



**Société anonyme au capital de 307 968,32 euros**  
**Siège social : 26, rue Brunel – 75017 Paris**  
**414 488 171 RCS Paris**

## **DOCUMENT DE BASE**



En application des articles L. 412-1 et L. 621-8 du Code monétaire et financier, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 17 octobre 2005 sous le n°I. 05-128 conformément aux articles 211-1 à 212-43 de son Règlement Général.

Il 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.

Ce document de base a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Cet enregistrement, effectué après examen de la pertinence et de la cohérence de l'information donnée sur la situation de la société, n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais auprès de ExonHit Therapeutics ainsi que sur les sites Internet de ExonHit Therapeutics (<http://www.exonhit.com>) et de l'Autorité des marchés financiers (<http://www.amf-france.org>)

## TABLE DES MATIERES

<b>CHAPITRE 1 - RESPONSABLES DU PROSPECTUS ET DU CONTRÔLE DES COMPTES.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Responsable du prospectus.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Attestation du responsable du prospectus.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Responsables du contrôle des comptes .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Commissaires aux comptes titulaires.....	5
1.3.2 Commissaires aux comptes suppléants.....	5
<b>1.4 Engagements de la société ExonHit Therapeutics S.A. ....</b>	<b>6</b>
<b>1.5 Responsable de l'information financière .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6 Calendrier estimatif de la communication financière .....</b>	<b>7</b>
<b>CHAPITRE 2 - RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'OPÉRATION.....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 3 - RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Renseignements de caractère général concernant la société.....</b>	<b>9</b>
3.1.1 Dénomination sociale et siège social (articles 3 et 4 des statuts).....	9
3.1.2 Forme juridique et législation applicable (article 1 des statuts).....	9
3.1.3 Date de constitution et durée de la Société (articles 1 et 5 des statuts).....	9
3.1.4 Objet social (article 2 des statuts).....	10
3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code NAF .....	10
3.1.6 Consultation des documents juridiques .....	10
3.1.7 Exercice social (article 6 des statuts).....	10
3.1.8 Affectation et répartition des bénéfices (article 23 des statuts) – Paiement des dividendes – Acomptes (article 24 des statuts).....	10
3.1.9 Assemblées générales (article 22 des statuts) .....	11
3.1.10 Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts).....	13
3.1.11 Franchissements de seuils de participation (article 11 des statuts).....	13
3.1.12 Garantie de cours (article 13 des statuts).....	14
<b>3.2 Renseignements de caractère général concernant le capital de la Société .....</b>	<b>15</b>
3.2.1 Capital social (article 7 des statuts) .....	15
3.2.2 Modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8 des statuts) .....	15
3.2.3 Capital autorisé mais non émis.....	15
3.2.4 Capital potentiel.....	19
3.2.5 Titres non représentatifs du capital.....	28
3.2.6 Tableau d'évolution du capital au 31 août 2005.....	28
3.2.7 Répartition du capital et des droits de vote de la Société.....	29
3.2.8 Pacte d'actionnaires.....	32
3.2.9 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société .....	32
3.2.10 Nantissements d'actions de la Société .....	32
3.2.11 Description du groupe ExonHit / Organigramme juridique du groupe ExonHit à la date d'enregistrement du présent document de base.....	32
3.2.12 Dividendes versés par la Société .....	34
3.2.13 Marché des titres de la Société .....	34
<b>CHAPITRE 4 - RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ D'EXONHIT .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Présentation de l'activité d'ExonHit.....</b>	<b>35</b>
4.1.1 Présentation générale .....	35
4.1.2 Moteur de découverte .....	38
4.1.3 Exploitation de la propriété intellectuelle et du savoir-faire d'ExonHit .....	43
4.1.4 Portefeuille de médicaments candidats d'ExonHit Therapeutics.....	48
4.1.5 Propriété intellectuelle .....	58
4.1.6 Aspects réglementaires .....	60
4.1.7 Laboratoires .....	63
4.1.8 Ressources humaines .....	63
<b>4.2 Facteurs de risques.....</b>	<b>64</b>
4.2.1 Risques liés à l'activité de la Société.....	64
4.2.2 Risques de propriété intellectuelle.....	69
4.2.3 Risques financiers.....	72
4.2.4 Risques industriels et liés à l'environnement.....	74
4.2.5 Assurance et couverture des risques .....	74

<b>CHAPITRE 5 - PATRIMOINE – SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS.....</b>	<b>76</b>
<b>5.1 Principales données financières consolidées.....</b>	<b>76</b>
<b>5.2 Commentaires et perspectives sur la situation financière et les résultats de l'activité.....</b>	<b>77</b>
5.2.1 Présentation générale.....	77
5.2.2 Comparaison des résultats semestriels au 30 juin 2005 et au 30 juin 2004.....	82
5.2.3 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2003.....	85
5.2.4 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2002.....	87
5.2.5 Liquidités et ressources en capital.....	89
5.2.6 Exposition aux variations des taux de change.....	92
5.2.7 Perspectives d'avenir.....	93
<b>5.3 Présentation des comptes.....</b>	<b>95</b>
5.3.1 Comptes consolidés aux 31 décembre 2002, 2003 et 2004 et comptes semestriels aux 30 juin 2005 et 30 juin 2004.....	95
5.3.2 Rapports spéciaux des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour les exercices clos les 31 décembre 2002, 2003 et 2004.....	164
<b>5.4 Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe.....</b>	<b>176</b>
<b>CHAPITRE 6 - GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....</b>	<b>177</b>
<b>6.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration et de direction.....</b>	<b>177</b>
6.1.1 Composition et fonctionnement du Directoire.....	177
6.1.2 Composition et fonctionnement du Conseil de surveillance.....	181
6.1.3 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de direction générale.....	187
6.1.4 Comités.....	188
6.1.5 Conseil scientifique.....	191
6.1.6 Comité de Direction.....	192
<b>6.2 Organisation des différentes entités de la société.....</b>	<b>192</b>
6.2.1 Organisation et compétences de la Recherche.....	192
6.2.2 Organisation et compétences du Développement.....	193
6.2.3 Organisation et compétences du Business.....	194
6.2.4 Organisation et compétences des Finances et de l'Administration.....	195
6.2.5 Procédures de contrôle interne.....	195
<b>6.3 Perspectives d'avenir et stratégie.....</b>	<b>207</b>
<b>6.4 Faits exceptionnels et litiges.....</b>	<b>207</b>
<b>6.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale de la société depuis le semestre clos le 30 juin 2005.....</b>	<b>207</b>
<b>6.6 Intérêts et rémunérations des dirigeants.....</b>	<b>208</b>
6.6.1 Intérêts des dirigeants <sup>1</sup> dans le capital de la Société et des sociétés du Groupe.....	208
6.6.2 Montant global des rémunérations et avantages en nature versés aux mandataires sociaux.....	208
6.6.3 Options de souscription d'actions consenties aux mandataires sociaux et options levées par ces derniers.....	209
6.6.4 Informations sur les opérations conclues avec les membres des organes d'administration, de direction et avec les principaux actionnaires de la Société.....	210
6.6.5 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration et de direction.....	210
<b>6.7 Intéressement du personnel.....</b>	<b>210</b>
6.7.1 Contrats d'intéressement et de participation.....	210
6.7.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société.....	211
6.7.3 Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions.....	211
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>214</b>
<b>ANNEXE A - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2002.....</b>	<b>221</b>
<b>ANNEXE B - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2003.....</b>	<b>231</b>
<b>ANNEXE C - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2004.....</b>	<b>241</b>
<b>TABLE DE CONCORDANCE.....</b>	<b>254</b>

## **CHAPITRE 1 - RESPONSABLES DU PROSPECTUS ET DU CONTRÔLE DES COMPTES**

Dans le présent document de base, l'expression « **ExonHit** », « **ExonHit Therapeutics** » ou la « **Société** » désigne la société ExonHit Therapeutics S.A. et l'expression le « **Groupe** » désigne la société ExonHit Therapeutics S.A. et ses filiales.

### **1.1 RESPONSABLE DU PROSPECTUS**

Monsieur Bruno TOCQUE, Président du Directoire

### **1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS**

« A ma connaissance et après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les données du présent document de base sont conformes à la réalité. Elles comprennent toutes les informations nécessaires aux investisseurs pour fonder leur jugement sur le patrimoine, l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives d'ExonHit Therapeutics. Elles ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

La Société a obtenu de ses contrôleurs légaux de ses comptes une lettre de fin de travaux dans laquelle ils indiquent avoir procédé, conformément à la doctrine et aux normes professionnelles applicables en France, 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 de l'ensemble du Document de base.

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2004 ont fait l'objet d'un rapport d'audit sans réserve, avec une observation de la part des commissaires aux comptes. Sans remettre en cause leur opinion, les commissaires aux comptes attirent l'attention des actionnaires sur le point suivant exposé dans la note 2.11 de l'annexe aux comptes consolidés concernant les provisions pour risques et charges et engagements de retraite : une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée pour la première fois sur l'exercice 2004 comme un changement de méthode conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC. Ce rapport figure au paragraphe 5.3.1.3.2 du présent document de base.

Les comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2003 et 31 décembre 2002 ont fait l'objet d'un rapport de certification sans réserve, ni observation de la part de Ernst & Young Audit. »

Bruno TOCQUE  
Président du Directoire

### **1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES**

#### **1.3.1 Commissaires aux comptes titulaires**

- **Ernst & Young Audit**

**Représenté par Monsieur Jean-Yves Jégourel**

Tour Ernst & Young  
Faubourg de l'Arche  
92037 Paris - la Défense Cedex

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'Assemblée Générale Mixte du 23 mai 2003 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale appelée à statuer en 2009 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

- **Audit et Diagnostic**

**Représentée par Monsieur Alain Wernert**

25, rue de Lübeck  
75116 PARIS

Nommé lors de l'Assemblée Générale Mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale appelée à statuer en 2010 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

#### **1.3.2 Commissaires aux comptes suppléants**

- **Monsieur Bruno Perrin**

Tour Ernst & Young  
Faubourg de l'Arche  
92037 Paris - la Défense Cedex

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'Assemblée Générale Mixte du 23 mai 2003 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale appelée à statuer en 2009 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

- **Monsieur Philippe Millan**

Villa H.G. Riquetti  
75015 PARIS  
Suppléant de Audit et Diagnostic

Nommé lors de l'Assemblée Générale Mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale appelée à statuer en 2010 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

- **Les Commissaires aux Comptes étaient respectivement pour les exercices clos les :**

- 31 décembre 2002 et 31 décembre 2003 :  
Titulaire : Ernst & Young Audit  
Suppléant : M. Bruno Perrin
- 31 décembre 2004 et pour les comptes semestriels clos au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005 :  
Titulaires : Ernst & Young Audit et Audit et Diagnostic  
Suppléants : M. Bruno Perrin et M. Philippe Millan

#### **1.4 ENGAGEMENTS DE LA SOCIETE EXONHIT THERAPEUTICS S.A.**

Conformément aux Règles d'Alternext, la Société s'engage à assurer :

- La diffusion sur son site Internet et sur le site d'Alternext en français ainsi qu'en anglais des informations suivantes :
  - dans les quatre mois qui suivent la clôture de l'exercice un rapport annuel comprenant ses états financiers annuels, consolidés le cas échéant et dûment certifiés, ainsi qu'un rapport de gestion (article 4.2 des Règles d'Alternext) ;
  - dans les quatre mois qui suivent la fin du deuxième trimestre, un rapport semestriel couvrant les 6 premiers mois de l'exercice (article 4.2 des Règles d'Alternext) ;
  - la convocation aux assemblées générales de même que tout document transmis aux actionnaires sans délai (article 4.4 des Règles d'Alternext) ;
  - toute information précise concernant la Société susceptible d'avoir une influence sensible sur le cours de ses titres conformément aux dispositions de l'article 4.3 des Règles d'Alternext, sans préjudice des obligations du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et d'autres exigences liées à une situation d'appel public à l'épargne ;
  - tout franchissement à la hausse ou à la baisse par toute personne agissant seule ou de concert de seuils de participation représentant 50% ou 95% du capital ou des droits de vote dans un délai de cinq jours de bourse suivant celui où elle en a connaissance ;
  - les déclarations des dirigeants concernant la cession de leurs titres.
- Sans frais pour les porteurs, le service des titres, le paiement des dividendes ou toute distribution auquel elle procédera.

#### **1.5 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE**

Monsieur Philippe Rousseau  
ExonHit Therapeutics S.A.  
26, rue Brunel  
75017 PARIS  
Téléphone : +33 (0)1.58.05.47.00

Fax : +33 (0)1.58.05.47.19  
E-mail : infofi@exonhit.com

### **Documents accessibles au public**

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et le cas échéant, les rapports, les courriers, les évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, les informations financières historiques du Groupe peuvent être consultées au siège social de la Société et une copie peut être obtenue.

### **1.6 CALENDRIER ESTIMATIF DE LA COMMUNICATION FINANCIERE**

A titre indicatif, la Société publiera ses résultats pour l'exercice clos le 31 décembre 2005 mi-mars 2006 et ses résultats pour le premier semestre de l'exercice clos le 31 décembre 2006 mi-septembre 2006.

## **CHAPITRE 2 - RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'OPÉRATION**

En cas d'opération financière par appel public à l'épargne, les informations relevant de ce chapitre feront l'objet d'une note d'opération soumise au visa de l'Autorité des marchés financiers.



## **CHAPITRE 3 - RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL**

ExonHit a émis trois catégories d'actions : des actions de catégorie A (actions ordinaires), des actions de catégorie B (actions privilégiées) et des actions de catégorie C (actions privilégiées) (ces deux catégories d'actions B et C bénéficient de droits privilégiés en matière notamment de droit à l'information, de dividendes et de boni de liquidation). L'assemblée générale mixte des actionnaires et les assemblées spéciales des porteurs respectivement d'actions de catégorie B et de catégorie C réunies le 9 septembre 2005 ont formellement approuvé pour la première, l'assimilation des actions de catégorie B et de catégorie C aux actions ordinaires et pour les deux autres, la renonciation des actionnaires B et C à leurs droits privilégiés, sous condition suspensive de la publication par Euronext Paris S.A. de l'avis d'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris S.A.

La transformation des actions de catégorie B et de catégorie C en actions ordinaires est soumise à la condition résolutoire de la non-réalisation de l'offre d'actions à intervenir dans le cadre de l'admission sur Alternext, pour le cas où les actions objet de l'offre ne donneraient pas lieu à règlement-livraison dans un délai de trois mois à compter de la publication de l'avis d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris. Il est précisé qu'une seule et unique catégorie d'actions sera admise, le cas échéant, aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

Par ailleurs, l'assemblée générale mixte des actionnaires du 9 septembre 2005 a décidé certaines modifications statutaires sous la condition suspensive de l'admission des actions aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris S.A.

Les actions et les statuts sont décrits dans le présent document de base tels qu'ils existeront une fois réalisée l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris S.A.

### **3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE**

#### **3.1.1 Dénomination sociale et siège social (articles 3 et 4 des statuts)**

La dénomination sociale de la Société est ExonHit Therapeutics S.A.

Le siège social de la Société se situe à Paris, 26, rue Brunel (75017).

Téléphone : 01.58.05.47.00

#### **3.1.2 Forme juridique et législation applicable (article 1 des statuts)**

ExonHit est une société anonyme de droit français à Directoire et Conseil de surveillance soumise notamment aux dispositions du Livre II du Code de commerce et du décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

#### **3.1.3 Date de constitution et durée de la Société (articles 1 et 5 des statuts)**

La Société a été constituée sous la forme d'une société anonyme à Conseil d'administration le 15 octobre 1997. L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du

27 juillet 2000 a modifié le mode d'administration et de direction de la Société et a opté pour la forme d'une société à Directoire et Conseil de surveillance.

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 20 novembre 1997 pour une durée maximale de 99 ans à compter de cette date, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

#### **3.1.4 Objet social (article 2 des statuts)**

La Société a pour objet, en France et dans tous les pays :

toutes activités commerciales et scientifiques touchant au domaine des biotechnologies, et, plus généralement, toutes opérations commerciales, industrielles, financières ou autres se rattachant directement ou indirectement à l'objet social.

#### **3.1.5 Registre du commerce et des sociétés, code NAF**

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 414 488 171.

Son code NAF est le 731 Z. Il correspond à l'activité de Recherche - développement en sciences physiques et naturelles.

#### **3.1.6 Consultation des documents juridiques**

Les statuts de la Société ainsi que les procès-verbaux des assemblées générales, les rapports des Commissaires aux comptes et tous autres documents sociaux peuvent être consultés au siège social de la Société.

#### **3.1.7 Exercice social (article 6 des statuts)**

L'exercice social commence le 1<sup>er</sup> janvier et se clôture le 31 décembre de chaque année.

#### **3.1.8 Affectation et répartition des bénéfices (article 23 des statuts) – Paiement des dividendes – Acomptes (article 24 des statuts)**

Le compte de résultat, qui récapitule les produits et les charges de l'exercice, fait apparaître, par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5 % au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque la réserve atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue en dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice, diminué des pertes antérieures, ainsi que des sommes à porter en réserves en application de la loi ou des statuts, et augmenté du report bénéficiaire.

Sur ce bénéfice, l'assemblée générale peut prélever toutes sommes qu'elle juge à propos d'affecter à la dotation de tous fonds de réserves facultatives ou de reporter à nouveau.

En outre, l'assemblée générale peut décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués.

La perte, s'il en existe, est portée en report à nouveau pour être imputée sur les bénéfices des exercices ultérieurs, jusqu'à extinction.

Hors le cas de réduction de capital, aucune distribution ne peut être faite aux actionnaires lorsque les capitaux propres sont ou deviendraient, à la suite de celle-ci, inférieurs au montant du capital augmenté des réserves légales ou statutaires.

Les modalités de mise en paiement des dividendes votés par l'assemblée générale sont fixées par elle ou, à défaut, par le Directoire. Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation par autorisation de justice.

L'assemblée générale ordinaire a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende, en numéraire ou en actions dans les conditions légales et réglementaires applicables.

Le Directoire a la faculté de décider la mise en paiement d'acomptes sur dividende dans les conditions prescrites par la loi.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits au profit de l'Etat.

### **3.1.9 Assemblées générales (article 22 des statuts)**

#### *3.1.9.1 Convocation aux assemblées*

Les assemblées générales sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

#### *3.1.9.2 Participation aux assemblées*

L'assemblée générale se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre d'actions qu'ils possèdent pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

Le droit d'assister ou de se faire représenter à l'assemblée est subordonné :

- en ce qui concerne les titulaires d'actions nominatives, à l'inscription de l'actionnaire dans les comptes de la Société cinq jours au moins avant la date de réunion de l'assemblée ;
- en ce qui concerne les titulaires d'actions au porteur, au dépôt, cinq jours au moins avant la date de la réunion de l'assemblée générale, dans les conditions prévues par l'article 136 du décret n° 67-236 du 23 mars 1967, aux lieux indiqués par l'avis de convocation, d'un certificat délivré par l'intermédiaire teneur de compte constatant l'indisponibilité des actions inscrites en compte jusqu'à la date de l'assemblée générale.

Toutefois, le Directoire peut abréger ou supprimer les délais mentionnés aux alinéas ci-dessus.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes dans les conditions prévues par la loi et les règlements :

- donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé à l'alinéa précédent de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute assemblée, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Directoire mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par télétransmission.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance 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, représentés ou ayant voté à distance.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur première convocation, le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital social qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

### *3.1.9.3 Présidence de l'assemblée - Scrutateurs*

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil de surveillance ou, en son absence, par le membre du Conseil de surveillance le plus ancien présent à cette assemblée. A défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

### **3.1.10 Forme des actions et identification des actionnaires (article 10 des statuts)**

#### *3.1.10.1 Forme des actions*

Les actions entièrement libérées sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire. Elles donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

#### *3.1.10.2 Identification des actionnaires*

La Société pourra, à tout moment, faire usage des dispositions légales et réglementaires prévues en matière d'identification des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées générales, et en particulier des dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce.

### **3.1.11 Franchissements de seuils de participation (article 11 des statuts)**

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires.

