins avant la date de réunion de l'assemblée générale, dans les conditions prévues par l'article 136 du décret du 23 mars 1967, aux lieux indiqués par l'avis de convocation, d'un certificat délivré par l'intermédiaire teneur de leur compte, constatant l'indisponibilité des actions inscrites en compte jusqu'à la date de l'assemblée générale.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint, voter à distance et adresser une procuration à la Société sans indication de mandat, dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par

visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents et acceptant ces fonctions qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire réunie sur deuxième convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou de directeur général délégué ou par le secrétaire de l'assemblée.

(b) *Pouvoirs des assemblées (article 18 des statuts)*

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6 *Dispositions permettant de retarder, différer ou d'empêcher un changement de contrôle.*

Les statuts de la Société ne contiennent pas de disposition permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7 *Franchissements de seuils statutaires*

Il n'existe pas de stipulations particulières dans les statuts de la Société régissant des déclarations de franchissement de seuils.

21.2.8 *Stipulations particulières régissant les augmentations de capital*

Il n'existe pas de stipulations particulières dans les statuts de la Société régissant des modifications du capital.

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants sont :

- Accord de licence exclusive Institut Pasteur – Recombinaison Homologue : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à Cellectis une licence exclusive sur une famille de brevets relatifs à certaines utilisations de la recombinaison homologue pour modifier le génome de cellules vivantes. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets et n'est donc pas sujette à renouvellement. Elle porte sur tous gènes autres que ceux qui sont codant pour l'érythropoïétine. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations contractuelles. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel.
- Accord de licence exclusive Institut Pasteur – I-Scel : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à la Société une licence exclusive sur deux familles de brevets relatifs à la méganucléase I-Scel et à des procédés de recombinaison par méganucléases. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets (elle n'est donc pas sujette à renouvellement) et pour tout type d'application. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel.
- Accord de licence exclusive Institut Pasteur – Méganucléases : aux termes de ce contrat en date du 19 juin 2000 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur concède à la Société une licence exclusive sur deux familles de brevets relatifs à des procédés de recombinaison par Méganucléases. Cette licence est concédée pour la durée de validité des brevets (elle n'est donc pas sujette à renouvellement) et pour tout type d'application. Le contrat peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations. L'Institut Pasteur a par ailleurs la possibilité de résilier cet accord de licence en cas de changement de contrôle de la Société (le « contrôle » étant entendu comme la détention de 50% ou plus des droits de vote) au profit d'un groupe industriel.
- Contrat de bail conclu le 13 janvier 2004 entre la Société et Aventis Pharma SA, Antony, Hauts de Seine, pour une durée de neuf ans, expirant le 30 juin 2014. Ce contrat relève du régime des baux commerciaux et porte sur les principaux locaux qu'occupe la Société pour son siège social et son unique établissement.
- Accord de recherche et d'évaluation conclu entre la Société et Bayer Bioscience NV : aux termes de ce contrat en date du 2 juin 2006, la Société développe et livre à Bayer Bioscience NV des méganucléases à façon dirigées contre des cibles dans certaines espèces de plantes aux fins de commercialisation de plantes génétiquement modifiées. Ce contrat est conclu pour la durée des brevets détenus par la Société, Bayer Bioscience NV se réservant le droit de résilier le contrat pour

convenance en respectant un préavis de six mois. Ce contrat comporte une option limitée dans le temps au bénéfice de Bayer Biosciences NV afin de conclure avec la Société un contrat cadre pour la livraison de méganucléases supplémentaires.

- Accord de licence non exclusive Bayer Bioscience : aux termes de ce contrat en date du 2 juin 2006, la Société concède à Bayer Bioscience NV, Gent, Belgique une licence non exclusive de brevets et de procédés brevetés aux fins de recherche, de développement, de fabrication, d'utilisation et de vente de produits sous licence dans le domaine des plantes. Ce contrat est conclu pour la durée des brevets sur lequel il porte et peut être résilié par chacune des parties, avec un préavis de 45 jours, en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations.
- Accord de licence non exclusive BASF Plant Science : Selon ce contrat en date du 1^{er} janvier 2006 conclu entre la Société et BASF Plant Science GmbH, Ludwigshafen, Allemagne, la Société concède une licence non exclusive de brevets et de procédés brevetés aux fins de recherche, de développement, de fabrication, d'utilisation et de vente de produits sous licence dans le domaine des plantes. Ce contrat est conclu pour la durée des brevets sur lequel il porte et peut être résilié par chacune des parties, avec un préavis de 45 jours, en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations.
- Contrat de licence non exclusive aux fins de recherches avec option pour une utilisation commerciale Pioneer Hi-Bred International : aux termes de ce contrat en date du 15 novembre 2002 (tel qu'ultérieurement amendé) entre la Société et Pioneer Hi-Bred International Inc., Des Moines, Iowa, Etats-Unis, la Société concède une licence non exclusive de brevets pour l'utilisation d'une méganucléase aux fins de recherches dans certaines plantes. Le contrat est conclu pour la durée des brevets sur lequel il porte. Pioneer Hi-Bred International Inc. dispose également d'une option d'une durée limitée pour conclure une licence d'utilisation commerciale de cette technologie pour certaines plantes. Le contrat peut être résilié par chacune des parties, avec un préavis de 30 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations.
- Accord de licence non exclusive Transkaryotic Therapies, Inc. : aux termes de ce contrat en date du 15 décembre 2005 entre la Société et Transkaryotic Therapies, Inc, Cambridge, Massachusetts, Etats-Unis, la Société concède à Transkaryotic Therapies, Inc, une licence non exclusive d'utilisation des brevets aux fins de recherche, de développement, d'importation, de fabrication, de vente et de commercialisation de produits sous licence. Le paiement de redevances de licence est dû à la Société à la signature du contrat et lors de la survenance de certains événements réalisés par Transkaryotic Therapies, Inc. Le contrat est conclu pour la durée des brevets sur lequel il porte et peut être résilié par chacune des parties avec un préavis de 90 jours en cas de défaillance de l'autre partie dans l'exécution de ses obligations. Dans l'hypothèse où Transkaryotic Therapies, Inc. résilierait le contrat en raison de la défaillance de la Société, la licence deviendrait gratuite et resterait en vigueur au profit de Transkaryotic Therapies, Inc.

La politique de propriété intellectuelle de la Société est décrite au paragraphe 6.7 ci-dessus.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

23.1 Désignation des experts

Néant

23.2 Désignation des tiers

Néant

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable, sur support physique, au siège social de la Société.

Peuvent notamment êtres consultés :

- les statuts de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de base ; et
- les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de base.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Néant

26. GLOSSAIRE

ADN	L'Acide DésoxyriboNucléique est une molécule que l'on retrouve dans tous les organismes vivants. L'ADN est le support de l'hérédité car il constitue le génome des êtres vivants et se transmet en totalité ou en partie lors du processus de reproduction. L'ADN est un polymère de bases désoxyribonucléiques, plus communément appelées nucléotides. Chaque nucléotide est constituée d'un groupe phosphate lié au désoxyribose (un sucre) lui-même lié à une base azotée. Ces bases sont au nombre de quatre : l'adénine (notée A), la thymine (notée T), la cytosine (notée C) et la guanine (notée G). Le squelette de l'ADN est formé de la répétition sucre-phosphate formant une structure en double hélice. Les molécules d'ADN sont formées par l'enchaînement de ces quatre bases. L'homme en compte 3 milliards.
Anémie falciforme	L'anémie falciforme ou drépanocytose est une maladie héréditaire caractérisée par l'altération de l'hémoglobine, protéine assurant le transport de l'oxygène dans le sang. L'examen du sang des malades montre que les globules rouges ont une forme inhabituelle en forme de faucille. Cette maladie est liée à une mutation du gène de la bêta-globine, portée par le chromosome 11.
ARN	L'ARN est un polymère similaire à l'ADN mais avec quatre différences. Le sucre désoxyribose est remplacé par un ribose. La base thymine (notée T) est remplacée par un uracile (noté U). L'ARN est généralement simple brin, sauf chez quelques organismes et virus, tandis que l'ADN est double brin avec une structure en double hélice. L'ARN est court (50 à 5 000 nucléotides et non pas des millions comme dans l'ADN). L'ARN peut être un support temporaire de l'information génétique ou ARN messager pour synthétiser des protéines à partir d'informations codées dans l'ADN. Cela peut aussi être un catalyseur enzymatique comme les protéines (on parle, dans ce cas, de ribozyme). Enfin, l'ARN peut également servir de guide pour des enzymes. Certains ARN sont utilisés comme co-facteurs par des protéines pour permettre leur ciblage vers des séquences spécifiques.
Autorisation de mise sur le marché	Autorisation de commercialisation d'une substance médicamenteuse accordée par une autorité réglementaire (Afssaps, EMEA, FDA) sur la base d'un dossier regroupant l'ensemble des données cliniques, pré-cliniques et pharmaceutiques du produit.
Bioinformatique	Domaine interdisciplinaire, situé au carrefour de l'informatique, des mathématiques et de la biologie, qui traite de l'application de l'informatique aux sciences biologiques.
Biotechnologie	Application des techniques qui utilisent des organismes vivants ou certains de leurs composants à des fins pratiques, techniques ou industrielles.