La transmission des actions, quelle que soit leur forme, s'opère par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Outre l'obligation légale d'information, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres de capital représentant une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote aux assemblées, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède, ainsi que des valeurs mobilières qu'elle possède donnant accès à terme au capital et des droits de vote qui y sont potentiellement attachés, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement du seuil de 2%. Cette information est renouvelée pour la détention de chaque fraction additionnelle de 2% du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée et consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément, 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la Société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 avant dernier alinéa du Code de commerce.

En outre toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à franchir à la hausse ou à la baisse des seuils de participation représentant 50% ou 95% du capital ou des droits de vote doit en informer la Société par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. La Société rend cette information publique dans un délai de 5 jours suivant celui où elle en a connaissance.

### **3.1.12 Garantie de cours (article 13 des statuts)**

Dans l'hypothèse où une personne physique ou morale, agissant seule ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (ci-après dénommée individuellement l'« Initiateur », étant précisé que, en cas de pluralité de personnes agissant de concert avec l'Initiateur, ces dernières seront solidairement tenues des obligations qui pèsent sur l'Initiateur aux termes du présent article), acquerrait ou conviendrait d'acquérir, directement ou par l'intermédiaire d'une ou plusieurs sociétés que l'Initiateur contrôlerait ou dont il viendrait à prendre le contrôle au sens de l'article L.233-3 I et II du code de commerce, un ou plusieurs blocs de titres lui conférant, compte tenu des titres ou des droits de vote qu'il détient déjà, la majorité du capital ou des droits de vote de la Société, l'Initiateur devra offrir à tous les autres actionnaires de la Société d'acquérir toutes les actions de cette dernière qu'ils détiennent au jour du franchissement du seuil susmentionné.

L'offre d'acquisition des actions sera ferme et irrévocable et ne pourra être conditionnée à la présentation d'un nombre minimal de titres ou à une quelconque autre condition suspensive.

L'offre d'acquisition des actions devra faire l'objet d'un avis publié dans un journal d'annonces légales et dans un quotidien économique et financier de diffusion nationale, qui devront comprendre notamment l'identité de l'Initiateur et le cas échéant des personnes agissant de concert avec lui, le pourcentage détenu en capital et en droits de vote dans la Société par l'Initiateur et, le cas échéant, les personnes agissant de concert avec lui, le prix par action proposé pour les actions visées, le nom et les coordonnées de l'établissement centralisateur des ordres, un calendrier des opérations indiquant la date de début d'offre, la date de clôture de l'offre (qui ne pourront être espacées de moins de dix (10) jours de bourse) ainsi que la date de règlement de livraison.

Le prix auquel l'Initiateur se portera acquéreur sur le marché sera le prix auquel la cession du bloc a été ou doit être réalisée, et seulement à ce cours ou à ce prix, et en cas de pluralité de blocs, le prix le plus élevé.

Tous les détenteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital qui souhaiteraient bénéficier de l'offre devront, si les termes et conditions des valeurs mobilières qu'ils détiennent le permettent, et à compter du jour de publication de l'avis susmentionné au journal d'annonces légales, et jusqu'au cinquième jour de bourse précédant la fin de l'offre susmentionnée, exercer, souscrire ou convertir l'intégralité des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiendraient alors de manière à devenir titulaires d'actions et être en mesure de participer à l'offre.

L'Initiateur devra déférer sans délai à toute demande d'information qui lui serait faite par la Société en rapport avec les stipulations du présent article.

Les stipulations du présent article cesseront automatiquement de s'appliquer à la date d'entrée en vigueur de toute disposition législative ou réglementaire imposant, sur Alternext, une garantie de cours dans des circonstances similaires. La loi du 26 juillet 2005 pour la confiance et la

modernisation de l'économie habilite l'Autorité des marchés financiers à prendre de telles dispositions. Le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers n'a pas été modifié à ce jour pour prévoir cette obligation de garantie de cours pour les titres négociés sur Alternext.

## **3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LE CAPITAL DE LA SOCIETE**

### **3.2.1 Capital social (article 7 des statuts)**

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital social s'élève à 307 968,32 euros. Il est divisé en 19 248 020 actions de 0,016 euro de valeur nominale chacune.

Les actions de la Société sont entièrement souscrites, intégralement libérées et toutes de même catégorie.

### **3.2.2 Modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8 des statuts)**

Toute modification du capital ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

### **3.2.3 Capital autorisé mais non émis**

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 9 septembre 2005 a délégué au Directoire, respectivement dans ses résolutions n° 3 à 11 :

1. sa compétence, sous condition suspensive du règlement-livraison des actions qui seront émises au titre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, pour décider de procéder, en une ou plusieurs fois, pendant une période de 26 mois à compter de cette assemblée, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, à l'émission, soit en euros, soit en monnaie étrangère ou en tout autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital, les actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent accès conférant les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance, étant précisé que :
  - (i) est exclue toute émission d'actions de préférence ;
  - (ii) le montant nominal maximal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de cette délégation, ne pourra excéder un montant nominal de 138 212 euros, montant auquel s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires ainsi qu'aux stipulations contractuelles ;
  - (iii) la somme revenant, ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de cette délégation, sera au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission desdites valeurs mobilières.
2. sa compétence pour décider de procéder, par voie d'appel public à l'épargne, en une ou plusieurs fois, pendant une période de 26 mois à compter de cette assemblée, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, soit en euros,

soit en monnaie étrangère ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, avec suppression du droit préférentiel de souscription, à l'émission d'actions de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital, les actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent accès conférant les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance ; étant précisé que :

- (i) est exclue toute émission d'actions de préférence ;
  - (ii) le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de cette délégation susvisée, ne pourra pas être supérieur à 63 480 euros, montant auquel s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant droit à des actions conformément aux dispositions légales et réglementaires ainsi qu'aux stipulations contractuelles ;
  - (iii) le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le plafond global d'augmentation de capital de 138 212 euros fixé par la résolution susvisée au paragraphe 1 ;
  - (iv) au titre de l'augmentation de capital par appel public à l'épargne à intervenir à l'occasion de l'admission de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Directoire et résultera de la confrontation de l'offre des titres et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels, sans que ce prix puisse être inférieur à 2 euros ;
  - (v) une fois les actions de la Société admises aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, le prix d'émission devra être compris entre 80% et 120% de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission (étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la présente délégation, les titres de la Société étaient admis aux négociations sur un marché réglementé, le prix serait fixé conformément à la loi).
3. sa compétence pour augmenter, pendant une période de 26 mois, le nombre de titres à émettre pour chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription dans les trente jours de la clôture de la souscription et dans la limite de 15% de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale ; étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond global d'augmentation de capital de 138 212 euros fixé par la résolution susvisée au paragraphe 1.
4. sa compétence pour décider, pendant une durée de 18 mois, l'émission d'actions de la Société pour un montant nominal maximal de 32 000 euros au profit de la Société bioMérieux, montant auquel s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires ainsi qu'aux stipulations contractuelles ; étant précisé que :
- (i) ce montant s'imputera sur le plafond maximal d'augmentation de capital de 138 212 euros fixé par la résolution susvisée au paragraphe 1 ;



- (ii) est exclue toute émission d'actions de préférence ;
  - (iii) le prix de souscription des actions nouvelles sera égal au prix d'émission des actions fixé par le Directoire au titre de l'augmentation de capital par appel public à l'épargne à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris et résultera de la confrontation de l'offre des titres et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels ;
  - (iv) les actionnaires ont supprimé leur droit préférentiel de souscription aux actions nouvelles qui seraient émises en vertu de la présente résolution et ont réservé le droit de souscrire ces actions au profit de la société bioMérieux, société anonyme dont le siège social est situé à Marcy l'Etoile (69280) immatriculé au RCS-Lyon sous le numéro 673 620 399, en vertu de l'article L. 225-138, I, du Code de commerce.
5. les pouvoirs nécessaires pour augmenter, pendant une période de 26 mois à compter de cette assemblée, en une ou plusieurs fois, sur ses seules décisions, le capital social de la Société, à concurrence d'un montant nominal annuel de 2 000 euros, par émissions d'actions ou d'autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société réservées aux salariés, préretraités ou retraités adhérents à un Plan d'Epargne de la Société et des entreprises françaises ou étrangères qui lui sont liées dans les conditions de l'article L. 225-180 du Code de commerce et de l'article L. 444-3 du Code du travail. Il est précisé que ce montant s'imputera sur le plafond maximal d'augmentation de capital de 138 212 euros fixé par la résolution susvisée au paragraphe 1.
  6. les pouvoirs nécessaires pour consentir, dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 à L. 225-185 du Code de commerce et pour une période de 38 mois à compter de cette assemblée, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et, le cas échéant, les mandataires sociaux de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-180 dudit Code, des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société à concurrence d'un nombre maximal de 200 000 actions. Il est précisé que tant que la résolution visée au paragraphe 1 sera en vigueur, le montant nominal total des augmentations de capital réalisées au titre de la résolution visée au paragraphe 1 et de la présente résolution ne pourra dépasser 138 212 euros ;
  7. les pouvoirs pour procéder, pendant une durée de 38 mois, dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce, à une attribution gratuite d'actions de la Société, existantes ou à émettre, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-180 dudit Code ; étant entendu que les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne pourront donner droit à un nombre total d'actions existantes ou nouvelles supérieur à 750 000.
  8. sa compétence pour décider de procéder, dans le cadre des dispositions des articles L. 225-129-2 et L. 225-138 du Code de commerce et pour une période de 1 an à compter de cette assemblée, en une ou plusieurs fois, à l'émission de bons de souscription d'actions, donnant droit à un maximum de 1 595 750 actions nouvelles ordinaires de la

Société d'une valeur unitaire de 0,016 euro au profit des titulaires de bons E de souscription d'actions, étant entendu que :

- (i) Les actionnaires ont supprimé leur droit préférentiel de souscription aux BSA à émettre et réservé le droit de souscrire ces BSA au profit de la catégorie des porteurs de bons E de souscription d'actions attachés aux ABSA émises par la Société sur la base de la décision de l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 ;
- (ii) l'émission de ces bons de souscription d'actions au profit de chaque bénéficiaire est conditionnée (a) à la réalisation du règlement-livraison des actions qui seront émises dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, (b) à la renonciation préalable par ledit bénéficiaire, titulaire de bons E de souscription d'actions et des bons F de souscription d'actions, à l'exercice de l'ensemble des droits attachés auxdits bons E de souscription d'actions et des bons F de souscription d'actions, et (c) au transfert desdits bons à la Société pour annulation ;
- (iii) le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de cette délégation ne pourra excéder un montant de 25 532 euros ;
- (iv) ce montant nominal s'imputera sur le plafond global d'augmentation de capital de 138 212 euros fixé par la résolution susvisée au paragraphe 1 ;
- (v) le prix de souscription de ces bons sera égal à 0,01 euro par bon ;
- (vi) le prix d'émission des actions nouvelles par exercice des BSA sera égal au prix de l'offre d'actions à intervenir qui sera fixé par le Directoire, au titre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris, par utilisation de la délégation consentie à la résolution visée au paragraphe 2 sans toutefois pouvoir excéder 3,75 euros par action, et qui résultera de la confrontation de l'offre des titres et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels.

Le tableau ci-dessous présente, de façon synthétique, les délégations accordées par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 9 septembre 2005 au Directoire :

<b>Délégations données au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire</b>		<b>Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros)</b>	<b>Durée de la délégation<sup>(1)</sup></b>
1.	Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires	138 212	26 mois
2.	Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par appel public à l'épargne	63 480	26 mois
3.	Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires	15% du montant de l'émission initiale	26 mois
4.	Augmentation de capital par émission d'actions de la Société au profit de la société bioMérieux	32 000	18 mois
5.	Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne	2 000	26 mois
		<b>Nombre maximal d'actions susceptibles d'être attribuées</b>	
6.	Attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions de la Société	200 000	38 mois
7.	Attribution gratuite d'actions nouvelles ou existantes de la Société	750 000	38 mois
8.	Emission de bons de souscription d'actions au profit des titulaires de bons E de souscription d'actions	1 595 750	1 an

<sup>(1)</sup> A compter de la date de l'assemblée générale extraordinaire du 9 septembre 2005.

### **3.2.4 Capital potentiel**

#### *3.2.4.1 Bons de souscription d'actions*

Sur la base d'une décision de l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001, 6 778 700 puis 1 200 000 actions nouvelles ont été émises. Chaque action est assortie de deux bons de souscription d'actions détachables (les «ABSA»), dits respectivement les bons E de souscription d'actions et les bons F de souscription d'actions.

### *Bons E*

Cinq bons E donnent le droit de souscrire une action au prix de 3,75 euros par action. Ces bons sont exerçables depuis le 29 novembre 2001 et jusqu'au 29 novembre 2008 inclus.

En cas d'exercice de la totalité des bons, la Société devra émettre 1 595 740 actions d'une valeur nominale de 0,016 euro par action.

### *Bons F*

Chaque bon F donne le droit de souscrire un nombre d'actions d'une valeur nominale de 0,016 euro par action, déterminé par une formule approuvée par les actionnaires.<sup>1</sup>

Ces bons sont exerçables depuis le 29 novembre 2001 et jusqu'au 29 mai 2007 inclus à condition que certains événements se produisent.<sup>2</sup>

Les bons F deviendront caducs en cas d'admission des actions de la Société sur une « bourse de valeurs française ou étrangère ».

Pour plus de détails, se reporter à la note 10 des notes annexes aux comptes consolidés et à la note 2.9 des notes annexes aux comptes annuels.

---

<sup>1</sup> Dans l'hypothèse où les bons F deviendraient exerçables, chaque bon F donnera à son titulaire le droit de souscrire à leur valeur nominale un nombre "NA" d'action(s) nouvelle(s), égal au résultat de la formule suivante :

$$\frac{NA}{(Pn/N - Nom)} = \frac{(Ps - Pn/N)}{(Pn/N - Nom)}$$

- **Ps** étant égal au prix unitaire de souscription desdites ABSA (soit 3,75 euros),
- **Pn/N** étant égal au prix d'entrée le moins élevé d'un investisseur dans le cadre de toutes les opérations sur le capital intervenues jusqu'à la date d'exercice, sans pouvoir être inférieur à **Nom**.
- **Nom** étant égal (i) à la valeur nominale des actions de la Société ou (ii), le cas échéant, en cas d'incorporation de primes ou de réserves au capital, au montant en numéraire que devra verser le titulaire du bon F pour souscrire une action nouvelle.
- Les bons F ne pourront être exercés que pour un nombre entier d'actions, leurs titulaires faisant leur affaire des rompus, et s'il en reste encore après, le nombre d'actions à retenir sera amené au nombre entier inférieur si le résultat (après la virgule) est inférieur ou égal à 0,5 et à un nombre entier supérieur si le résultat après la virgule est supérieur à 0,5 en payant, le cas échéant, et si nécessaire, une soulte.

<sup>2</sup> L'exercice des bons F est conditionné par la survenance de l'une des opérations sur capital suivantes:

- une émission de valeurs mobilières conférant immédiatement ou à terme à un souscripteur une quotité du capital,
- la Société ferait l'objet d'une opération de fusion, apport en société ou autre opération,

et dans tous les cas, à condition que l'opération considérée intervienne sur le fondement d'une valorisation de la Société inférieure à 3,75 euros par titre de la Société, que ce soit à titre de prix d'émission ou de cession, de valeur d'échange, de conversion, de remboursement, de souscription ou de liquidation (étant précisé que cette valeur sera ajustée pour tenir compte, s'il y a lieu, des différentes opérations qui auraient eu lieu préalablement à une telle opération et qui auraient donné lieu à un ajustement des droits du ou des titulaires des bons E et F conformément à la loi).

A la suite de l'adoption de la résolution n° 11 (décrite au point 8 du paragraphe 3.2.3 ci-dessous) par les actionnaires réunis en assemblée générale mixte le 9 septembre 2005, les détenteurs des Bons E et F se sont engagés à céder leurs bons à ExonHit pour annulation, sous condition suspensive du règlement-livraison des actions qui seront émises dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris. En contrepartie, la Société s'est engagée à (i) annuler les Bons E et F sous la condition suspensive ci-dessus indiquée, et (ii) émettre de nouveaux bons de souscription d'actions donnant le droit de souscrire au même nombre d'actions que les Bons E, soit un maximum de 1 595 740 actions nouvelles dans les limites et conditions fixées par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société (pour plus de détails, se reporter au paragraphe 3.2.3).

#### *3.2.4.2 Obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions*

Dans le cadre d'un emprunt obligataire émis par décisions du Directoire des 26 septembre et 17 novembre 2003, et en vertu des autorisations conférées par les assemblées générales extraordinaires des 25 mai, 2 septembre et 17 novembre 2003, la Société a procédé, le 1<sup>er</sup> février 2004, à l'émission de 2 206 430 obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (les « OCABSA ») pour un montant total de 8 274 112,50 euros au prix d'émission de 3,75 euros par OCABSA.

L'assemblée générale extraordinaire du 14 décembre 2004, après avoir obtenu l'autorisation de l'assemblée spéciale des titulaires d'OCABSA, a proposé à chaque titulaire d'OCABSA d'opter pour le remboursement anticipé de ses OCABSA en principal et intérêts échus, le remboursement effectif devant intervenir au plus tard le 31 janvier 2005. A cette date, une partie des titulaires d'OCABSA ayant accepté cette proposition, 1 553 095 OCABSA ont été remboursées pour un montant de 6 832 554 euros (en principal et intérêts). En outre, cette assemblée générale extraordinaire du 14 décembre 2004 et cette assemblée spéciale des titulaires d'OCABSA ont amendé les stipulations du contrat d'émission régissant les relations entre la Société et les titulaires d'OCABSA n'ayant pas opté pour le remboursement anticipé au 31 janvier 2005. Les conditions du contrat d'émission des OCABSA, telles qu'amendées le 14 décembre 2004, sont décrites ci-après. Au 31 août 2005, le nombre d'OCABSA s'élève à 653 335.

Les OCABSA portent intérêt au taux de 6% par an. Les intérêts sont capitalisés et payables en une seule fois à la date d'échéance de l'emprunt, soit le 31 juillet 2006.

Chaque action nouvelle émise en cas de conversion des OCABSA sera assortie de deux bons de souscription d'actions, dits respectivement bons E et bons F dont les caractéristiques seront identiques aux bons décrits au paragraphe 3.2.4.1 ci-dessus, à l'exception du prix d'exercice qui, pour les bons E, sera le prix de conversion des OCABSA.

Les détenteurs des OCABSA se sont engagés sous condition suspensive du règlement-livraison des actions qui seront émises dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, à céder leurs Bons F à la Société pour annulation.

Les obligataires ont le droit de convertir la valeur nominale des OCABSA et les intérêts capitalisés à tout moment pendant la durée de l'emprunt. Le prix de conversion est variable et est déterminé au moment de la conversion en fonction de la survenance d'un des événements qualifiants suivants :

- la Société obtient un nouveau financement au moyen d'une augmentation de capital d'un montant supérieur à 6 millions d'euros pour un prix unitaire de souscription « P » impliquant un ou plusieurs tiers investisseurs financiers ou,
- la Société fait l'objet soit d'une offre d'acquisition par un tiers d'au moins 95% de ses titres, soit d'une fusion avec un tiers pour un prix égal à P.

Dans l'hypothèse où l'un de ces deux événements surviendrait avant la date d'échéance de l'emprunt, le prix unitaire de conversion « P<sub>c</sub> » serait égal à :

- P, si P est inférieur à 3,75 euros par action ;
- 3,75 euros, si P est supérieur ou égal à 3,75 euros par action.

Dans ces deux hypothèses et afin de pouvoir se prévaloir d'un prix de conversion égal à P, les obligataires devront avoir adressé à la Société leur demande de conversion dans les 90 jours suivant la date de réalisation de cet événement. Dans le cas contraire, le prix de conversion demeure inchangé.

En l'absence de survenance d'un événement qualifiant au plus tard à la date d'échéance de l'emprunt et dans l'hypothèse où, entre le 1<sup>er</sup> octobre 2003 et le 31 juillet 2006, la Société n'atteindrait pas, sur toute la période concernée, un montant total de revenus bruts consolidé supérieur à 13 750 000 euros (hors subventions et revenus issus de la vente des programmes EHT 0201, EHT 0202 et EHT 0101), le prix unitaire de conversion sera égal à 1 euro par action. Dans tous les autres cas, P<sub>c</sub> sera égal à 3,75 euros par action.

Si à la date d'échéance de l'emprunt, la situation de trésorerie consolidée de la Société montre, qu'après remboursement du principal et des intérêts aux détenteurs d'OCABSA qui n'auront pas demandé la conversion de leurs OCABSA en actions à cette date, ne permet pas la continuation de l'exploitation de la Société au moins jusqu'au 31 décembre 2007, sur la base d'un *business plan* présenté par le Directoire et approuvé par le Conseil de surveillance au plus tard le 30 juillet 2006, l'obligataire sera remboursé en actions selon le prix défini ci-dessus.

La Société considère que les revenus qu'elle a générés entre le 1<sup>er</sup> octobre 2003 et le 30 juin 2005 ajoutés aux revenus sécurisés sur la période du 30 juin 2005 au 31 juillet 2006 prenant en compte un taux de change euro-US dollar de 1,3 sur cette période lui semblent suffisants pour écarter l'hypothèse d'une conversion des OCABSA à 1 euro par action.

Sur la base d'hypothèses arrêtées par la Société au 30 septembre 2005, la Société estime que si toutes les OCABSA étaient converties à un prix unitaire de conversion de 3,75 euros, le nombre d'actions nouvelles à émettre serait égal au principal et aux intérêts échus à cette date divisé par le prix de 3,75 euros, soit 797 713 actions nouvelles ou 4,1% du nombre total d'actions en circulation au 30 septembre 2005. Lors de la conversion, des OCABSA, 797 713 bons E seraient également émis. En cas d'exercice de la totalité des bons E attachés aux OCABSA, telles que décrites ci-dessus et sachant que 5 bons E donnent droit de souscrire à une action au prix de conversion, 159 543 actions nouvelles seraient ainsi émises, soit 0,8% du nombre total d'actions en circulation au 30 septembre 2005.

### 3.2.4.3 Options de souscription d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de base, la Société a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre de trois autorisations successives votées par les actionnaires en 1998, 2000 et 2001. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées donnent droit à la souscription de 1 505 993 actions de la Société.

- Options de souscription d'actions octroyées sur le fondement de l'autorisation de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 26 janvier 1998 (« Plan 1998 »)

L'assemblée générale extraordinaire du 26 janvier 1998 a autorisé le Conseil d'administration à consentir, pour une durée de cinq ans à compter de cette assemblée, au bénéfice des mandataires sociaux dirigeants et des membres du personnel salarié de la Société des options donnant droit à la souscription d'actions de la Société, dans la limite d'un montant nominal maximal de 15 244,90 euros.

A la date d'enregistrement du présent document de base, dans le cadre du Plan 1998, les options de souscription d'actions en circulation donnent droit de souscrire à 129 000 actions au prix de souscription de 0,016 euro par action. Ce prix a été ajusté afin de tenir compte de la division de la valeur nominale intervenue le 28 mai 2001.

L'assemblée générale extraordinaire du 2 février 2000 a annulé le solde non encore utilisé d'options au titre de ce plan.

Ces options doivent être levées dans un délai maximal de 10 ans à compter de leur date d'octroi.

Le Directoire du 23 juin 2005 a amendé les conditions de ce plan en prévoyant que les bénéficiaires d'options de souscription qui perdraient la qualité de salarié continueraient toutefois de pouvoir les exercer pendant les 6 mois suivant la perte de cette qualité, à l'exception de l'hypothèse d'un licenciement pour faute. Toute option non exercée à l'issue de cette période serait perdue.

- Options de souscription d'actions octroyées sur le fondement de l'autorisation de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 2 février 2000 (« Plan 2000 »)

L'assemblée générale extraordinaire du 2 février 2000 a autorisé le Directoire à consentir, pour une durée de cinq ans, au bénéfice des mandataires sociaux et des membres du personnel salarié de la Société et des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce des options donnant droit à la souscription d'actions de la Société dans la limite d'un montant nominal maximal de 15 244,90 euros.

A la date d'enregistrement du présent document de base, dans le cadre du Plan 2000, les options de souscription d'actions en circulation exerçables donnent droit de souscrire à 595 000 actions (dont 391 000 actions au prix d'exercice de 1,25 euro et 204 000 actions au prix d'exercice de 4,29 euros). Ces prix ont été ajustés afin de tenir compte de la division de la valeur nominale intervenue le 28 mai 2001.

L'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 a annulé le solde non encore utilisé des options au titre de ce plan.

- Options de souscription d'actions octroyées sur le fondement de l'autorisation de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 29 novembre 2001 (« Plan 2001 »)

L'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 a autorisé le Directoire à consentir, pour une durée de 38 mois à compter de cette assemblée, au bénéfice des mandataires sociaux et des membres du personnel salarié de la Société et des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce des options donnant droit à la souscription d'actions dans la limite d'un montant nominal maximal de 16 000 euros.

Le prix de souscription des actions est déterminé par le Directoire de la façon suivante :

- si les titres de la Société sont admis aux négociations sur un marché réglementé, le prix de souscription ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options sont consenties ;
- si les titres de la Société ne sont pas admis aux négociations sur un marché réglementé, le prix de souscription par les bénéficiaires des options est fixé par référence à l'actif net réévalué divisé par le nombre d'actions sur la base du dernier bilan approuvé.

Les options ainsi octroyées sont exerçables par tiers par période annuelle à compter de la première date anniversaire de leur attribution par le Conseil d'administration ou le Directoire. Les options ne deviennent exerçables pour les résidents fiscaux français qu'une fois la période d'indisponibilité fiscale terminée.

Le Directoire du 16 août 2004 a modifié les conditions d'exercice de ce plan. Désormais, les options attribuées sont considérées comme acquises par leur bénéficiaire et exerçables en application des conditions d'exercice définies lors de chaque attribution d'options de souscription d'actions, si celui-ci a la qualité de salarié ou de mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société du groupe à chacune des trois dates anniversaire de l'attribution. Dans le cas contraire, le bénéficiaire perd ses droits sur la ou les fractions restant à lever, les options correspondantes devenant ainsi caduques.

Depuis la réunion du Directoire du 16 août 2004, les actions qui résultent de l'exercice de ces options peuvent être librement cédées à compter du quatrième anniversaire de l'attribution de ces options.

A la date d'enregistrement du présent document de base, dans le cadre du Plan 2001, les options de souscription d'actions en circulation donnent droit de souscrire à 781 993 actions au prix d'exercice de 3,75 euros.

Ces options doivent être levées dans un délai maximal de 10 ans à compter de leur date d'octroi.

#### *3.2.4.4 Récapitulatif du capital potentiel*

Au 30 septembre 2005, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription d'actions E attachés aux ABSA émises (1 595 740), des OCABSA émises (797 713 actions et 159 543 actions résultant de la conversion des BSA) et des options de souscription d'actions attribuées (1 505 993), non exercées, soit 4 058 989 actions, représentent environ 21,09% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette date.



Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des bons de souscription d'actions E attachés aux ABSA, des OCABSA et des options de souscription en circulation au 30 septembre 2005 :

	Bons de souscription d'actions E attachés aux ABSA <sup>(1)</sup>	OCABSA <sup>(1)</sup>	Options de souscription d'actions									
<b>Date de l'assemblée générale</b>	29/11/01	23/05/03 02/09/03 17/11/03 14/12/04	26/01/98	02/02/00			29/11/01					
<b>Date du Conseil d'administration ou du Directoire</b>	-	26/09/03 17/11/03	27/01/99	09/05/00	08/01/01	29/03/01	05/03/02	09/07/02	03/12/02	31/03/03	05/12/03	31/03/04
Nombre d'options/de bons/d'OCABSA autorisés	7 978 700	653 335	Dans la limite d'un montant nominal de 15 244,90 euros				Dans la limite d'un montant nominal de 16 000 euros					
Nombre total d'actions pouvant être souscrites :	1 595 740	957 256 <sup>(2)</sup>		952 806 actions au maximum					1 000 000 actions au maximum			
Nombre d'options attribuées/de bons/d'OCABSA émis	7 978 700	653 335	238 000 <sup>(3)</sup>	441 000 <sup>(3)</sup>	60 000 <sup>(3)</sup>	189 000 <sup>(3)</sup>	308 900	54 900	77 000	201 300	13 000	252 392
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées/bons/d'OCABSA émis	1 595 740	957 256 <sup>(2)</sup>	238 000 <sup>(3)</sup>	441 000 <sup>(3)</sup>	60 000 <sup>(3)</sup>	189 000 <sup>(3)</sup>	308 900	54 900	77 000	201 300	13 000	252 392
Dont : Nombre de dirigeants <sup>(4)</sup> concernés	2	2	3	3	0	0	3	0	1	4	0	4
Nombre d'options/de bons caducs	0	0	109 000	50 000	6 000	39 000	35 267	6 600	0	42 000	0	41 632
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des bons/options devenus caducs	0	0	109 000	50 000	6 000	39 000	35 267	6 600	0	42 000	0	41 632
Point de départ d'exercice des options/des bons / d'OCABSA	29/11/01	01/02/04	27/01/00	09/05/01	08/01/02	29/03/02	05/03/03	09/07/03	03/12/03	31/03/04	05/12/04	31/03/05
Date ultime d'exercice	29/11/08	31/07/06	27/01/09	09/05/10	08/01/11	29/03/11	05/03/12	09/07/12	03/12/12	31/03/13	05/12/13	31/03/14
Prix d'exercice par action	3,75	3,75 <sup>(2)</sup>	0,016	1,25	4,29	4,29	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
Nombre d'actions souscrites au 30/09/05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 30/09/05	1 595 740	957 256 <sup>(2)</sup>	129 000	391 000	54 000	150 000	273 633	48 300	77 000	159 300	13 000	210 760

(1) Seul est visé l'exercice des BSA E. Les BSA F deviendront en effet caducs en cas d'introduction en bourse de la Société.

(2) Données fondées sur une hypothèse de conversion à € 3,75, au 30 septembre 2005, des obligations en actions et de l'exercice des BSA E qui y sont attachés.

(3) Données retraitées après la division de la valeur nominale de l'action autorisée par l'assemblée générale du 28 mai 2001.

(4) Le terme dirigeant désigne les membres du Directoire et les membres du Conseil de Surveillance de la Société (voir chapitre 6 du présent document de base).

3.2.4.5 Informations relatives à la dilution potentielle du capital de la Société consécutivement aux opérations intervenues sur son capital potentiel dans les trois ans précédant la date d'enregistrement du présent document de base

Le tableau ci-dessous présente les informations relatives à la dilution potentielle du capital de la Société consécutivement aux opérations intervenues sur son capital potentiel au cours des trois derniers exercices sociaux (entrée de nouveaux actionnaires ou opérations sur le capital potentiel d'actionnaires existants) :

Nature des instruments potentiellement dilutifs	Date d'émission	Prix d'exercice	Identité des détenteurs de ces instruments	Période d'exercabilité	
				Par détenteur	Nombre d'actions auxquelles donnent droit ces instruments
ABSA <sup>(1)</sup>	29/11/01	3,75	Drestdner Kleinwort Wassertsein Ltd Danske Bank Sudinnova SA FCPR Sudinnova II FCPR Bio Discovery FCPI Soge Innovation 4 Europe Tech Fund I Mercurie Discovery II FCPR CDC-Innovation 1996 FCPR CDC Science et Innovation 2001 FCPR Sofinnova Capital II Oxford Bioscience Partners (GS/Adjunct) II LP Oxford Bioscience Partners II LP Oxford Bioscience (Bermuda) Partners II LP FCPR Banexi Ventures III Société Béarnaise de Participations Banexi SCR FCPR Natio Vie Développement 3 FCPI AGF Innovation 2	29/11/08	1 595 740

Nature des instruments potentiellement dilutifs	Date d'émission	Prix d'exercice	Identité des détenteurs de ces instruments	Période d'exercabilité	
				Par détenteur	Nombre d'actions auxquelles donnent droit ces instruments
OCABSA <sup>(2)</sup>	01/02/04	3,75	Oxford Bioscience Partners Annexe II LP Banexi Ventures III FCPR Banexi SCR FCPR Natio Vie Développement 3 Sofinnova Capital II FCPR Société Béarnaise de Participations	31/07/06	957 256 <sup>(3)</sup>
Options de souscription d'actions (AGE 26/01/98)	27/01/99	0,016	Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	27/01/09	129 000 <sup>(5)</sup>
Options de souscription d'actions (AGE 02/02/00)	09/05/01	1,25	Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	09/05/10	391 000 <sup>(5)</sup>
	08/01/01	4,29	Salariés	08/01/11	54 000 <sup>(5)</sup>
	29/03/01	4,29	Salariés	23/03/11	150 000 <sup>(5)</sup>
Options de souscription d'actions (AGE 29/11/01)	05/03/02	3,75	Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	05/03/12	273 633
	09/07/02		Salariés	09/07/12	48 300
	03/12/02		Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	03/12/12	77 000
	31/03/03		Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	31/03/13	159 300
	05/12/03		Salariés	05/12/13	13 000
	31/03/04		Dirigeants <sup>(4)</sup> et salariés	31/03/14	210 760
Dilution potentielle totale					4 058 989
Total					4 058 989

<sup>(1)</sup> Les détenteurs de ces BSA se sont engagés, sous condition suspensive du règlement-livraison des actions qui seront émises dans le cadre de l'augmentation de capital à intervenir à l'occasion de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris à céder leurs BSA à la Société pour annulation. La Société s'est elle-même engagée sous certaines conditions à émettre au profit de ces porteurs de nouveaux BSA dans les limites et conditions telles que décrites au paragraphe 3.2.3.

<sup>(2)</sup> En février 2004, la Société a procédé à l'émission de 2 206 430 OCABSA pour un montant total de 8 274 112,50 euros. En janvier 2005, 13 titulaires ont demandé le remboursement de leurs OCABSA. 1 553 095 OCABSA ont ainsi été remboursés à cette date.

<sup>(3)</sup> Données fondées sur une hypothèse de conversion à € 3,75, au 30 septembre 2005, des obligations en actions et de l'exercice des BSA qui y sont attachés.

<sup>(4)</sup> Le terme dirigeant vise ici les membres du Directoire et les membres du Conseil de surveillance.

<sup>(5)</sup> Données retraitées après la division de la valeur nominale de l'action, décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 28 mai 2001.

### 3.2.5 Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe aucun titre non représentatif du capital de la Société.

### 3.2.6 Tableau d'évolution du capital au 31 août 2005

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion (en euros)	Montant cumulé du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
5 février 1998	Augmentation de capital	2 500	250 000 F (38 112,25 €)	7 250 000 F (1 105 255,37 €)	500 000 F (76 224,51 €)	5 000	100 F (15,24 €)
17 mars 1999	Augmentation de capital	1 250	125 000 F (19 056,13 €)	-	625 000 F 95 280,64	6 250	100 F (15,24 €)
27 juillet 1999	Augmentation de capital	1 250	125 000 F (19 056,13 €)	10 125 000 F (1 543 546,29 €)	750 000 F (114 336,76 €)	7 500	100 F (15,24 €)
27 juillet 2000	Augmentation de capital	3 170	317 000 F (48 326,34 €)	89 096 020 F (13 582 600,63 €)	1 067 000 F (162 663,10 €)	10 670	100 F (15,24 €)
28 juillet 2000	Augmentation de capital (exercice de BSA)	579	57 900 F (8 826,80€)	4 689 900 F (714 970,64€)	1 124 900 F (171 489,90 €)	11 249	100 F (15,24 €)
29 mars 2001	Conversion du capital en euros et augmentation de capital par incorporation de réserves	-	8 494,10	-	179 984	11 249	16
28 mai 2001	Division de la valeur nominale des actions (1000 actions nouvelles pour 1 ancienne)	-	-	-	179 984	11 249 000	0,016
29 novembre 2001	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	6 778 700	108 459,20	25 311 665,80 €	288 443,20 €	18 027 700	0,016
29 novembre 2001	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	1 200 000	19 200	4 480 800 €	307 643,20 €	19 227 700	0,016
5 juillet 2002	Augmentation de capital réservée (AGE 30 avril 2002)	20 320	325,12	75 874,88 €	307 968,32 €	19 248 020	0,016

\* Date de la réunion du Conseil d'administration ou du Directoire, selon le cas.

### 3.2.7 Répartition du capital et des droits de vote de la Société

#### 3.2.7.1 Actionnariat de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base

Le tableau ci-après indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base :

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Fondateurs	3 750 996	19,49%	3 750 997	19,49%
Bruno Tocqué	1 252 996	6,50%	1 252 997	6,50%
Fabien Schweighoffer	1 249 000	6,49%	1 249 000	6,49%
Laurent Bracco	1 249 000	6,49%	1 249 000	6,49%
Autres	41 323	0,21%	41 323	0,21%
Jean-Luc Belingard	20 000	0,10%	20 000	0,10%
Gilles Brisson	20 321	0,11%	20 321	0,11%
Edmund Olivier de Vezin	1 000	0,01%	1 000	0,01%
Laurent Condomine	1	0,00%	1	0,00%
Michel Picot	1	0,00%	1	0,00%
Patrick Langlois	1	0,00%	1	0,00%
Groupe Oxford Bioscience Partners	2 118 670	11,01%	2 118 670	11,01%
Oxford Bioscience (Bermuda) II LP	608 450	3,16%	608 450	3,16%
Oxford Bioscience Partners (GS/Adjunct II LP)	702 530	3,65%	702 530	3,65%
Oxford Bioscience Partners II LP	806 690	4,19%	806 690	4,19%
Groupe Sofinova Partners	1 847 670	9,60%	1 847 669	9,60%
Sofinova Capital II FCPR,	1 847 670	9,60%	1 847 669	9,60%
Groupe CDC Entreprises Innovation	3 037 000	15,78%	3 037 000	15,78%
FCPR CDC Innovation 1996	1 997 000	10,38%	1 997 000	10,38%
CDC Ixis Private Equity	239 000	1,24%	239 000	1,24%
CDC Entreprises Innovation	1 000	0,01%	1 000	0,01%
CDC Science et Innovation 2001	800 000	4,16%	800 000	4,16%
AGF	753 000	3,91%	753 000	3,91%
FCPI AGF Innovation	353 000	1,83%	353 000	1,83%
FCPI AGF Innovation 2	400 000	2,08%	400 000	2,08%
Banexi Ventures Partners	3 273 680	17,01%	3 273 680	17,01%
FCPR Natio Vie Développement 3	471 340	2,45%	471 340	2,45%
Banexi SCR	515 710	2,68%	515 710	2,68%
Société Béarnaise de Participations	22 290	0,12%	22 290	0,12%
Banexi Ventures Partners III FCPR	2 263 340	11,76%	2 263 340	11,76%
Banexi Ventures Partners	1 000	0,01%	1 000	0,01%
Sudinnova	426 680	2,22%	426 680	2,22%
Sudinnova SA	106 680	0,55%	106 680	0,55%
FCPR Sudinnova II	320 000	1,66%	320 000	1,66%
La Compagnie Financière Edmond de Rothschild	533 340	2,77%	533 340	2,77%
FCPR Bio discovery	266 670	1,39%	266 670	1,39%
SOGE Innovation 4 FCPI	150 020	0,78%	150 020	0,78%
Europe Tech Fund 1	36 650	0,19%	36 650	0,19%
Mercure Discovery II	80 000	0,42%	80 000	0,42%
Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd	2 666 660	13,85%	2 666 660	13,85%
Danske Bank	800 000	4,16%	800 000	4,16%
Total	19 248 020	100,00%	19 248 020	100,00%

A la date d'enregistrement du présent document de base, le nombre d'actionnaires est de 32.

Chaque action donne droit à une voix. Le nombre de voix dont peut disposer chaque actionnaire n'est pas limité. Il n'existe pas de droit de vote double.