Chimérique	Qui est issu du mélange de deux entités différentes. Par exemple, une protéine chimérique est issue de la fusion d'une protéine ou une partie d'une protéine avec une autre ou partie d'une autre protéine. Un animal chimérique est issu du mélange de deux embryons ou cellules embryonnaires différentes (animaux tétraparentaux).
CHO (cellules)	Chinese Hamster Ovary. Lignée(s) de cellule(s) issues d'ovaires de hamster chinois. Il existe plusieurs lignées de ces cellules (DG44, S, K1) qui sont utilisées en recherche et pour la production de protéines à intérêt thérapeutique.
Cible ADN (cible génomique)	Séquence d'ADN située dans une cellule vivante qu'elle soit chromosomique virale ou extra chromosomique qui constitue une cible pour un changement de sa séquence ADN.
Ciseaux à ADN	Protéine enzymatique qui a pour fonction de couper l'ADN. Les endonucléases reconnaissent et coupent un motif spécifique dans l'ADN. Les méganucléases sont des endonucléases qui reconnaissent et coupent un motif ADN de grande taille (plus de 12 paires de bases).
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (Centre espagnol de la recherche contre le cancer).
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique.
EMBL	European Molecular Biology Laboratories. Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire situé à Heidelberg en Allemagne. Centre de recherche de référence mondiale en biologie moléculaire.
EMA	European Medicines Agency. Autorité réglementaire Européenne qui contrôle le développement et la mise sur le marché des médicaments.
Endonucléase	Voir Ciseaux à ADN.
Endonucléase intronique	Normalement les introns font partie des séquences non codantes des gènes. Toutefois, il arrive dans certaines espèces microscopiques que ces introns soient mobiles. Cette mobilité est assurée par un gène inclus dans cet intron qui code une endonucléase dite "intronique". Les endonucléases introniques sont des méganucléases.
Entérograde	Voies de signalisation des neurones qui remontent vers le noyau neuronal. Les voies antérogrades sont en opposition aux voies rétrogrades qui descendent vers les terminaisons nerveuses. Ces voies sont essentielles à la maturation et au fonctionnement du système nerveux, pendant le développement et la vie adulte.
Epigénétique	Ce sont les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes qui ne s'accompagnent pas de changements des séquences ADN. Ce type de régulation peut cibler l'ADN, l'ARN ou les protéines. Les modifications épigénétiques constituent l'un des fondements de la diversité biologique. Se dit aussi des anomalies qui ne modifient pas la séquence du gène mais l'organisation de l'ADN.

Essai	Procédé quantitatif ou qualitatif capable de mesurer ou de détecter un signal ou une substance particulière.
Eucaryote	Les eucaryotes constituent un groupe d'organismes unicellulaires ou pluricellulaires définis par leur structure cellulaire. Les eucaryotes possèdent, par opposition aux procaryotes des organites, un cytosquelette, un ADN divisé et compacté en chromosomes lors de la division et une sexualité. Classiquement, les eucaryotes étaient subdivisés en 4 règnes : Animalia, Fungi, Plantae et Protista.
Expression de gène	Un gène s'exprime quand il est actif, c'est-à-dire quand il est mis en activité pour produire un ARN. L'expression d'un gène peut conduire à la production de la protéine qu'il code. Un gène peut s'exprimer de façon ubiquitaire dans toutes les cellules ou de façon spécifique à un tissu et/ou limitée dans le temps.
FDA	Food and Drug Administration. Autorité réglementaire de santé américaine qui contrôle les protocoles de développement et la mise sur le marché des produits de santé.
Gène	Séquence d'ADN contrôlant un caractère particulier définie comme une unité héréditaire. Cet élément génétique correspond à un segment d'ADN ou d'ARN (dans les virus qui ont un génome ARN comme le VIH).
Gène marqueur	Gène dont le produit est facilement détectable ou qui permet la sélection ou la détection de la cellule qui l'exprime. Le gène est alors utilisé comme un marqueur permettant une détection facile d'une réponse physiologique.
Génome	Totalité du matériel génétique porté par le ou l'ensemble des chromosomes d'un organisme.
Génomique	Ce qui émane du génome. Par exemple, une séquence d'ADN du génome est une séquence génomique. La coupure de l'ADN du génome est une coupure génomique. La science qui vise à étudier les génomes est dite "Génomique".
Génotype	Ensemble des constituants génétiques d'un organisme.
I-Crel	Intron- <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> endonuclease 1. Endonucléase intronique issue d'un microorganisme et servant de squelette de base pour fabriquer des méganucléases.
IGR	Institut Gustave Roussy (Premier centre européen de lutte contre le cancer).
In vitro	Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une réaction qui se produit en tube à essai, en dehors d'un organisme vivant.
In vivo	Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une exploration qui est observée ou pratiquée dans l'organisme vivant.
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