### *3.2.7.2 Evolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois dernières années*

Il n'y a pas eu de modification dans la répartition du capital de la Société au cours des deux dernières années à l'exception des mouvements issus de la fusion des fonds de capital risque Mercure Discovery I et Mercure Discovery II et des prêts de consommation d'actions accordés aux membres du conseil de surveillance, tenus en vertu de l'article 16 des statuts, d'être propriétaires d'au moins une action pendant la durée de leurs fonctions, et des restitutions d'actions prêtées à ces membres au terme de leur mandat.

Identité de l'actionnaire	Qualité de l'actionnaire	Pourcentage du capital détenu avant l'opération	Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions acquises	Prix unitaire des actions acquises	Pourcentage du capital acquis ou cédé	Pourcentage du capital après l'opération
<b>Personnes physiques</b>								
Patrick Langlois	Membre du Conseil de surveillance	0,00%	09/09/05	Prêt de consommation	1	—	0,00%	0,00%
Deborah Choate	Membre du Conseil de surveillance	0,01%	23/05/05	Prêt de consommation	(1 000)	—	0,01%	0,00%
Laurent Condomine	Membre du Conseil de surveillance	0%	21/07/04	Prêt de consommation	1	—	0,00%	0,00%
Jane Fiskén	Membre du Conseil de surveillance	0,00%	21/07/03	Prêt de consommation	(1)	—	0,00%	0,00%
Denis Lucquin	Membre du Conseil de surveillance	0,00%	14/02/05	Prêt de consommation	(1)	—	0,00%	0,00%
Michel Picot	Membre du Conseil de surveillance	0%	21/07/04	Prêt de consommation	1	—	0,00%	0,00%
Bruno Tocqué	Président du Directoire	6,50%	21/07/04	Prêt de consommation	(1)	—	0,00%	6,50%
		6,50%	21/07/04	Prêt de consommation	(1)	—	0,00%	6,50%
		6,50%	23/05/05	Prêt de consommation	1 000	—	0,01%	6,50%
		6,50%	09/09/05	Prêt de consommation	(1)	—	0,00%	6,50%
<b>Personnes morales</b>								
Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd	Investisseur financier	13,85%	21/07/03	Prêt de consommation	1	—	0,00%	13,85%
FCPR Mercury Discovery II	Investisseur financier	0,21%	07/06/04	Fusion	40 000	—	0,21%	0,42%
Mercury Discovery FCPR	Investisseur financier	0,21%	07/06/04	Fusion	(40 000)	—	0,21%	0,00%
Sofinova Capital II FCPR	Investisseur financier	9,60%	14/02/05	Prêt de consommation	1	—	0,00%	9,60%

### **3.2.8 Pacte d'actionnaires**

Le pacte d'actionnaires et ses avenants existant entre les actionnaires de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base seront résiliés par le biais d'un amendement en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris S.A.

### **3.2.9 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société**

A la date d'enregistrement du présent document de base, une part importante des actions de la Société est détenue par ses trois fondateurs Messieurs Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco. A cette même date, ils détiennent ensemble 3 750 997 actions représentant 19,49% du capital et des droits de vote de la Société.

### **3.2.10 Nantissements d'actions de la Société**

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe aucun nantissement sur les actions de la Société.

### **3.2.11 Description du groupe ExonHit / Organigramme juridique du groupe ExonHit à la date d'enregistrement du présent document de base**

#### **Historique**

ExonHit Therapeutics a été constituée sous la forme d'une société anonyme de droit français et immatriculée en novembre 1997. Son siège social est situé 26, rue Brunel à Paris 17ème (France).

Sur le plan opérationnel la Société a dès l'année 2000 ouvert une société filiale aux Etats-Unis, dans la région de Bethesda, près du *National Institute of Health*, principal instrument de la recherche médicale financé par le pouvoir fédéral américain.

Lors de sa création, ExonHit a rassemblé 24 millions de francs français. Le premier tour financier est venu du capital investissement français et américain : CDC Entreprises Innovation (France), Oxford Bioscience Partners (US), Sofinnova Partners (France) et Banexi Ventures Partners (France). Les autres tours ont permis d'élargir l'actionariat à des capitaux risqués européens (Dresdner Kleinwort Wasserstein et Danske Bank).

Depuis la création de l'entreprise, la Société a conclu des accords de recherche avec des sociétés pharmaceutiques, de diagnostics et de biotechnologie, basées aux Etats-Unis et en Europe et réalisé trois tours de financement. En 2000, la Société a signé un premier accord de recherche avec bioMérieux, cet accord ayant donné suite à une collaboration stratégique conclue en 2003 dans le domaine du cancer du sein.

En 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société pharmaceutique américaine Allergan pour la découverte de nouveaux médicaments dans l'ophtalmologie, la douleur et certaines maladies neurodégénératives.



Ces accords de partenariat lui ont permis de générer des ressources pour financer ses activités de recherche. Ainsi entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 30 juin 2005, la Société a reçu des paiements totaux de 14,7 millions d'euros de ses différents partenaires.

ExonHit a déposé ses premiers brevets dès l'automne 1998 revendiquant les méthodes et les produits permettant d'évaluer l'expression du génome dans toute sa diversité. De nombreuses revendications de ces brevets sont aujourd'hui accordées et offrent ainsi à ExonHit et à ses partenaires une chance de capitaliser sur cette propriété intellectuelle.

ExonHit explore les altérations qualitatives du génome qui peuvent être à l'origine de l'initiation ou du maintien de certaines pathologies. La Société a mis en place des compétences techniques essentielles au développement de ses projets et déjà réalisé des essais cliniques notamment un essai de Phase II/III sur 400 patients de 2002 à 2004 afin de mesurer l'efficacité d'Ikomio (pentoxifylline) en addition au Rilutek® comme traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Cette étude s'est terminée au troisième trimestre 2004 et n'a pas permis de démontrer de bénéfice de la prise d'Ikomio en addition du Rilutek® par rapport au Rilutek® seul.

Plus récemment, la Société a renouvelé des accords de recherche et développement et signé de nouveaux accords de collaboration avec des acteurs majeurs dans ses trois domaines clés d'activité, le médicament, le diagnostic et les outils d'analyse du génome.

Dans le médicament, la Société a prolongé jusqu'en 2007, l'accord signé avec la société américaine Allergan. Dans le diagnostic, l'accord de collaboration signé avec bioMérieux a récemment été renouvelé pour une durée de six ans et étendu, pour couvrir l'identification d'autres formes de cancer que le cancer du sein.

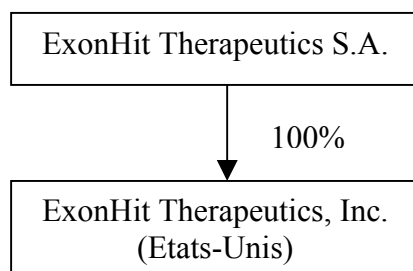
Enfin, dans le domaine des outils d'analyse du génome (biopuces), la Société a conclu, en 2004 et 2005, des accords de fabrication et de distribution avec les deux sociétés les plus importantes sur ce marché, Agilent et Affymétrie.

## **Structure**

La Société possède une filiale à 100%, ExonHit Therapeutics Inc., société américaine enregistrée dans l'Etat du Delaware (Etats-Unis), qui est engagée dans la découverte et le développement des médicaments et dans le service SpliceArray.

## **Organigramme du Groupe ExonHit**

A la date d'enregistrement du présent document de base, l'organigramme du Groupe Exonhit se présente comme suit :



### **3.2.12 Dividendes versés par la Société**

La Société n'a distribué aucun dividende au cours des trois derniers exercices.

#### **Politique de distribution**

La Société envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a en conséquence pas l'intention de distribuer de dividendes dans un futur proche.

#### **Délai de prescription**

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrits au profit de l'Etat.

### **3.2.13 Marché des titres de la Société**

A la date d'enregistrement du présent document de base, les actions de ExonHit ne sont admises sur aucun marché réglementé ou non en France ou à l'étranger. La Société a l'intention de présenter une demande d'admission de ses actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris S.A.

## CHAPITRE 4 - RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ D'EXONHIT

Le lecteur est invité à lire ce chapitre en parallèle avec le glossaire figurant à la fin du présent document de base.

### 4.1 PRESENTATION DE L'ACTIVITE D'EXONHIT

#### 4.1.1 Présentation générale

##### *La société ExonHit*

ExonHit Therapeutics est une société de découverte pharmaceutique et diagnostique travaillant en partenariat avec de grands industriels et développant son propre portefeuille de médicaments.

La Société a construit son projet sur la découverte de technologies propriétaires permettant d'exploiter un processus biologique complexe et encore très peu exploré, l'épissage alternatif de l'ARN, qui joue un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la société de construire des programmes de découverte de nouveaux médicaments, de diagnostics attractifs ainsi que des outils nouveaux pour la recherche fondamentale sur le génome humain.

L'épissage alternatif de l'ARN est un processus biologique naturel essentiel grâce auquel un seul gène peut donner naissance à plusieurs protéines. Des anomalies de l'épissage alternatif de l'ARN peuvent conduire à la production de différentes versions de protéines qui peuvent entraîner, ou contribuer au développement de différentes maladies. La Société a développé un procédé unique appelé DATAS™ (analyse différentielle des transcrits par l'Epissage Alternatif) permettant d'identifier ces anomalies. ExonHit Therapeutics a intégré ce procédé unique dans un moteur de découverte et utilise son savoir-faire pour trouver des informations sur les séquences d'événements moléculaires et cellulaires associées aux maladies qui sont difficilement détectables au moyen d'autres technologies. Des revendications de brevets sur le moteur de découverte et ses applications sont déjà accordées aux Etats-Unis et en Europe.

La Société exploite sa propriété intellectuelle au travers d'accords de collaboration de services avec des industriels dans trois domaines clés d'application – le médicament, le diagnostic et les outils d'analyse du génome – d'une part, et en poursuivant ses propres projets thérapeutiques – en particulier dans le domaine des maladies neurodégénératives – d'autre part.

Cette double approche lui permet de démultiplier les moyens mis à sa disposition pour valoriser sa technologie et de diversifier ses axes de développement sur des marchés à forte croissance.

Elle lui permet notamment de diversifier la base de ses revenus futurs avec :

- (i) Au titre des accords de collaboration de services : la sécurisation de revenus immédiats récurrents et des perspectives de flux futurs liés à des paiements de jalons de succès, des redevances sur la commercialisation des produits issus de la collaboration et des produits de cession de licences (biopuces) ; et,

- (ii) Au titre de la recherche thérapeutique : des perspectives de flux futurs liées à la cession de licences auprès de partenaires sur lesquels la Société entend s'appuyer pour assurer le développement de ses propres molécules, et qui pourraient de plus donner lieu à une co-commercialisation ou à des redevances.

ExonHit Therapeutics a signé des accords de collaboration avec des acteurs majeurs dans chacun des trois grands domaines d'application cités : le médicament, le diagnostic et les outils d'analyse du génome (biopuces).

- Dans le domaine du médicament, la Société a conclu un accord de découverte et de développement avec la société américaine Allergan. Après un premier accord de recherche en 2001, une collaboration stratégique a été signée en décembre 2002 et a été renouvelée au premier trimestre 2005 jusqu'en décembre 2007. Au titre de cette collaboration, ExonHit Therapeutics perçoit des paiements annuels de recherche et développement, et percevra des paiements de jalons de succès et des redevances sur les médicaments issus de cet effort conjoint. La Société a également négocié des droits de co-développement et de co-commercialisation sur les nouveaux médicaments issus de la collaboration dans le domaine des maladies neurodégénératives. Le savoir-faire d'ExonHit a déjà permis de proposer de nouveaux médicaments candidats dont le plus avancé (EHT/AGN 0001) est actuellement aux derniers stades de la recherche pré-clinique.
- Dans le domaine du diagnostic des cancers, la Société a conclu un accord de découverte et de développement avec la société française bioMérieux. Après un premier accord de recherche en 2000, une collaboration stratégique a été signée en janvier 2003 dans le domaine du cancer du sein et a été renouvelée et étendue en 2005 à d'autres formes de cancers pour une durée de six ans. Au titre de cette collaboration, ExonHit Therapeutics perçoit des paiements de recherche et développement pour chacun des cancers étudiés, et percevra des paiements de jalons de succès et des redevances sur les diagnostics commercialisés. Le savoir-faire d'ExonHit a déjà permis de valider en recherche un diagnostic sanguin pour la détection du cancer du sein. D'autres grands marchés comme le diagnostic sanguin du cancer du colon sont également à l'étude.
- Dans le domaine des outils d'analyse du génome (biopuces), ExonHit Therapeutics a conclu en 2004 et 2005 des accords de fabrication et de distribution avec les deux sociétés leaders de ce secteur en forte croissance, les américains Agilent et Affymetrix. L'accord conclu avec Agilent permet par ailleurs à la Société de s'appuyer sur les forces de ventes d'Agilent dans la conquête de ce marché. Les biopuces sont aujourd'hui les outils de recherche incontournables en biologie. Les principaux utilisateurs sont les groupes pharmaceutiques, diagnostics et les grands laboratoires académiques. Forte de sa propriété intellectuelle dans la conception des biopuces permettant d'étudier le génome, ExonHit attaque ce marché de 287 millions de dollars US en 2003 (source : étude "*Biochips to 2008*", The Freedonia Group) en proposant des services et en vendant des licences aux utilisateurs finaux. ExonHit

Therapeutics offre depuis 2005 plusieurs biopuces spécialisées et a su attirer des clients pharmaceutiques et académiques à travers le monde.

En parallèle, la Société développe son propre portefeuille de médicaments pour les offrir en licence aux sociétés pharmaceutiques. Les deux médicaments candidats les plus avancés de la Société sont développés pour traiter des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, Sclérose Latérale Amyotrophique...) pour lesquelles très peu d'options thérapeutiques sont actuellement disponibles et qui ont un fort besoin de nouvelles thérapies efficaces. Le premier médicament candidat, EHT 0202, a déjà été évalué chez l'homme en essai clinique de Phase I. La Société a l'intention d'entrer en essais cliniques de Phase II dans les prochains mois pour le traitement de la maladie d'Alzheimer après avoir validé chez les individus âgés que la toxicité et la distribution ne sont pas modifiées fondamentalement par rapport aux individus enrôlés en Phase I. La Société a également développé un deuxième médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, EHT 0206, qui sera administré pour la première fois chez l'homme, en Phase I, une fois les essais pré-cliniques finalisés. Enfin, la Société dispose d'autres médicaments candidats à l'étude dans différents programmes de recherche pré-clinique, et qui sont destinés à traiter différents cancers et les dégénérescences de la rétine. Ce portefeuille de médicaments a été constitué à partir des résultats obtenus en utilisant son moteur de découverte combinant la technologie brevetée de profilage du génome, DATAS™, et des expertises en biologie, en chimie et en clinique. La Société a l'intention de s'appuyer sur des partenariats pour le développement clinique et la commercialisation de ses produits.

### *Stratégie de la Société*

La Société entend continuer à exploiter sa position de propriété intellectuelle pour prendre une part croissante des grands marchés des sciences de la vie. La Société entend poursuivre tant les efforts collaboratifs dans les domaines du médicament, du diagnostic et des outils d'analyse du génome que ses activités propres de recherche et développement thérapeutiques. Ainsi la Société bénéficiera de la dynamique de revenus propre à chacun de ses axes de développement en augmentant la probabilité de valoriser cette position unique de propriété intellectuelle.

Les moyens principaux que la Société entend mettre en oeuvre dans cette stratégie sont les suivants :

- **capitaliser sur la dynamique enclenchée par les partenariats d'ores et déjà conclus avec les grands acteurs des sciences de la vie dans les trois domaines d'activité de la société et notamment**
  - saisir l'opportunité de développement de la société au travers de la collaboration avec Allergan. La Société souhaite pouvoir saisir l'opportunité de co-développement et de co-commercialisation inscrits dans la collaboration avec Allergan afin d'accroître son expertise et sa valeur ;
  - poursuivre les travaux de recherche inscrits dans le cadre de la collaboration avec bioMérieux, l'objectif étant d'aboutir à la commercialisation de diagnostics sanguins dans le domaine du cancer ;

- accélérer le développement de la société dans le domaine des biopuces, en s'appuyant sur les partenariats conclus avec Agilent et Affymétrie ;
- **continuer à valoriser ses brevets dans les applications thérapeutiques, diagnostiques et les outils technologiques dans des domaines non couverts par les partenariats actuels.** ExonHit entend continuer à capitaliser sur sa position brevet et son savoir-faire uniques afin de nouer des partenariats dans les domaines thérapeutiques autres que l'ophtalmologie, la douleur et les maladies neurogénéralives. De même, ExonHit Therapeutics continuera également sa recherche de partenariats dans les domaines diagnostics autres que les diagnostics cancers. La Société pourra ainsi continuer à profiter des cycles de développement produits différents dans ces deux grands domaines, avec dans le diagnostic un cycle de développement plus court et, par suite, des redevances attendues à plus brèves échéances que dans le domaine thérapeutique.
- **continuer le développement clinique de ses molécules afin de faire croître la valeur de la société.** Le premier médicament candidat, EHT 0202, va entrer en essais cliniques de Phase II dans les prochains mois chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, après avoir validé chez les individus âgés que la toxicité et la distribution ne sont pas modifiées fondamentalement par rapport aux individus enrôlés en Phase I. Sous réserve de résultats positifs du programme de Phase II, ce produit pourrait également être développé dans d'autres maladies neurodégénéralives comme la maladie de Parkinson. Le second candidat, EHT 0206, pourrait également entrer en essai clinique de Phase I dans les prochains mois ;
- **augmenter la valeur de la société par la concession de licences de ses programmes thérapeutiques.** Une fois les preuves suffisantes d'efficacité des produits démontrées, ExonHit offrira ses produits en licence à des partenaires susceptibles d'en assurer le développement et la commercialisation tout en conservant les possibilités d'être associé à ces opérations.
- **accroître le portefeuille de molécules en développement.** La Société entend exploiter ses connaissances uniques des maladies neurodégénéralives et des cancers acquises grâce à ses partenariats stratégiques et aux efforts de recherche déjà réalisés, en s'appuyant sur ses ressources internes en chimie médicinale afin de découvrir et de développer un portefeuille de nouveaux médicaments candidats.

## 4.1.2 Moteur de découverte

### 4.1.2.1 Introduction à l'épissage alternatif de l'ARN

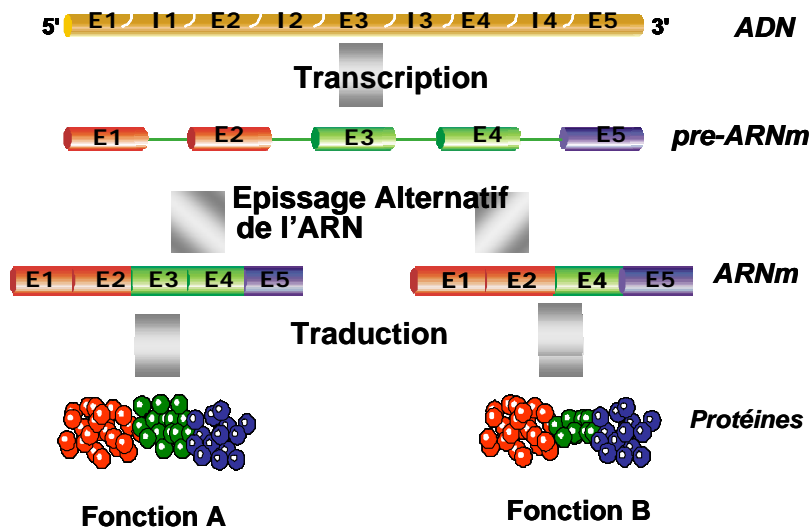
Les protéines sont les éléments essentiels des structures et des fonctions de la cellule. Ces protéines sont synthétisées à partir des gènes qui peuvent être considérés comme le manuel d'instruction nécessaire à leur élaboration. Jusqu'à très récemment, la recherche pharmaceutique était encore sous l'emprise du dogme selon lequel à un gène correspondait une seule protéine et par conséquent une seule cible pharmacologique. Il est désormais admis que la majorité des gènes peut générer de multiples protéines. La Société considère que cette découverte a diminué la valeur pharmaceutique du séquençage systématique du génome, de

même que des techniques classiques d'analyse de son expression qui ne prennent pas en compte la diversité des cibles pharmacologiques.