I-SceI	Intron- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> endonuclease 1. Endonucléase intronique issu d'une souche de levure de boulangerie et première méganucléase caractérisée.
LAGLIDADG	Motif protéique présent dans une famille particulière de méganucléases. Ce motif assemblé avec un autre motif similaire forme le site actif de la protéine.
Locus	Un locus définit l'emplacement d'un allèle ou d'un gène sur un chromosome ou la carte factorielle le représentant.
Lymphocyte	Les lymphocytes sont des leucocytes (famille des globules blancs) qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire. En termes de structure et de fonction, on distingue deux lignées de lymphocytes différentes : les lymphocytes B et T.
Maladie monogénique	Une maladie monogénique, encore appelée maladie mendélienne, est une maladie héréditaire qui a pour origine la lésion (la mutation) d'un seul gène (Par exemple : la myopathie ou la mucoviscidose).
Méganucléase	Ciseau à ADN qui est une protéine appartenant à la famille des endonucléases. La particularité des méganucléases est de reconnaître et couper un motif ADN de grande taille (plus de 12 paires de bases). Si le site de reconnaissance et de clivage d'une méganucléase n'est pas présent dans un génome humain, la présence d'un autre site au hasard reste statistiquement très faible.
MRS	Meganuclease Recombination System. Système de Recombinaison par Méganucléase. Classiquement, le MRS comporte une méganucléase qui "coupe" une cible ADN et une matrice de ciblage ADN qui "colle" une information ADN au point de coupure. Un MRS fonctionne pour une application donnée (par exemple, le remplacement) dans un gène d'un organisme donné.
Paire de bases	Une paire de bases désigne l'appariement de deux bases azotées situées sur deux brins complémentaires d'ADN ou ARN. Cet appariement est effectué par des ponts hydrogènes. Dans l'ADN, l'adénine (symbole A) s'apparie avec la thymine (T) par deux ponts hydrogénés, et la guanine (G) s'apparie avec la cytosine (C) par trois ponts hydrogénés.
Phase clinique	Phase d'essai expérimentale intervenant après l'obtention d'une autorisation des autorités de santé et qui a pour objectif de vérifier l'innocuité, mais aussi de mesurer l'efficacité chez l'homme du futur médicament ou procédé thérapeutique.
Phase pré-clinique	Phase de test après la mise au point du procédé de synthèse industrialisable et d'une formulation administrable chez l'homme, elle consiste en des études toxicologiques sur des cellules humaines en culture et chez l'animal qui permettent de vérifier l'efficacité et l'innocuité d'un principe actif.
Phénotype	Caractéristiques physiques et physiologiques d'un individu, résultant de l'ensemble de son information génétique et de son environnement.