Les dernières estimations, expérimentales et bioinformatiques, indiquent que le génome humain contient de 20 000 à 30 000 gènes. Le nombre de protéines qui en sont issues est estimé quant à lui entre 100 000 et 1 million. La synthèse de ce grand nombre de protéines à partir d'un relativement faible nombre de gènes est contrôlée étroitement par des mécanismes biologiques. Les gènes, constitués d'ADN, sont tout d'abord transcrits pour donner naissance à leurs copies sous forme d'ARN. Ces copies sont les ARN pré-messagers (pré-ARNm) qui ne sont pas fonctionnels en l'état. Pour le devenir, ils doivent être clivés puis assemblés, c'est-à-dire épissés, pour former les ARN messagers qui pourront être traduits en protéines par la machinerie cellulaire. L'épissage alternatif est le phénomène qui permet de réaliser plusieurs versions d'assemblage des ARN messagers matures, donnant naissance à plusieurs ARN messagers fonctionnels et donc à plusieurs protéines qui peuvent exercer des fonctions différentes voire antagonistes.

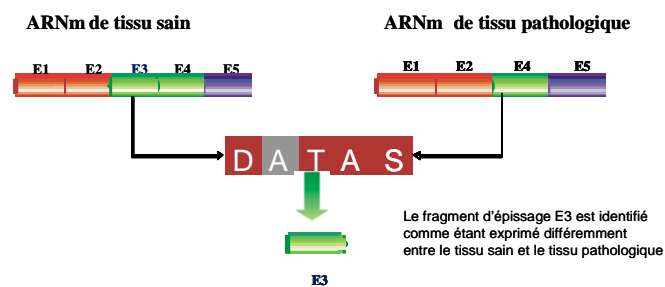
Le processus qui conduit d'un gène à plusieurs protéines est présenté sur le schéma ci-dessous. La copie non fonctionnelle en ARN d'un gène, l'ARN pré-messager, est composée de régions qui contiennent les informations qui codent les protéines (les exons, symbolisés par E sur le schéma) entrecoupées de régions non codantes (les introns, symbolisés par I sur le schéma). Ce pré-ARNm doit être clivé et assemblé de façon à juxtaposer les exons pour réunir les régions codantes grâce au phénomène d'épissage. L'épissage alternatif est le phénomène grâce auquel plusieurs (deux sur le schéma) ARNm sont générés par inclusion ou omission d'un ou plusieurs exons (l'exon 3 sur le schéma). Ces différents ARNm peuvent ensuite être traduits dans la cellule en des protéines différentes apportant chacune ses propres instructions aux fonctions de la cellule. DATAS™ permet la comparaison entre des ARNm extraits de deux situations physiopathologiques (une situation saine et une situation pathologique par exemple) et identifie les différences d'épissage qui existent entre deux situations étudiées.

L'épissage alternatif est un processus physiologique qui intervient dans toutes les cellules de l'organisme. Cependant, ce processus est régulé de façon spécifique pour chaque tissu, chaque différenciation et chaque fonction cellulaire. Il a été récemment estimé que plus de 60% des gènes humains sont régulés par épissage alternatif. Cette régulation est exercée grâce à des facteurs spécifiques et des cascades de transduction des signaux. L'approche expérimentale de la Société, en utilisant DATAS™, lui a permis de révéler que les altérations de ces cascades au commencement puis au cours du développement des pathologies modifient les programmes d'épissage alternatif.



- DATAS™ met à profit l'analyse des épissages alternatifs pour promouvoir la découverte et le développement de médicaments candidats.

La Société étudie les épissages alternatifs grâce à un procédé mettant en œuvre un ensemble de techniques de biologie moléculaire qui permet la comparaison de tissus malades et sains. Ce procédé, DATAS™, est le procédé breveté par la Société qui identifie les altérations d'épissage alternatif associées à une pathologie. Des brevets ont été accordés à la Société sur le procédé DATAS™ en Europe, aux Etats-Unis et en Australie et la Société dispose de demandes de brevets correspondants en cours de procédure dans d'autres pays. DATAS™ lui a permis d'établir une base de données d'événements d'épissage affectés dans certaines maladies. Ces informations sont pertinentes d'un point de vue pharmacologique en ce qu'elles montrent les différences cruciales entre les tissus sains et les tissus malades et permettent de choisir les points d'intersection des médicaments pour traiter la maladie. Ces observations des changements dans la structure d'un ARNm permettent rapidement de déterminer si la fonction de la protéine correspondante est activée, inhibée ou complètement modifiée, apportant une contribution essentielle à la compréhension des mécanismes liés à la pathologie. La Société a pu établir la valeur pharmacologique de ces informations en sélectionnant des points d'intervention thérapeutiques désignés par les informations issues de DATAS™.





La plupart des protéines ciblées par la pharmacopée actuelle sont impliquées dans la transduction des signaux entre les cellules et à l'intérieur des cellules. Schématiquement, ces protéines transfèrent les signaux de l'extérieur de la cellule aux machineries impliquées dans la régulation de l'expression des gènes et dans les voies métaboliques et réciproquement permettent d'acheminer les signaux de l'intérieur des cellules vers l'extérieur. Ces protéines sont principalement des récepteurs, des adaptateurs, des enzymes, des facteurs transcriptionnels, ainsi que des protéines régulatrices de celles-ci. L'analyse bioinformatique d'informations issues de DATAS™ permet de regrouper les altérations d'épissage spécifique d'une pathologie donnée en chemins de signalisation connus et donc significatifs dans la fonction cellulaire. C'est donc la mise en œuvre de DATAS™ qui a permis à la Société de découvrir que les voies de transduction des signaux sont dérégulées de façon coordonnée dans les maladies neurodégénératives et dans les cancers.

La Société défend la thèse que les convergences des altérations d'épissage sur une voie de signalisation donnée sont hautement indicatives de son implication dans la pathologie étudiée et en font un axe de choix, regroupant plusieurs cibles en cascades, pour de nouvelles thérapies. Elle estime que DATAS™ est en conséquence une technologie qui confère un avantage compétitif en donnant accès à des informations pharmacologiquement pertinentes qui ne sont pas accessibles aux autres technologies. Ce savoir-faire lui permet de proposer de nouveaux traitements pour les maladies neurodégénératives, les pathologies ophtalmiques ainsi que pour les cancers. Cela lui a permis de développer un portefeuille de produits pour ses programmes internes et pour ses partenaires. Ce portefeuille, qui ne contient pas de molécules prises en licence de tiers montre la capacité de la Société à créer de la valeur à partir de sa technologie DATAS™.

Par ailleurs, DATAS™ permettant de mettre en exergue les différences entre deux types de situations, saines et pathologiques par exemple, ce procédé est également un outil de choix pour identifier de nouveaux diagnostics. L'essence même d'un diagnostic est de mettre en évidence un élément unique lié à la présence ou à l'absence d'une pathologie. Cette pathologie ayant un impact sur l'épissage alternatif pourra être détectée d'une manière spécifique par DATAS™.

Avec le vieillissement de la population dans les pays industrialisés, apparaissent de nouveaux besoins en matière de diagnostic. Les maladies telles que les cancers et les maladies neurodégénératives seraient mieux prises en charge pour le bénéfice des patients et de la société si l'on disposait de diagnostics prédictifs de l'apparition et de l'évolution de la pathologie. L'expérience montre que plus le diagnostic est posé précocement plus les chances de contrôler l'évolution probable de la maladie sont grandes. C'est le cas, très clairement des cancers. Les campagnes de détection précoce des cancers du sein par mammographie systématique ont permis d'améliorer l'espérance de survie à ces cancers. De même, on peut supputer qu'une prise en compte précoce des patients développant une maladie d'Alzheimer permettrait de ralentir significativement son évolution. Ces pathologies liées au vieillissement présentent des caractéristiques communes, telles que :

- des altérations cellulaires survenant à la suite de déséquilibres de l'environnement des tissus incriminés liés à des agressions physiques, chimiques ou biologiques ;
- la contribution des cellules du système immunitaire.

Si les altérations des tissus incriminés ne sont actuellement identifiées en majorité qu'à la suite de biopsies, il se pourrait que des altérations des cellules immunitaires, reflet d'un développement pathologique en cours, puissent être détectées à distance des foyers de développement de ces pathologies, puisque la plupart des cellules du système immunitaire évoluent entre les tissus et le compartiment sanguin ou les ganglions lymphatiques.

ExonHit a démontré qu'il est possible de déterminer, à partir d'échantillons biologiques comprenant des cellules circulantes, grâce à DATAS™ la présence ou le risque de développement d'une pathologie. Plus particulièrement qu'il est possible de détecter dans le sang, l'existence d'une pathologie, y compris à des stades très précoces d'initiation ou de développement.

#### 4.1.2.2 *Les biopuces à ADN*

Issues d'une combinaison de technologie pluridisciplinaire, telle que la micro-électronique, la chimie, la biologie moléculaire ainsi que l'informatique, les biopuces à ADN permettent de valoriser en diagnostic et en thérapie les efforts des programmes de séquençage du génome.

Le fonctionnement des biopuces à ADN est basé sur le phénomène d'hybridation, à savoir, l'appariement par complémentarité des bases de deux séquences de nucléotides. Cette hybridation forme un duplex (Double brin). Le brin dont on connaît la séquence, intégrale ou partielle, constitue la sonde et celui que l'on souhaite caractériser, extrait d'un prélèvement biologique, est la « cible ».

Après hybridation et lavage, le signal moyen de chaque hybridation est enregistré grâce à un microscope confocal. Enfin le traitement numérique du signal permet d'établir la concentration exacte des cibles duplexées et forme l'empreinte d'hybridation.

La pertinence des biopuces à ADN et leur capacité à répondre aux questions scientifiques et industrielles dépendent largement de la nature des fragments d'ADN qui représentent leurs contenus.

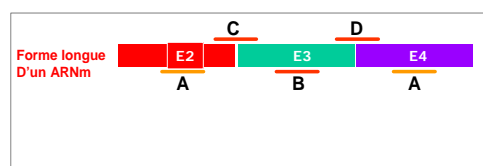
Les séquences issues de la technologie DATAS™ peuvent être exploitées de façon optimale au travers de la technologie des biopuces à ADN. Ces séquences permettent en effet de suivre l'expression de fonctions biologiques essentielles dont l'intégrité ou l'altération est hautement indicative de l'état et de l'évolution d'une situation physiopathologique.

ExonHit Therapeutics a découvert que non seulement la présence de domaines fonctionnels mais aussi leur absence peut être porteur d'information. Au travers de ses brevets, ExonHit a protégé un moyen original de suivre simultanément l'information identifiable par DATAS™ et son absence. Pour cela, les chercheurs d'ExonHit ont développé des programmes de bioinformatique permettant de dériver des séquences d'acides plus courtes que celles identifiées par DATAS™ qui présentent en outre l'avantage d'être plus facilement manipulables pour la fabrication de biopuces à ADN. Des séquences d'ADN issues de DATAS™ sont, sur un support solide, soit déposées par une tête d'impression commandée par un robot (Technologie Agilent), soit synthétisées in situ (Technologie Affymetrix) et constituent des sondes originales qui représentent la valeur et la pertinence des biopuces ainsi constituées. De part son expertise dans le domaine, ExonHit a été le premier à définir la clé

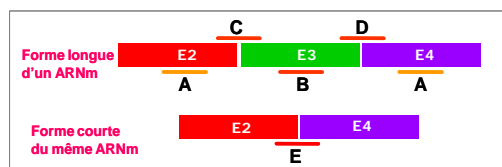
d'accès à la présence de variants d'épissage dans la « cible », permettant de suivre à la fois l'expression de fonctions biologiques essentielles et l'empreinte de leur altération.

Prenons l'exemple de deux ARNm provenant du même gène présents dans la « cible » pathologique alors que la « cible » saine n'en contient qu'un. L'un des ARN est constitué de trois exons (2, 3 et 4) et est appelé forme longue de l'ARN et l'autre appelé forme courte est formé uniquement des deux exons 2 et 4. Seule une combinaison de sondes nucléotidiques A, B, C, D et E, applicable à n'importe quels ARNs, déposée sur des biopuces à ADN, permet de détecter et de quantifier spécifiquement la présence d'extraits de la forme courte de l'ARN dans la « cible » pathologique grâce à la présence de la sonde de type E. Cette technologie est protégée par des brevets qui garantissent l'accès unique de la société ExonHit et de ses partenaires à ces informations fondamentales

« cible » saine



« cible » pathologique



Biopuces fabriquées par:



Les sondes **A** suivent l'expression de la forme *longue* et de la forme *courte* des ARNm.  
 Les sondes **B**, **C** and **D** suivent l'expression de la forme *longue*:  
 La sonde **E** suit l'expression de la forme *courte*:

### 4.1.3 Exploitation de la propriété intellectuelle et du savoir-faire d'ExonHit

#### 4.1.3.1 Des outils pour la recherche

#### Marché des biopuces

Selon une étude intitulée 'Biochips to 2008', The Freedonia Group estime que le marché américain des biopuces devrait connaître une croissance de 20% par an entre 2003 et 2008 augmentant de 852 millions de dollars en 2003 à 2,1 milliards de dollars en 2008. Le principal moteur de cette croissance sont les ventes de biopuces qui devraient représenter 875 millions de dollars en 2008 contre 287 millions de dollars en 2003, soit une croissance annuelle de 25%, alors que les ventes d'instrumentation, de réactifs, logiciels et services

devraient progresser de 565 millions de dollars en 2003 à 1,2 milliards en 2008. Selon cette étude, les applications des biopuces à la découverte thérapeutique devraient rester la principale raison du développement de ce marché, alors que les principaux clients devraient continuer à être les sociétés pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologies et les principales universités médicales. Les principaux fabricants sont aujourd'hui Affymetrix, Agilent, Applera, Amersham Biosciences, Beckman Coulter, Ciphergen et Caliper et PerkinElmer. Ces huit sociétés contrôlaient en 2003, 64% du marché américain des biopuces. La même étude prédit des ventes de biopuces de 2,3 milliards de dollars et des ventes d'instrumentation, réactifs, logiciels et services de 2,2 milliards de dollars à l'horizon 2013 pour le marché américain.

Il est en général estimé que le marché américain représente environ 70% du marché mondial des biopuces.

Grâce à ses positions brevets et à ses accords avec les leaders de ce marché que sont Agilent et Affymetrix, ExonHit Therapeutics pense pouvoir profiter de cette forte demande pour les biopuces.

a) SpliceArray : une nouvelle génération de puces à ADN

Compte tenu de la complexité de la clé d'accès à la présence de variants d'épissage et malgré le rôle critique des variants d'épissage dans les pathologies humaines et dans la pharmacologie des médicaments, aucune biopuce permettant de détecter les variants d'épissage n'avait encore été produite pour assister les chercheurs dans l'identification et le traitement des effets de ces modifications génétiques. ExonHit a été la première société à proposer, depuis le mois de mars 2005, en service, la possibilité de détecter les variants d'épissage de différentes familles de gènes d'intérêt pharmaceutique qui peuvent être présents dans des échantillons biologiques.

En 2004, puis en 2005, la Société a conclu des accords de collaboration avec les deux principaux fabricants mondiaux de biopuces (50 % du marché mondial selon la documentation publique de ces sociétés) respectivement Agilent Technologies Inc. (« Agilent ») et Affymetrix Inc. (« Affymetrix ») pour la fabrication de biopuces selon le procédé ExonHit de détection d'événements d'épissages alternatifs décrit plus haut. ExonHit dispose ainsi de deux sources de fabrication en biopuces et peut servir les besoins des clients équipés en matériel provenant de ces deux sociétés.

Au 30 juin 2005, la Société proposait à son catalogue de service 5 SpliceArrays qui correspondent aux familles de gènes qui sont la source de l'innovation pharmaceutique depuis des décennies : récepteurs membranaires et nucléaires, canaux ioniques, enzymes, facteurs modulant la réponse immunologique...

Cette offre de service a été la première étape du développement d'ExonHit sur ce marché et a été promue par les seules ressources de la Société, notamment par l'organisation de séminaires dans les laboratoires et les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques et par la participation aux principales manifestations dans ce domaine. Les premiers clients de la Société pour ce tout nouveau service sont à la fois des groupes pharmaceutiques américains et européens et des laboratoires académiques américains et européens.

ExonHit offre désormais la possibilité aux grands consommateurs de biopuces d'acheter directement les biopuces à contenu dessiné par ExonHit sans faire appel au service. Les consommateurs de biopuces peuvent maintenant acheter ces puces directement chez le fabricant à condition d'avoir auparavant signé une licence avec la Société. La Société est consciente qu'elle ne pourra assurer, grâce à ses seules ressources, la promotion et le développement de ce marché. Elle s'appuie donc également sur les fabricants pour promouvoir ces outils et le service associé et a ainsi travaillé avec la société Agilent afin de former et d'encourager les représentants d'Agilent à proposer eux-mêmes cette offre à leurs clients.

La Société estime ainsi pouvoir accroître sa pénétration auprès des centres technologiques des grands groupes pharmaceutiques et académiques. Dans la mesure où la Société anticipe que, d'ici à 5 ans, la plupart des biopuces commercialisées intégreront la détection de variants d'épissage, essentiels pour capturer toute la diversité des génomes, ExonHit estime disposer d'un avantage compétitif important pour augmenter fortement ses ventes.

b) Safe-Hit : sélectionner les meilleurs candidats pour un développement thérapeutique

Safe-Hit<sup>TM</sup> est un outil de recherche qui permet aux chercheurs de hiérarchiser des molécules selon leur profil de sécurité/toxicité. Cet outil contient une banque d'événements d'épissage caractéristiques de différents types de toxicité. Cette banque est en général utilisée sur une plate-forme de biopuce. Cet outil pouvant être utilisé à la fois avec des cellules humaines ou des cellules de rongeurs, il est particulièrement bien adapté aux besoins de la recherche et du développement pharmaceutique. Safe-Hit<sup>TM</sup> a déjà généré des revenus provenant de tests de molécules réalisés en service pour le compte d'autres entreprises pharmaceutiques. Après avoir utilisé le service Safe-Hit<sup>TM</sup>, Mitsubishi Pharmaceuticals Corporation a acquis en 2004 une licence pour intégrer Safe-Hit<sup>TM</sup> dans son propre processus de recherche. La Société considère que cette concession de licence confirme la valeur que Safe-Hit<sup>TM</sup> apporte dans le cadre de décisions importantes prises pour le développement d'un médicament et souligne le potentiel de développement de cet outil de toxicologie prédictive.

Un brevet concernant l'outil de toxicologie Safe-Hit<sup>TM</sup> a été accordé tant aux Etats-Unis qu'en Europe.

#### *4.1.3.2 Des collaborations pour la découverte pharmaceutique*

La politique de la Société est de continuer à nouer des partenariats avec des sociétés pharmaceutiques. Elle estime que ces partenariats devraient lui permettre de garantir l'accès à des technologies spécifiques, à des échantillons cliniques, à des composés dont elle a besoin dans le cadre de sa recherche et développement, pour augmenter le nombre d'opportunités de co-développement de médicaments et pour exploiter les résultats de sa recherche lorsque la Société décide de ne pas le faire seule. De plus, dans le cadre normal de son activité, la Société travaille avec des sociétés extérieures pour la conduite d'essais cliniques et pour la fourniture et la production de certains de ses produits candidats ou de leurs composants. Ses principaux partenariats commerciaux et concessions de licences sont décrits ci-dessous.

## Allergan

Le 20 décembre 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (« Allergan »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au *New York Stock Exchange* (NYSE). Allergan, Inc. affichait en 2004 un chiffre d'affaires d'environ 2,05 milliards de dollars US. La collaboration de la Société avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En compensation des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, Allergan réalise des paiements annuels de recherche et développement de 4 millions de dollars US, ajustés à la hausse chaque année en fonction de la progression de l'indice PPIPP (*Producer Price Index for Pharmaceutical Preparation*) publié par le *U.S. Department of Labor, Bureau of Labor statistics*. La Société peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les produits issus de cette collaboration. La Société a également des options de co-développement et co-commercialisation dans des domaines thérapeutiques qui sont en dehors des secteurs stratégiques clés d'Allergan. En cas d'exercice de ces options, ExonHit recevra une part des profits sur tous les médicaments commercialisés.