Phénotypique	Qui caractérise le phénotype.
Protéine	Une protéine, parfois appelée protide, est une macromolécule composée par une chaîne (ou séquence) d'acides aminés. L'enchaînement des acides aminés est codé par le génome et constitue la structure primaire des protéines. Les protéines remplissent des fonctions très diverses : la catalyse (ex: enzymes), le transport (ex: l'hémoglobine), la communication (ex: hormones), la signalisation (ex: chimiotactisme), la reconnaissance (ex: système immunitaire) ou la structure (ex: consolidation et mobilité des cellules).
RAG	Les gènes Rag 1 et 2 sont impliqués dans la fabrication des anticorps. L'absence d'un de ces deux gènes entraîne une déficience en cellules B et T chez le patient qui présente un syndrome immunitaire sévère de type SCID.
Recombinaison de l'ADN	Méthode permettant de modifier la structure cellulaire en combinant des fragments distincts d'ADN provenant ou non de gènes.
Recombinaison Homologue (RH)	Processus naturel présent dans toutes les cellules vivantes permettant de réparer de façon fidèle des cassures des deux brins de l'ADN. Il est mis en œuvre quand un chromosome ou une séquence d'ADN homologue est disponible pour réparer cette cassure. De nombreuses protéines sont impliquées dans les différentes étapes de ce processus (le réparosome). La recombinaison homologue est une technologie, utilisée par la Société, qui permet le ciblage de gène <i>in vivo</i> .
Qpix	Robot piqueur de levures utilisé par la Société pour le criblage des méganucléases.
Réparosome	Complexe protéique sophistiqué intervenant dans la réparation des lésions de l'ADN dans une cellule.
Rétrovirus	Virus à ARN, qui s'est converti en ADN après infection d'une cellule
SCID	Severe Combined ImmunoDeficiency. L'immunodéficience sévère combinée est une maladie génétique qui entraîne inévitablement de très faibles défenses immunitaires (déficit en lymphocytes B et T) face aux maladies infectieuses. La plupart des gènes responsables de cette maladie ont été, à ce jour, caractérisés.
Séquençage	Procédé utilisé pour déterminer l'ordre des acides aminés d'une protéine ou des bases dans les acides nucléiques (ADN et ARN).
Séquences promotrices	Séquences d'ADN qui sont responsables de la régulation de l'expression du gène.
Thalassémie	Les thalassémies sont des formes d'anémie héréditaire associées à une malformation dans l'hémoglobine (déficience dans la synthèse d'une ou de plusieurs des quatre chaînes formant la pécot des globules rouges). Cela se traduit par une anémie assez importante. La bêta-thalassémie se caractérise par l'absence de la chaîne bêta de l'hémoglobine.

Thérapie génique	La thérapie génique est l'insertion de gènes dans des cellules et des tissus d'un individu pour traiter une maladie, en particulier les maladies héréditaires. La thérapie génique vise particulièrement à compléter un allèle mutant défectif par un allèle fonctionnel.
Transcription	La transcription est un processus biologique qui consiste, au niveau de la cellule, en la copie des régions dites codantes de l'ADN en molécules d'ARN. En effet, si la molécule d'ADN est le support universel de l'information génétique, ce sont les molécules d'ARN qui sont reconnues par la machinerie de traduction en séquences protéiques. Les ARN peuvent aussi avoir d'autres fonctions (voir § ARN).
Transgène	Gène étranger introduit dans le génome d'un organisme génétiquement modifié.
Transgénique	Organisme (animal ou plante) dont le génome a été modifié par introduction d'un gène étranger.
Twister	Bras robotisé pour la manutention de microplaques.
Vecteurs	Systèmes de transfert de gènes. Ils peuvent être spécifiques à un type cellulaire et capables de fonctionner dans des cellules qui ne se divisent pas en assurant la stabilité de l'expression du gène. Il existe des vecteurs viraux (ce sont des virus transformés : rétrovirus, adénovirus et AAV (virus associé à un adénovirus), des vecteurs non-viraux (ADN plasmidique) et des vecteurs synthétiques (lipides cationiques ou liposomes). Les méthodes physiques sont l'électroporation et l'injection sans aiguille.
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	Affection héréditaire très rare se développant pendant l'enfance et se manifestant par des cancers cutanés multiples. Le <i>xeroderma pigmentosum</i> se transmet génétiquement suivant un mode récessif, c'est-à-dire que le gène porteur doit être reçu du père et de la mère pour que l'enfant développe la maladie.
X-SCID	X linked Severe Combined ImmunoDeficiency. Immunodéficiences due à l'absence de la chaîne $\gamma\epsilon$ (gamma commune) des récepteurs de cytokines. Le phénotype de SCID le plus fréquemment rencontré est lié à au chromosome X. Il est caractérisé par une absence de lymphocytes T et de lymphocytes NK, alors que les lymphocytes B sont en nombre élevé mais peu fonctionnels. Les X-SCID représentent plus de 50% des cas de SCID. Le cas le plus connu de X-SCID est celui de l'enfant-bulle.
XPC	XPC est le nom d'un des 8 gènes connus impliqués dans le syndrome <i>Xeroderma pigmentosum</i> . Il est responsable d'environ 25% des cas de cette maladie et se situe sur le chromosome 3. Il code pour un gène intervenant dans la réparation de l'ADN suite à des lésions UV.