Dans un premier temps, les demandes de brevets sur les cibles et sur les méthodes d'utilisation de ces cibles issues de la collaboration sont la propriété de la Société qui garde le droit de prendre toutes les décisions de protection de propriété industrielle en consultation avec le comité scientifique en charge de superviser et de gérer cette collaboration. Cependant, sur certaines cibles sélectionnées, les demandes de brevets correspondront à une propriété conjointe entre Allergan et ExonHit. Allergan possédera des droits exclusifs mondiaux sur les composés développés dans les domaines de l'ophtalmologie et de la douleur. La Société possédera des droits exclusifs mondiaux sur les composés développés dans le domaine de la SLA. La Société dispose d'une option pour exercer les droits de co-développement et de co-commercialisation des composés dans le champ d'application de la maladie d'Alzheimer et des prescriptions autres que la douleur, l'ophtalmologie et la SLA. Ces droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration cessent en cas de non-respect des clauses contractuelles.

Cette collaboration avait une durée de cinq ans : la Société ou Allergan avait le droit de mettre fin à la collaboration à l'issue de la troisième année en contrepartie du paiement d'une indemnité de résiliation. Allergan et la Société ont conclu le 14 mars 2005 un avenant en vertu duquel l'accord de collaboration est prolongé de deux ans, soit jusqu'en décembre 2007. Cet avenant prévoit le versement immédiat par Allergan de 2 millions de dollars US à la Société. Ce montant a été versé à la Société à la signature de l'avenant. En outre, cet avenant modifie les stipulations de l'accord de collaboration en prévoyant la faculté pour Allergan de mettre fin à cet accord en cas de changement substantiel dans l'équipe dirigeante de la Société, d'une part, et en cas de changement de contrôle de la Société, d'autre part. Allergan a ainsi la faculté de dénoncer l'accord si un actionnaire venait à acquérir plus de 50% des droits de vote de la Société ou acquerrait la possibilité de diriger l'action du *management* de la Société. Cependant, si Allergan mettait fin à cet accord de collaboration dans l'une de ces deux hypothèses, les 2 millions de dollars US versés à la Société lors de la conclusion de l'avenant ne lui seraient pas restitués (pour plus de détails sur ce partenariat et ses données financières, se reporter respectivement aux paragraphes 4.2.1 et 5.2.1.2 du présent document).

Les deux sociétés ont conclu d'exclure leurs programmes de développement interne à la date de signature du contrat de la collaboration (en particulier EHT0202 et EHT0206).

#### *4.1.3.3 Des collaborations pour la découverte de nouveaux diagnostics*

Pour répondre aux besoins du vieillissement de la population et d'un diagnostic toujours plus précis pour un traitement efficace, le marché du diagnostic est en forte croissance et en pleine mutation. Accéder à ce marché représente une opportunité intéressante pour ExonHit, car le développement d'un diagnostic est moins long que le développement d'un médicament, moins coûteux, moins risqué à développer et les tailles de certains marchés diagnostics sont du même ordre de grandeur que certains marchés thérapeutiques. ExonHit a choisi de nouer des partenariats avec des sociétés leaders dans ce domaine pour pouvoir tirer profit du développement de ces marchés, en se basant sur son savoir-faire, sa position de propriété industrielle et son accès privilégié à des informations que d'autres n'ont pas.

#### **Collaboration avec bioMérieux**

Après un premier accord de recherche conclu en 2000, la Société a signé le 1<sup>er</sup> janvier 2003 un accord de recherche et développement stratégique avec la société bioMérieux, cotée sur Euronext à Paris, société phare dans le domaine du diagnostic avec un chiffre d'affaires de 930 millions d'euros en 2004. Cet accord portait initialement uniquement sur le cancer du sein et a été renouvelé et étendu en 2005 pour une durée de 6 ans. Le domaine du contrat de recherche avec bioMérieux couvre désormais tous les diagnostics sanguins et tissulaires dans le domaine des cancers, incluant, outre le cancer du sein, d'autres formes de cancer. Ce marché du diagnostic est très largement insatisfait et représente des opportunités commerciales immenses. En compensation des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux réalise des paiements de recherche et développement par projet diagnostic et le programme porte sur un minimum de notamment cinq projets diagnostics. La Société peut également recevoir des paiements de bioMérieux liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les ventes réalisées. Compte tenu de l'ampleur du programme et des enjeux économiques liés aux résultats, bioMérieux a pris une option de licence commerciale exclusive et mondiale d'utilisation et d'exploitation sur les résultats de la collaboration. ExonHit concède à bioMérieux, pour toute la durée de la licence commerciale des droits d'exploitation des technologies et méthodes brevetables ou non, détenues par ExonHit à la date d'entrée en vigueur du contrat, ou à tout moment pendant la durée du contrat et utilisables dans le domaine, y compris les technologies et applications revendiquées au titre des brevets ci-après identifiés par leur numéro d'accord aux Etats Unis d'Amérique, à savoir les brevets de procédé « DATAS » (US 6,251,590), les brevets « Tests diagnostiques sanguins » (US 6,372,432) et les brevets « Détection de variants d'épissage par hybridation sur support solide » (publié sous le N°US 2004 191 828).

#### **Marché**

##### **Cancer du sein**

Selon l'OMS, 1 million de nouveaux cas de cancers du sein sont détectés tous les ans dans le monde, représentant 12% de tous les nouveaux cas de cancer. Plus la détection est précoce, plus les chances de survie sont importantes. Selon le *National Cancer Institute*, en 2004,

215.990 nouveaux cas de cancers ont été détectés et 47.580 personnes sont décédées du cancer du sein aux Etats-Unis.

L'OMS recommande aujourd'hui que les femmes âgées de plus de 50 ans subissent un examen de détection une fois tous les deux ans. Cette recommandation est suivie dans de nombreux pays, comme en France, et, aux Etats-Unis, le *National Cancer Institute* recommande lui un examen annuel pour les femmes de 40 ans à 74 ans. Dans les faits, il est estimé qu'environ un tiers de la population visée se présente aux examens.

Aujourd'hui, cette détection comprend principalement un examen physique réalisé par le médecin et une mammographie. Le diagnostic inclut également les biopsies. Selon l'étude '*U.S. Markets for Breast Disease Detection and Diagnostic Technologies, 2001-2011*', Medtech Insight estimait le marché américain à 590 millions de dollars en 2002 en progression de 17% par rapport à 2001. Dans ce domaine, il est estimé que les Etats-Unis représentent environ 40% du marché mondial. Sur la base de ces hypothèses, le marché mondial était de l'ordre de 1,5 milliards de dollars en 2002.

Les besoins de nouveaux diagnostics pour cette maladie sont importants notamment pour la détection précoce. Un certain nombre d'acteurs développent actuellement de nouvelles technologies de détection, cependant la mise en place d'un diagnostic sanguin du cancer du sein représenterait une révolution par rapport aux pratiques actuelles.

#### Autres cancers

	<b>Marché potentiel (BCC PROJECTED DEMAND FOR CANCER DIAGNOSTIC PRODUCTS, THROUGH 2008 et MCKINSEY STUDY) ...</b>	
	Nombre de tests (millions)	Millions de USD
Poumon	3	300
Colon	55	5.500
Prostate	45	400

#### Autres actifs diagnostics

La Société a identifié par l'intermédiaire de DATAS<sup>TM</sup>, des marqueurs candidats dans le domaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (« ESB ») ou « maladie de la vache folle » pour lesquels des demandes de brevets ont été déposées en France. Pour optimiser le retour sur de tels investissements, la Société envisage de concéder des licences sur les résultats et la propriété intellectuelle associés à ses programmes du diagnostic.

#### 4.1.4 Portefeuille de médicaments candidats d'ExonHit Therapeutics

##### 4.1.4.1 Produits en développement

La Société a appliqué ses technologies et son savoir-faire dans le domaine de l'épissage à la découverte pharmaceutique. Toutes les molécules originales sont issues des propres



programmes de chimie pharmaceutique de la Société et s'appliquent au traitement, soit des maladies liées à la prolifération cellulaire, soit des maladies neurodégénératives.

Le tableau ci-dessous présente les principaux produits que la Société a découvert, avec les pathologies concernées, leur(s) indication(s) spécifique(s), leur stade de développement et le marché potentiel :

<b>Produits</b>	<b>Indication thérapeutique</b>	<b>Stade de développement</b>	<b>Marché potentiel</b>
EHT 0202	Maladie d'Alzheimer  Maladie de Parkinson	Phase II  Phase II	4,5 millions de personnes aux Etats-Unis <sup>(5)</sup> 5,6 millions de personnes en Europe <sup>(6)</sup> 0,3 million de personnes aux Etats-Unis <sup>(11)</sup> 0,7 million en Europe <sup>(12)</sup>
EHT/AGN 0001	Maladies neurodégénératives, ophtalmologie et douleurs	Pré-clinique, PK Tox	Entre 200 000 et 7 millions de personnes aux Etats-Unis en fonction de l'indication (poursuivie <sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup> )
EHT 0206	Maladie d'Alzheimer	Pré-clinique, PK Tox	4,5 millions de personnes aux Etats-Unis <sup>(5)</sup> 5,6 millions de personnes en Europe
EHT 0101	Tous cancers  et plus particulièrement la leucémie myéloïde chronique	Tests pré-cliniques chez l'animal	3 millions de cancers diagnostiqués par an aux Etats-Unis et en Europe <sup>(10)</sup> 3 000 personnes aux Etats-Unis <sup>(8)</sup> 4 500 personnes en Europe <sup>(19)</sup>
EHT 0204	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme humide)  Rétinopathie diabétique	Pré-clinique /Modèles animaux  Pré-clinique /Modèles animaux	160 000 personnes aux Etats-Unis <sup>(1)</sup> 160 000 personnes en Europe <sup>(2)</sup> 5,3 millions de personnes aux Etats-Unis <sup>(3)</sup>

Produits	Indication thérapeutique	Stade de développement	Marché potentiel
			7,3 millions de personnes en Europe <sup>(4)</sup>
EHT 0205	Maladie d'Alzheimer	Composés actifs/ Sélection des composés Têtes de Séries	4,5 millions de personnes aux Etats-Unis <sup>(5)</sup> 5,6 millions de personnes en Europe <sup>(6)</sup>

- (1) *Vision Problems in the United States (2002—published by Prevent Blindness America and National Eye Institute).*
- (2) Estimation de la Société basée sur les calculs de prévalence.
- (3) *Vision Problems in the United States (2002—published by Prevent Blindness America and National Eye Institute).*
- (4) *International Diabetes Institute estimate of European prevalence and EURODIAB IDDM Complications Study published in the journal Ophthalmology.*
- (5) *US Alzheimer's Association.*
- (6) *Alzheimer's Europe.*
- (7) *National Cancer Institute Pain Management.*
- (8) Sources industrielles.
- (9) Sources industrielles.
- (10) NCI-SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002.
- (11) Institut National de la Santé Mentale USA.
- (12) Eurostat : « Données statistiques clés sur la santé » 2002.

#### 4.1.4.2 EHT 0202

La technologie brevetée DATAS™ a été appliquée à des prélèvements *post-mortem* de cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces analyses ont révélé des altérations de plusieurs cascades d'évènements qui contrôlent la physiologie cellulaire que la Société considère importants dans les phénomènes neurodégénératifs observés dans la maladie d'Alzheimer. La Société a choisi de développer l'EHT 0202 en raison de ses effets sur ces cascades de signalisation dont certaines sont aussi impliquées dans la maladie de Parkinson, la démence vasculaire et la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). EHT 0202 possède un mécanisme d'action original qui regroupe les deux grandes voies actuelles de recherche dans le domaine de la mémoire : l'inhibition des phosphodiésterases (PDE4) (promue par Roche) et la modulation du récepteur GABAA (promue par Merck).

L'étazolate qui est le principe actif de l'EHT 0202, est un composé chimique connu synthétisé au début des années 1970 et qui n'a jamais, à la connaissance de la Société, fait l'objet d'un quelconque développement clinique avant l'essai de Phase I réalisé par la Société. La Société qui a découvert les propriétés originales du EHT 0202 dans le domaine des maladies neurodégénératives a déposé des demandes de brevet relatives à l'utilisation de l'étazolate dans le traitement des pathologies neuro dégénératives et ophtalmologiques en France et qui vont être étendues à d'autres pays membres du Traité de Coopération sur les Brevets. La Société dispose également d'un brevet accordé en France et aux Etats-Unis pour l'utilisation de l'étazolate dans le traitement de la SLA. Au cours des essais pré-cliniques sur les animaux, ce composé absorbable par voie orale a révélé de nombreuses propriétés nouvelles non décrites auparavant, notamment la capacité de EHT 0202 à protéger les neurones contre de nombreux stress, mais également son aptitude à améliorer la mémoire et

les performances d'apprentissage. *In vitro*, EHT 0202 démontre des propriétés neuroprotectrices pour différentes cultures primaires de neurones. *In vivo* dans les modèles animaux, EHT 0202 protège les neurones contre la mort induite lors d'une ischémie cérébrale et également à la suite de l'injection de neurotoxiques. Il améliore l'activité exploratrice de même que les propriétés d'apprentissage chez le rat âgé. Les études toxicologiques soulignent la bonne tolérance du produit lors d'administrations répétées pendant trois mois.

EHT 0202 a démontré, au cours de deux études de Phase I (dose unique et doses répétées), qu'il est bien absorbé par voie orale et bien toléré chez l'homme et qu'il n'induit pas de vomissements comme c'est le cas pour certains inhibiteurs de PDE4, ni de somnolence comme c'est le cas pour certains agonistes du GABAA. Ces études de Phase I ont inclus 96 volontaires sains.

Les marchés concernant les axes thérapeutiques ciblés par EHT 0202 sont discutés ci-dessous, cette section étant conclue par un résumé des prochaines étapes de développement de ce produit.

## **Les domaines thérapeutiques ciblés**

### ***La maladie d'Alzheimer***

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence, terme générique qui recouvre plusieurs symptômes caractérisés par un déclin des fonctions cognitives. La maladie d'Alzheimer est liée à la mort de neurones dans les aires cérébrales impliquées dans la pensée, la mémoire et le langage. Dans les phases terminales de la maladie, les patients perdent leur autonomie et doivent être placés dans des établissements spécialisés.

A ce jour, il n'est pas possible de guérir de la maladie d'Alzheimer. Deux familles de médicaments, qui sont des succès commerciaux, apportent des améliorations dans le traitement des déficits cognitifs : les inhibiteurs d'acétylcholinestérase et les antagonistes faibles du NMDA. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase approuvés sont commercialisés par Pfizer, Novartis et Johnson & Johnson. Leurs ventes mondiales ont généré, en 2002, approximativement 1,5 milliard de dollars US (source : Reuters). La mémantine, l'antagoniste faible du NMDA des laboratoires Forest (Forest Laboratories Inc.) enregistré récemment représente 20% des nouvelles prescriptions dans cette indication aux Etats-Unis pour le premier semestre 2004 (source : Forest Laboratories, Inc.).

Le traitement de la maladie d'Alzheimer représente un marché important, les besoins médicaux étant en grande partie non satisfaits. Selon la *US Alzheimer's Association*, 2 millions de personnes sont atteints de cette maladie aux Etats-Unis (source : PubMed – sur le site Internet du *National Institute of Health*, Medline). Le nombre de patients atteints par la maladie d'Alzheimer est estimé à 3,3 millions en Europe (source : Eurostat « Données statistiques clés sur la santé » 2002).

La Société estime, sur la base des résultats de ses analyses DATAS™ effectuées sur des prélèvements *post-mortem* de cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur la base des résultats d'efficacité sur des modèles animaux et des résultats des études de Phase I, que EHT 0202 peut représenter un traitement efficace de la maladie d'Alzheimer en contrôlant la neuro-dégénérescence et en améliorant les performances d'apprentissage. EHT

0202 ayant un mécanisme d'action qui diffère des traitements actuellement prescrits que représentent les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, celui-ci devrait être particulièrement actif en complément de ces traitements.

La Société a mené des études d'efficacité du EHT 0202 dans des modèles animaux qui lui permettent d'étudier l'impact sur la mémoire et les processus d'apprentissage. Les résultats de ces études amènent en effet à penser que EHT 0202 devrait permettre de préserver ou d'améliorer les fonctions cognitives et la mémoire des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

### ***La démence vasculaire***

La démence vasculaire est le résultat d'ischémies cérébrales. En effet, l'occlusion de vaisseaux sanguins dans le cerveau induit une carence en oxygène du tissu cérébral et par conséquent sa lésion. La sévérité des symptômes dépend de la densité des vaisseaux obstrués et par conséquent de la taille des lésions. Les premières manifestations sont un déclin de la mémoire à court terme qui affecte la vie courante, conduit à une perte d'autonomie et évolue vers la démence. La Société ayant pu démontrer que EHT 0202 protège les neurones contre les lésions ischémiques dans un modèle animal, elle estime que ce composé pourrait être efficace dans le traitement de la démence vasculaire.

La démence vasculaire est la seconde cause de démence, représentant 16% de toutes les démences et affectant 0,5 million de patients aux Etats-Unis (source : PubMed sur le site Internet du *National Institute of Health*, Medline) et 1,7 million de personnes en Europe (source : *EuroStat Health Statistics* : « Données clés sur la santé » 2002).

Les mêmes patients souffrent fréquemment à la fois de démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer. Les deux classes de traitement présentées dans la rubrique sur la maladie d'Alzheimer, antagonistes faibles du NMDA et inhibiteurs d'acétylcholinestérase, sont également proposées pour le traitement de la démence vasculaire. Dans cette pathologie encore, si les études cliniques sont un succès, EHT 0202 ayant un mécanisme d'action différent, il pourra être prescrit en association avec les traitements existants.

### ***La maladie de Parkinson***

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative évolutive qui découle de la dégénérescence et de la mort des neurones impliqués dans le contrôle des mouvements. Cette perte neuronale aboutit à un déficit en dopamine, un neurotransmetteur indispensable à la coordination et à la fluidité des mouvements.

La maladie de Parkinson se déclare en moyenne après 65 ans, bien que 15% des cas soient diagnostiqués avant l'âge de 50 ans. Environ 330 000 personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson aux Etats-Unis (source Lancet 2004 accessible sur le site Internet du *National Institute of Health*, Medline). La maladie de Parkinson atteint environ 750 000 personnes en Europe (source Eurostat : « Données statistiques clés sur la santé » 2002).

La maladie de Parkinson résulte de la mort de neurones. L'administration de certaines neurotoxines, comme la 6-hydroxydopamine, permet d'imiter certaines des caractéristiques de la maladie dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. La Société ayant pu démontrer que le EHT

0202 protège les neurones *in vitro* et *in vivo* contre la 6-hydroxydopamine et contre d'autres types de stress, elle considère que ce composé pourrait être efficace pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Les traitements et les interventions chirurgicales actuellement disponibles pour la maladie de Parkinson aident à contrôler les symptômes de la maladie mais n'en stoppent pas la progression. Les médicaments utilisés à l'heure actuelle visent principalement à restaurer le déficit en dopamine et à rétablir la fonction des circuits neuronaux altérés. Les patients ont souvent besoin de prendre une combinaison de plusieurs médicaments. L'administration de L-Dopa, un précurseur de la dopamine qui est converti en dopamine dans le cerveau, ou d'agonistes de la dopamine représente les principales lignes de traitement. Mais, l'administration à long terme de ces composés induit toutefois des complications allant des fluctuations motrices aux dyskinésies, particulièrement si des doses élevées sont administrées pendant plusieurs années. Ces composés doivent être administrés en combinaison avec d'autres médicaments destinés à diminuer ces effets secondaires. La Société considère que le composé EHT 0202, agissant par un mécanisme d'action différent, pourra être utilisé, également, en combinaison avec les traitements existants.

#### *La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)*

La Société considère que l'EHT 0202 présente également un intérêt pour le traitement de la SLA. La SLA est une maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie progressive des muscles résultant de la dégénérescence des motoneurones. Les patients décèdent environ deux à trois ans après le diagnostic, le plus souvent à la suite d'une déficience respiratoire. La maladie débute soit au niveau périphérique (dans environ 75% des cas) avec une paralysie qui affecte d'abord les membres, soit au niveau bulbaire (dans environ 25% des cas) avec une paralysie qui affecte d'abord la parole, la respiration et la déglutition.

La Société a réalisé une étude sur la prévalence de la SLA et estime qu'il y a environ 49 000 patients souffrant de SLA en Europe, 20 000 aux Etats-Unis et 9 000 au Japon. Rilutek<sup>®</sup> (riluzole), qui est un médicament produit et commercialisé par Sanofi-Aventis, est le seul médicament aujourd'hui autorisé dans tous les principaux marchés pour le traitement de la SLA. Rilutek<sup>®</sup> est disponible dans pratiquement tous les pays du monde, sous forme de comprimé à libération immédiate. Rilutek<sup>®</sup> a obtenu une autorisation de mise sur le marché sur la base d'études cliniques démontrant une augmentation moyenne de la durée de vie de trois mois chez des patients souffrants de SLA. Sur la base d'études marketing, la Société estime que les ventes annuelles mondiales de Rilutek<sup>®</sup> en 2002 représentaient environ 146 millions d'euros, avec 34% de ces ventes en Europe, 25% aux Etats-Unis et 24% au Japon.

Des essais pré-cliniques ont montré que EHT 0202 protège les neurones contre l'excitotoxicité, offre une bonne absorption et est bien toléré.

#### *Les indications en ophtalmologie - la rétinite pigmentaire*

Le vocable «rétinite pigmentaire» regroupe plusieurs pathologies héréditaires proches mais distinctes qui aboutissent progressivement à la cécité complète. L'apparition des premiers symptômes varie depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte et dépend des mutations à l'origine de la maladie. La plupart des patients sont aveugles dès l'âge de 40 ans. EHT 0202 a démontré son effet protecteur des cellules neuronales contre différents types de stress qui sont

impliqués dans la rétinite pigmentaire. Plusieurs études sur différents modèles de cette pathologie sont en cours et la Société estime que EHT 0202 pourra apporter un traitement efficace de cette maladie.

La rétinite pigmentaire représente une des causes les plus importantes de cécité parmi la population active des pays développés. Sa prévalence est de 33 pour 100 000 personnes. Environ 72 000 personnes aux Etats-Unis, 113 000 personnes en Europe et 1,5 million de personnes dans le monde sont atteintes de rétinite pigmentaire.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement autorisé pour la rétinite pigmentaire. La plupart des efforts de recherche menés au cours des dernières années ont visé à identifier les gènes impliqués dans les différentes formes de rétinite pigmentaire. Des études récentes indiquent que des traitements avec des agents anti-oxydants (comme la vitamine A) pourraient retarder la progression de la maladie. Cependant, les importantes doses nécessaires (15 000 UI/jour) peuvent avoir des effets secondaires toxiques. A la connaissance de la Société, en dehors des essais sur les agents anti-oxydants, aucun essai clinique avancé n'est engagé dans le cadre du traitement de cette pathologie.

### **Prochaines étapes de développement de EHT 0202**

A la lumière des résultats positifs des études pré-cliniques et des études de Phase I, la Société prévoit d'entreprendre un programme d'études cliniques de Phase II dans les prochains mois en Europe après avoir validé chez les individus âgés que la toxicité et la distribution ne sont pas modifiées fondamentalement par rapport aux individus enrôlés en Phase I.

Actuellement, la Société finance la totalité de la recherche et du développement associés à ces programmes et conserve la totalité des droits de commercialisation dans l'ensemble des marchés.

Si les résultats des Phases II dans les domaines de la maladie d'Alzheimer démontrent une efficacité et une bonne tolérance de EHT 0202, la Société identifiera des partenaires pour un co-développement, une co-commercialisation ou une licence, tout en se réservant la possibilité de conserver la commercialisation sur certains marchés dans le cadre d'autres indications.

#### **4.1.4.3 EHT /AGN 0001**

EHT /AGN 0001 est une nouvelle entité chimique propriétaire issue de la collaboration avec Allergan et qui a été découverte et synthétisée par les chimistes d'ExonHit. Cette molécule absorbable par voie orale est capable de modifier une voie de signalisation originale identifiée par la technologie DATAS™ à partir d'échantillons biologiques fournis par Allergan. Cette famille de molécules démontre un profil idéal d'activité dans les modèles expérimentaux mis en œuvre par Allergan. Toute la série chimique originale a été brevetée ainsi que son utilisation dans les différentes indications thérapeutiques appropriées.

Sur la base de ces résultats pré-cliniques très prometteurs, la société Allergan a démarré le programme d'études (toxicité, PK, ...) nécessaires pour administrer ce produit chez l'homme (pre-IND package).

#### 4.1.4.4 EHT 0206

L'étude des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à l'aide de la technologie DATAS™ a également permis d'identifier un deuxième site d'intervention thérapeutique très prometteur. Une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est la présence dans le cerveau de plaques séniles, composées d'agrégats du peptide bêta amyloïde (Aβ). Ce dernier provient du clivage d'une glycoprotéine membranaire l'apolipoprotéine (APP) sous l'action de deux enzymes, la sécrétase bêta (BACE) et la sécrétase gamma. L'efficacité du clivage et de la production du peptide Aβ est sous le contrôle d'une charpente cellulaire contrôlée elle-même par une protéine appelée Rac. La technologie DATAS™ a mis en lumière le rôle essentiel possible de cette protéine Rac dans l'évolution de la maladie.

EHT 0206 est une nouvelle entité chimique synthétisée par les chimistes d'ExonHit qui bloque l'activité de la protéine Rac. Toutes les séries chimiques originales démontrant une activité sur la protéine Rac ont été brevetées ainsi que leurs utilisations dans différentes indications thérapeutiques et notamment dans la maladie d'Alzheimer.

Des études réalisées par ExonHit ont démontré que EHT 0206 est un inhibiteur puissant de la sécrétion de l'Aβ *in vitro*. Nous avons également démontré que ce produit passe la barrière hémato-encéphalique et atteint donc le cerveau. Enfin, nous avons également démontré qu'un traitement *in vivo* entraîne une diminution significative des taux de Aβ dans le cerveau de cochons d'Inde. Sur la base de ces résultats pré-cliniques très prometteurs, nous avons démarré le programme d'études (toxicité, PK, ...) nécessaires pour administrer ce produit chez l'homme (pre-IND package).

Puisque EHT 0206 réduit le processus consistant en l'accumulation du peptide Aβ à la fois *in vitro* et *in vivo*, nous pensons qu'il possède un potentiel thérapeutique favorable dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (voir plus de détails sur la maladie en 4.1.4.2.).

#### **Prochaines étapes de développement de EHT 0206**

A la lumière des résultats positifs des études pharmacologiques et chimiques, la Société prévoit d'entreprendre un programme d'études pré-cliniques dans les prochains mois afin d'évaluer la tolérance de ces produits chez l'animal. Une fois ces étapes franchies, la Société pourra déposer un dossier d'enregistrement pour la mise en place d'essais de Phase I.

Actuellement, la Société finance la totalité de la recherche et du développement associés à ces programmes et conserve la totalité des droits de commercialisation dans l'ensemble des marchés.

Compte tenu du profil pharmacologique particulier de cette molécule, la Société envisage d'identifier des partenaires pour un co-développement, une co-commercialisation ou une licence, à un stade plus précoce que celui du EHT 0202.

#### 4.1.4.5 EHT 0101

EHT 0101 est une nouvelle entité chimique propriétaire qui a été découverte et synthétisée par les chimistes d'ExonHit et qui bloque le cycle cellulaire en G2/M de façon à produire une activité anti-tumorale. Toutes les séries chimiques originales démontrant une inhibition sur la

progression dans le cycle cellulaire ont été brevetées ainsi que leurs utilisations dans différentes indications thérapeutiques et notamment dans les cancers.

Des expériences réalisées par ExonHit ont confirmé que EHT 0101 interagit avec la protéine Rac et altère sa capacité à interagir avec son effecteur direct, ce qui lui procure des propriétés anti-tumorales. Une étude *in vivo* réalisée sur des souris SCID ayant été implantées avec des cellules humaines leucémiques K562 a démontré un effet significatif de l'EHT 0101 à prolonger la survie des animaux en comparaison à un groupe contrôle mais également en comparaison d'un groupe traité par le Gleevec®. Sur la base de ces résultats pré-cliniques très prometteurs, nous avons démarré le programme d'études (toxicité, PK, ...) nécessaires pour administrer ce produit chez l'homme (pre-IND package).

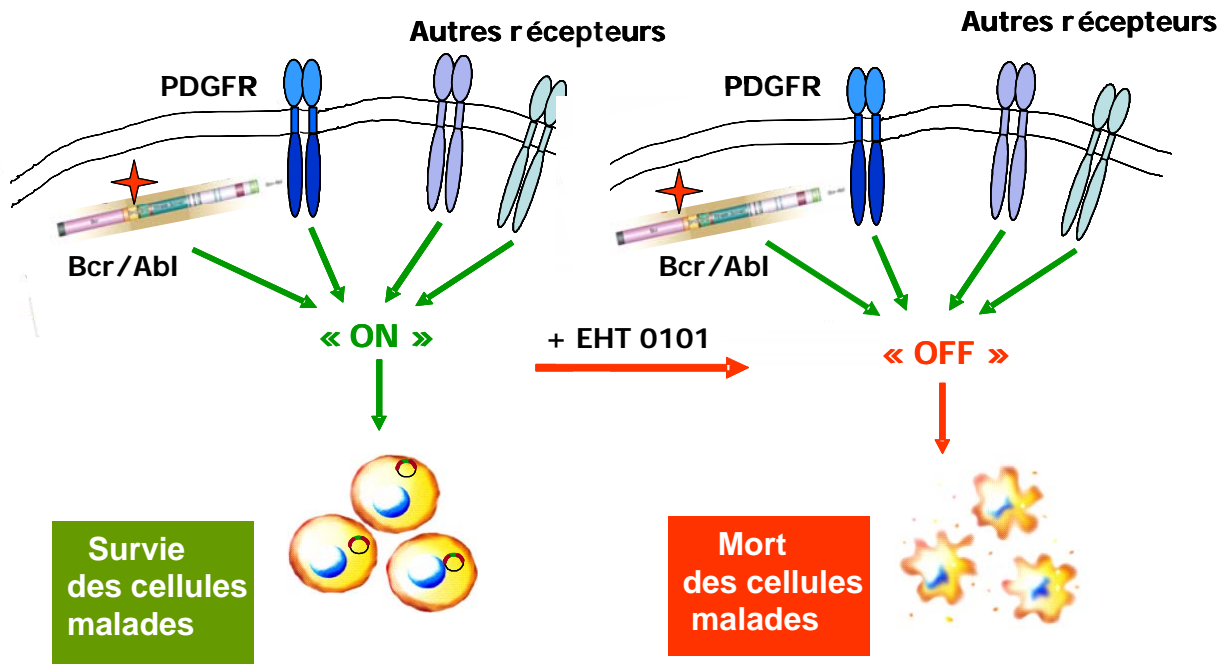
La Société estime que EHT 0101 peut avoir un potentiel thérapeutique bénéfique dans le traitement de nombreux cancers et plus particulièrement dans le traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

La LMC est une maladie myéloproliférative caractérisée par une prolifération des cellules de la lignée granulocytaire sans perte de leur capacité à se différencier. La conséquence est une augmentation du nombre de granulocytes et de leurs précurseurs immatures dans le sang périphérique. La LMC représente environ 20% de tous les cas de leucémies affectant les adultes avec environ 15 000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis. Elle affecte classiquement des individus d'âge moyen. Plus rarement, la maladie peut également survenir chez des individus plus jeunes. Cliniquement, la maladie évolue classiquement vers une forme réfractaire de leucémie aiguë myéloïde, voire lymphoblastique. La durée de survie médiane des patients avec les traitements classiques est de 3 à 5 ans. Une nouvelle approche de traitement de cette maladie consiste à inhiber la cause moléculaire de la maladie, c'est-à-dire d'utiliser un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase bcr-abl qui est la tyrosine kinase constitutive anormalement créée par la translocation du chromosome Ph. Le STI571 ou mésylate d'imatinib (Gleevec®) inhibe la prolifération et induit l'apoptose en inhibant l'activité tyrosine kinase dans les cellules exprimant bcr-abl et dans les cellules leucémiques positives au chromosome Ph. Ce médicament est disponible mondialement. Toutefois, la résistance des cellules leucémiques à l'imatinib est en train d'apparaître au travers de divers mécanismes tels que la sur-expression de bcr-abl et de mutations du gène abl. La résistance peut être surmontée en augmentant les doses d'imatinib, en développant des inhibiteurs plus sélectifs de la kinase bcr-abl et en développant de nouveaux médicaments.

Le diagramme suivant illustre la façon dont EHT 0101 bloque bcr-abl et pourquoi nous pouvons penser obtenir une meilleure efficacité avec EHT 0101 en comparaison au Gleevec® et ainsi compléter son effet chez des patients présentant des formes avancées de LMC.



## Les cellules résistantes au Gleevec sont éliminées par EHT0101



### 4.1.4.6 EHT 0204

EHT 0204 est une nouvelle entité chimique propriétaire qui a été découverte et synthétisée par les chimistes d'ExonHit et qui bloque l'activité de la protéine Rac de façon à produire une activité anti-vasculaire et anti-angiogénique. Cette série chimique est différente de celle du EHT 0206 avec notamment, une optimisation des propriétés anti-angiogéniques. Toutes les séries chimiques originales démontrant une activité sur la protéine Rac ont été brevetées ainsi que leurs utilisations dans différentes indications thérapeutiques et notamment dans les rétinopathies.

EHT 0204 induit une réorganisation du cytosquelette d'actine, la progression du cycle cellulaire, la transcription des gènes et le transport membranaire. Beaucoup d'articles scientifiques décrivent le rôle essentiel de Rac dans l'angiogénèse. En effet, Rac régule la morphogénèse endothéliale et l'assemblage capillaire. C'est un médiateur essentiel de la perméabilité vasculaire et il régule la motilité stimulée par VEGF. Le VEGF est une protéine qui joue un rôle important dans la croissance des vaisseaux sanguins anormaux et dans les extravasations vasculaires associées à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMA) et la rétinopathie diabétique.

La Société considère que EHT 0204 peut avoir un potentiel thérapeutique bénéfique dans le traitement des troubles de la néovascularisation de la rétine tels que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMA) et la rétinopathie diabétique.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMA) est une maladie oculaire progressive, qui affecte largement les individus de plus de 50 ans. Elle est caractérisée par une détérioration de la portion centrale de la rétine (appelée macula), ce qui entraîne une distorsion ou une

perte de la vision dans le champ visuel central qui est indispensable pour réaliser des tâches précises telles que la lecture ou la reconnaissance visuelle. La vision périphérique reste normale. On estime à environ 25 à 30 millions de personnes à travers le monde affectées par cette maladie. La forme la plus fréquente de l'AMD, qui représente 90% des cas, est la forme humide. La forme sèche est moins fréquente mais beaucoup plus agressive.

#### *4.1.4.7 EHT 0205*

EHT 0205 est une nouvelle série chimique de produits qui a été découverte et synthétisée par les chimistes d'ExonHit dans le but d'inhiber les histones dé-acétylases (HDAC) et que la Société souhaite développer dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. La Société a démontré in vitro que cette série de produits inhibe bien l'activité des HDAC et elle est en train de sélectionner le meilleur produit possible. La Société a breveté l'utilisation de cette série de produits chimiques dans le traitement des maladies neurodégénératives et du cancer.

### **4.1.5 Propriété intellectuelle**

#### *4.1.5.1 Brevets*

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société qui considère que son portefeuille de brevets protège la valeur de sa propriété intellectuelle. Le portefeuille de brevets de la Société couvre trois aspects principaux :

- l'épissage alternatif différentiel incluant la technologie DATAS™,
- les médicaments candidats,
- d'autres inventions dérivées tels que les outils de diagnostic et de recherche.

L'activité de découverte a permis à la Société de générer une position de propriété intellectuelle unique ainsi qu'une expertise en dehors de ses programmes thérapeutiques majeurs. En fonction de l'avancée de ces programmes et en raison de la prise de conscience croissante de l'importance de l'épissage alternatif dans la communauté scientifique, la Société pense pouvoir valoriser ses actifs et générer des revenus à partir de ses investissements précoces. Pour ces programmes, la Société a décidé de s'allier avec des partenaires offrant une expertise complémentaire de façon à augmenter les chances d'amener ces produits sur le marché.

Le tableau ci-dessous résume la situation des principaux brevets de la Société dans les différents pays :

<b>Description</b>	<b>Brevet accordé</b>	<b>Date priorité</b>	<b>Statut</b>
Puces d'épissage	Etats-Unis :US 6 881571 Australie : AU 760656 Europe : EP 1 062 364	1998	Demandes en cours dans d'autres pays.
DATAS <sup>TM</sup> Utilisation et production	Etats-Unis :US 6 251 590 Australie : AU 760656 Europe : EP 1 062 364	1998	Demandes en cours dans d'autres pays
EHT 0202 Etazolate dans le traitement de la SLA	France : FR 2 828 693 Etats-Unis : US 6 855 736	2001	Demandes en cours dans d'autres pays, dont l'Union européenne
EHT0202 Etazolate dans le traitement des troubles de la cognition		2003	France, PCT en cours
Etazolate dans le traitement des maladies ophtalmologiques		2003	Demandes en cours dans différents pays dont les Etats-Unis et l'Union européenne
EHT 0206 Nouvelles entités chimiques et utilisations dans les troubles de la cognition		2005	Demande en cours aux Etats-Unis
EHT 0101/0204 Nouvelles entités chimiques et utilisations dans les troubles prolifératifs, les rétinopathies et l'arthrite		2003	Demande en cours dans différents pays et l'Union européenne
EHT 0205 Nouvelles entités chimiques et utilisations dans les cancers et les maladies du système nerveux central		2003	Demande PCT et Union européenne en cours
SAFE-HIT <sup>TM</sup> Kit de toxicité prédictive Safe-Hit <sup>TM</sup> (marqueurs génomiques de la toxicité, de leur préparation et de leur	Etats-Unis : US 6 509 153 Europe : EP 1 220 950 France : 99 11405	1999	Demandes en cours dans d'autres pays

Description	Brevet accordé	Date priorité	Statut
utilisation)			
Kit de diagnostic (méthodes et compositions pour la détection d'événements pathologiques)	France : FR 2 798 673 Etats-Unis : US 6372432 Europe : EP 1 198 595 Australie : AU 774263	1999	Demandes en cours dans d'autres pays
Marqueurs diagnostiques de l' ESB		2003	France, PCT en cours
Marqueurs diagnostique du cancer du colon		2004	Etats-Unis

#### 4.1.5.2 Noms de marques

La Société est titulaire et utilise en France et à l'étranger les marques suivantes : ExonHit Therapeutics, ExonHit, DATAS<sup>TM</sup>, Safe-Hit<sup>TM</sup>. Des demandes d'enregistrement ont été déposées en France et aux Etats-Unis.

### 4.1.6 Aspects réglementaires

#### 4.1.6.1 Introduction

Les travaux de recherche et développement, les tests pré-cliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. (Voir le chapitre « 4.2.1. Facteurs de risques – Risques liés à l'activité de la Société »). L'Agence européenne des médicaments (« EMEA »), la *Food and Drug Administration* américaine (« FDA »), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation des produits tels que ceux que la Société développe. En cas de non respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et entamer des poursuites judiciaires.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain est soumis pour l'essentiel à des procédures identiques et doit respecter le même type de réglementation dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. Dans la plupart des cas, cela implique d'effectuer des développements pré-cliniques, des essais cliniques et des tests de laboratoire importants. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise

sur le marché comporte cinq étapes : (i) recherche, (ii) tests pré-cliniques (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation.

Les autorités réglementaires peuvent également demander que des essais et un suivi soient effectués après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés. De même, elles peuvent imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits. Les autorités réglementaires peuvent retirer les autorisations de mise sur le marché en cas de non respect des conditions d'approbation ou si des problèmes graves surviennent après le démarrage de la commercialisation.

#### *4.1.6.2 Réglementation des essais cliniques*

Chez l'homme, les essais cliniques sont habituellement conduits en trois phases généralement séquentielles mais qui peuvent se chevaucher. Dans la Phase I, le médicament est généralement administré à des sujets sains pour déterminer son profil initial de sécurité d'innocuité, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que leur distribution et leur métabolisme. Au cours de la Phase II, le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et, pour augmenter la précision du profil d'innocuité. Au cours de la Phase III, des essais comparatifs à plus grande échelle sont effectués chez des patients porteurs de la maladie étudiée afin de produire suffisamment de données permettant de démontrer l'efficacité et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires. Dans certains cas, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase I et de la Phase II en un seul essai de Phase I/II en acceptant un protocole de Phase II dans lequel ces premiers patients subissent des tests spécifiques concernant l'innocuité et la tolérance. Ceci est particulièrement vrai dans les cas où il peut être inapproprié d'effectuer des études de Phase I chez des volontaires sains (par exemple en oncologie). De la même manière, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase II et de la Phase III en un seul essai de Phase II/III en acceptant un protocole de Phase III dans lequel un nombre limité de patients est traité et les résultats évalués. En fonction de ces résultats, le nombre total de patients est déterminé pour que les résultats de la Phase III soient significatifs. Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Une autorisation réglementaire est requise pour la réalisation d'essais cliniques.

Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. La Directive européenne n°2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à la recherche biomédicale, et transposée en droit national français par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, impose, avant de démarrer un essai clinique, de déposer une demande valide d'autorisation aux autorités compétentes de l'Etat membre dans lequel l'étude doit avoir lieu. Chaque étude clinique doit être soumise à l'accord d'un comité d'éthique (ou un comité indépendant) du lieu de réalisation de l'étude. Si l'autorité compétente notifie à la société des motifs de refus, la société peut, une seule fois, modifier le contenu de sa demande de façon à prendre en compte les arguments opposés. Si la Société ne répond pas correctement, la demande sera considérée comme rejetée et l'essai clinique ne pourra pas commencer. Le délai d'examen de la demande par l'autorité compétente fixé par chaque Etat-membre ne doit pas excéder 60 jours. Lorsqu'un Etat membre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la

demande ne sont plus valables ou qu'il dispose d'informations qui font naître des doutes quant à la sécurité ou la valeur scientifique de l'essai clinique, il peut suspendre ou interdire cet essai.

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

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (« ICH »). La Commission européenne a également publié un projet de Directive de Bonnes Pratiques Cliniques renforçant les dispositions de la Directive n°2001/20/CE précitée en matière de recherche biomédicale. Chaque étude clinique doit être soumise à l'accord d'un comité d'éthique (ou un comité indépendant) du lieu de réalisation de l'étude. Les comités d'éthique prennent en compte, entre autres, la valeur scientifique de l'étude, la sécurité des participants et la responsabilité éventuelle du site clinique. Les comités d'éthique sont également responsables de la revue des protocoles. Ils peuvent exiger une ou plusieurs modifications du protocole, et il n'y a aucune garantie qu'ils acceptent ou non le démarrage d'une étude. Ce processus peut se faire en parallèle avec le processus d'autorisation réglementaire mais peut impliquer une augmentation importante des délais et des coûts.

En France, un décret portant création d'un Comité National de Réflexion Ethique sur l'Expérimentation Animale a été publié en mars 2005. Ce Comité doit élaborer une charte de déontologie sur l'expérimentation animale.

#### 4.1.6.3 Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité

La Société est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers. Les activités de la Société sont notamment soumises à la réglementation relative aux substances radioactives, qui impose la délivrance d'une autorisation par la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection pour la détention et l'utilisation de radionucléides et qui soumet les activités à des règles spécifiques de formation des travailleurs et à l'application de consignes de sécurité visant à limiter les risques d'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants. La Société est également soumise à la réglementation relative aux Organismes Génétiquement Modifiés (« OGM ») qui impose, notamment l'obtention d'un agrément pour l'utilisation des OGM, délivré par le Ministre délégué à la recherche. Ce dernier impose des prescriptions techniques définissant

notamment les mesures de confinement nécessaires à la protection de la santé publique et de l'environnement et les moyens d'intervention en cas de sinistre.

#### 4.1.7 Laboratoires

La Société dispose de laboratoires de recherche et de développement à Paris (France) et à Gaithersburg (Maryland, Etats-Unis). Son siège social est également à Paris (France). Le laboratoire parisien représente environ 1 540 m<sup>2</sup> et regroupe toutes les installations de synthèse chimique. Ces locaux font l'objet d'un bail commercial, d'une durée de trois- six-neuf ans, qui expire en principe le 1<sup>er</sup> mars 2007. Le laboratoire américain représente environ 1 000 m<sup>2</sup>. Ces locaux font l'objet d'un bail de 10 ans qui expire le 31 décembre 2011.

#### 4.1.8 Ressources humaines

Au 30 juin 2005, la Société comptait 41 salariés qui travaillent en France et 10 salariés qui travaillent aux Etats-Unis.

	<u>31 décembre 2002</u>	<u>31 décembre 2003</u>	<u>31 décembre 2004</u>
France	64	56	45
Etats-Unis	11	13	12
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>69</b>	<b>57</b>

Au 30 juin 2005, les salariés travaillant dans le domaine de la recherche et développement s'élevaient à 33 en France et 7 aux Etats-Unis. Parmi ces salariés, 20 possèdent un diplôme de niveau doctoral (dont 16 en France et quatre aux Etats-Unis).

Les contrats de travail de tous les salariés de la Société en France sont soumis au régime de la Convention Collective de l'Industrie Chimique.

La Société considère que ses relations avec ses salariés sont bonnes.

En 2003, le Groupe a embauché 4 salariés en France et 3 salariés aux Etats-Unis. 13 salariés ont quitté le Groupe au cours de l'année 2003.

En 2004, le Groupe a embauché 3 personnes en France et aucune aux Etats-Unis. 15 salariés ont quitté le Groupe au cours de l'année 2004.

Conformément au droit français, la Société finance en partie les retraites de ses salariés en payant des contributions patronales à des organismes officiels de retraite. Aucune dette n'est due par la Société à ce titre. La Société n'a pas d'autres obligations en terme de retraite vis-à-vis de ses salariés.

La Société doit également, en droit français, payer une indemnité spéciale aux salariés qui partent à la retraite. Le montant de cette indemnité est variable et est basé sur l'ancienneté du salarié et calculé par rapport au montant de son salaire au moment du départ en retraite. Ces droits à indemnité ne sont dus que pour les personnes effectivement employées par la Société, juste avant leur départ en retraite, entre 60 et 65 ans.

Les organes de représentation du personnel, délégués du personnel, comité d'entreprise et comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail sont en place et fonctionnent

régulièrement. Un représentant du comité d'entreprise assiste depuis décembre 2003 aux réunions du Conseil de Surveillance.

## 4.2 FACTEURS DE RISQUES

### 4.2.1 Risques liés à l'activité de la Société

*La Société pourrait ne pas pouvoir démontrer l'efficacité et la bonne tolérance de ses molécules qui sont actuellement à différents stades de développement clinique ou pré-clinique.*

Les molécules de la Société sont actuellement à différents stades pré-cliniques et cliniques de développement. Ils pourraient ne jamais se révéler efficaces chez l'homme. Le développement clinique est un processus long, coûteux et incertain qui est souvent sujet à des retards. Après avoir démontré la bonne tolérance de EHT 0202 chez le volontaire sain, la prochaine étape de développement consiste à rechercher la bonne tolérance et l'efficacité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La Société estime qu'elle devrait commencer dans les prochains mois les études cliniques de Phase II de l'EHT 0202 dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en Europe. EHT 0202 pourrait ne pas améliorer les capacités d'apprentissage et de mémoire chez ces patients.

Après avoir démontré l'efficacité de EHT 0206 et EHT 0101 dans des modèles pré-cliniques, la prochaine étape de développement consiste à démontrer la bonne tolérance de ces produits chez l'animal avant de démarrer les premières administrations en études de Phase I chez le volontaire sain. Tout retard dans ces programmes de développement pré-clinique entraînerait un retard dans l'initiation des programmes cliniques. L'identification d'effets indésirables chez l'animal aurait pour effet de stopper le programme et de rechercher de nouvelles molécules.

Tout test pré-clinique ou toute étude clinique d'un produit pharmaceutique doit être en conformité avec les nombreuses exigences des autorités réglementaires. La finalisation des essais cliniques pour les produits candidats peut prendre plusieurs années et les échecs peuvent intervenir à chaque stade du développement en raison de certains facteurs comme :

- les produits candidats pouvant se révéler toxiques ou inefficaces. Les produits qui apparaissent prometteurs dans les premiers stades de développement peuvent échouer pour de nombreuses raisons dont leur inefficacité, leur moindre efficacité par rapport aux produits concurrents, ou encore leurs effets secondaires importants. Les premiers stades des essais cliniques sont souvent menés sur des groupes de patients plus restreints que les derniers stades de ces essais et, sans les mêmes paramètres, tels que les contrôles aléatoires, ou le suivi des patients sur le long terme. L'analyse des résultats intermédiaires d'une étude n'est pas nécessairement une source fiable permettant de prédire le résultat final de l'étude ;
- des résultats des études pré-cliniques ou cliniques négatifs se révélant ou non concluants, ou des effets médicaux indésirables survenant au cours des essais cliniques pourraient amener la Société à recommencer ces études ou à arrêter le développement de programme, sur sa propre initiative, sur les recommandations du comité d'éthique ou à la demande des autorités réglementaires.



***Une part non négligeable de la stratégie de la Société repose sur la signature de partenariats avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits et molécules. La Société pourrait ne pas réussir à nouer ou à maintenir de tels partenariats.***

La signature de partenariats et de collaborations avec des sociétés commerciales ou des institutions académiques pour la recherche, le développement ou la commercialisation de produits candidats fait partie intégrante de la stratégie de la Société. Ces partenariats pourraient inclure des accords de co-développement, de co-commercialisation aux termes desquels la Société ne participera au développement et au marketing qu'en échange de redevances. La concurrence pour nouer de tels partenariats est forte. Les accords de partenariats sont complexes à négocier et leur conclusion nécessite beaucoup de temps. Même si les essais cliniques sont satisfaisants, les produits ou molécules de la Société seront sujets à la signature de partenariats commerciaux et aux autres risques décrits par ailleurs dans cette section. La Société pourrait ne pas réussir à nouer de nouveaux partenariats ou accords de collaboration. Les conditions et termes de ces partenariats ou collaborations pourraient être défavorables. De plus, ces partenariats ou collaborations pourraient se solder par un échec. La Société pourrait également ne pas conserver ses partenariats actuels. A la date du présent document, la Société a notamment conclu un partenariat avec la société Allergan, qui est particulièrement important (pour plus de détails sur ce partenariat et ses données financières, se référer respectivement aux paragraphes 4.1.3.2 et 5.2.1.2 du présent document).

La réussite des collaborations et partenariats dépendra très fortement des efforts et de l'activité des partenaires de la Société. Or ces partenaires auront une très grande latitude de décision quant aux efforts et aux ressources qu'ils comptent y allouer. Les risques associés à de tels accords sont notamment :

- les accords de collaboration sont, et devraient continuer à être, conclus pour une durée déterminée et pourraient être résiliés dans certaines circonstances et, parfois, avec un préavis bref et sans juste motif ;
- la Société estime que ces accords de collaboration pourraient lui interdire de réaliser des recherches en dehors de celles liées à la collaboration concernée. Ces accords pourraient donc limiter les domaines dans lesquels la Société pourrait poursuivre un effort de recherche et développement, soit seule, soit avec d'autres partenaires ;
- les partenaires de la Société pourraient développer et commercialiser, soit seuls, ou avec des tiers, des produits ou services qui seraient similaires ou en concurrence avec les produits qui font l'objet du partenariat ;
- les partenaires de la Société peuvent changer leurs priorités dans le domaine de leur recherche et développement. Historiquement, les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies ont souvent effectué des changements stratégiques à la suite d'opérations de fusion, d'acquisition, nombreuses ces dernières années. Les chances pour les produits de la Société d'atteindre tout leur potentiel pourraient être restreintes par la décision prise par certains partenaires de diminuer ou de ne pas augmenter les ressources nécessaires allouées à de tels programmes ; et

- Un changement de contrôle de la Société pourrait être perçu comme une clause de non respect des accords souscrits et nuire au développement de la société. En outre, certains contrats, tels que l'avenant au contrat de collaboration conclu avec Allergan (voir paragraphe 4.1.3.2), prévoient expressément la faculté pour Allergan de dénoncer l'accord si un actionnaire venait à acquérir plus de 50% des droits de vote de la Société ou acquerrait la possibilité de diriger l'action du *management* de la Société.

Les partenariats avec les sociétés pharmaceutiques ou d'autres tiers peuvent souvent être résiliés de façon unilatérale ou non renouvelés par ces partenaires. De telles résiliations ou non renouvellements pourraient avoir un impact financier négatif pour la Société et porter atteinte à sa réputation.

Certains de ses partenaires pourraient de façon indépendante développer des technologies concurrentes à celles de la Société. Si les partenaires développent ou obtiennent des droits sur des produits concurrents, ils pourraient se désengager des efforts de recherche, de développement ou de commercialisation menés avec la Société. Par ailleurs, la Société pourrait, dans le futur, être en désaccord avec ses partenaires quant à la propriété des droits sur les technologies développées avec un partenaire concerné. Ceci pourrait entraîner des retards dans les efforts de recherche et développement communs et dans la commercialisation des produits issus de telles collaborations.

***La Société s'appuie aujourd'hui sur des sociétés extérieures pour mener ses essais cliniques. Tout manquement de leur part à leurs obligations pourrait avoir un impact négatif important sur les plans de développement et de commercialisation de la Société.***

La Société s'est appuyée sur des groupes de recherche cliniques indépendants et sur d'autres prestataires de service pour mener les essais cliniques du EHT 0202. Elle souhaite continuer ainsi pour les autres produits. La Société est très dépendante de ces chercheurs et prestataires extérieurs pour la bonne exécution de ses essais cliniques, et n'a pas la maîtrise de l'ensemble de leur activité. Cependant, la Société doit s'assurer que chaque essai clinique est effectivement mené en accord avec les protocoles définis pour chaque étude. Ces sociétés extérieures pourraient ne pas accomplir leurs tâches dans les délais fixés ou ne pas mener les essais cliniques en conformité avec les contraintes réglementaires ou les protocoles tels que définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, et également entraîner une mise en cause de la responsabilité de la Société ou mettre en péril son développement.

***La Société s'appuie aujourd'hui sur des sociétés extérieures pour mener à bien ses services***

La Société a passé des accords avec deux sociétés Agilent Technologies, Inc. et Affymetrix, Inc. pour la fabrication des biopuces à ADN utilisées dans le cadre d'offres de service. Ces sociétés extérieures pourraient ne pas accomplir leurs tâches dans les délais fixés et ne pas fournir les biopuces en conformité avec les protocoles tels que définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, et également entraîner une mise en cause de la responsabilité de la Société ou mettre en péril son développement.

***La Société s'appuie aujourd'hui sur des sociétés extérieures pour assurer la distribution des SpliceArray. Tout manquement de leur part ou défaillance dans la distribution de ces produits pourrait affecter de manière significative le développement de cette activité.***

La Société ne distribue pas directement les biopuces SpliceArray à ses clients mais utilise les circuits de commande et de distribution de ses partenaires Agilent Technologies, Inc. et Affymetrix, Inc. Le client signe un accord de licence avec ExonHit et passe ensuite, en ligne, une commande sur le site du fabricant de son choix. Une telle commande suit les mêmes canaux de distribution que les autres biopuces commercialisées par ces fabricants. Ces derniers pourraient cependant ne pas accomplir la distribution dans les délais et selon les modalités prévues. De tels manquements pourraient engendrer des retards dans la distribution et de fait, affecter de manière significative le développement de l'activité d'ExonHit.

***La Société est confrontée à une concurrence intense. Des concurrents pourraient découvrir, développer et commercialiser des produits avant elle et avec plus de succès.***

Le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments sont très concurrentiels. EHT 0202, EHT 0206 ou tout autre produit que la Société développerait, pourrait être en concurrence avec des molécules développées par les grands groupes pharmaceutiques, les sociétés pharmaceutiques spécialisées et les sociétés biotechnologiques. La Société pourrait également être confrontée à la concurrence de sociétés qui ont acquis ou peuvent acquérir des technologies auprès des universités ou de tout autre centre de recherche. Si ces sociétés développent leurs technologies, elles pourraient occuper des positions de monopole qui empêcheraient la Société de commercialiser ses produits avec succès. Les concurrents de la Société pourraient mettre au point des produits ou de nouvelles technologies plus efficaces, plus sûres ou moins chères que ceux développés par la Société.

De nombreux concurrents de la Société ont des ressources financières, techniques et humaines bien plus importantes que les siennes. Certaines sociétés pourraient réussir à développer des produits plus rapidement que la Société, obtenir des autorisations de mise sur le marché plus rapidement, ou développer des produits plus efficaces et moins chers que ceux développés par la Société. De nouvelles fusions et acquisitions dans l'industrie pharmaceutique ou biotechnologique pourraient encore augmenter les ressources dont disposent ses concurrents. La concurrence pourrait également s'accroître du fait des avancées technologiques importantes ou des ressources plus importantes que celles affectées par la Société à ces domaines.

***La Société est exposée à un risque de mise en cause de sa responsabilité du fait des produits et pourrait ne pas pouvoir obtenir les assurances appropriées.***

L'activité de la Société l'expose à un risque de mise en cause de sa responsabilité du fait des produits. Ce risque est inhérent à la fabrication, aux essais et à la commercialisation de médicaments ou autres produits associés. Si l'utilisation d'un des produits cause un dommage, la Société pourrait faire l'objet de poursuites qui pourraient se révéler onéreuses. La Société a actuellement une police d'assurance qui couvre sa responsabilité pour les essais cliniques dans chaque pays où ces essais sont réalisés. Les montants de couverture varient en fonction des pays (de 1 million de dollars aux Etats-Unis à 7,6 millions d'euros dans certains pays européens). Le coût de ces assurances augmente constamment. La Société pourrait ne pas obtenir la couverture d'assurance adéquate ou ne pas l'obtenir à un coût acceptable. Si

elle n'est pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée ou encore de se prémunir d'une quelconque manière contre des actions en responsabilité du fait des produits, sa responsabilité pourrait être engagée, ce qui pourrait affecter significativement son activité et sa situation financière. En outre, cela pourrait l'empêcher de développer ses produits ou ralentir ses efforts de commercialisation. Si la Société est poursuivie pour des dommages corporels liés à ses produits ou à ses procédés, sa responsabilité pourrait être supérieure à sa couverture d'assurance, voire à la totalité de ses actifs.

***La Société dépend de son personnel clé. Si elle n'est pas en mesure de les retenir ou de recruter du personnel technique supplémentaire, son activité pourrait s'en trouver affectée.***

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé, en particulier, du Dr. Bruno Tocqué, Président du Directoire, du Dr. Fabien Schweighoffer, Vice-Président Exécutif en charge de la recherche thérapeutique, et du Dr. Laurent Bracco, Vice-Président Exécutif en charge de la recherche technologique. Les contrats de travail des salariés et plus généralement des cadres dirigeants de la Société peuvent être rompus moyennant un préavis de trois mois. La Société a conclu une assurance-vie homme clé qui couvre le Dr. Tocqué. Le départ de ces hommes clés pourrait avoir un effet négatif sur l'activité de la Société. En particulier, l'avenant du 14 mars 2005 amendant l'accord de collaboration conclu entre Allergan et la Société (voir paragraphe 4.1.3.2) autorise Allergan à mettre fin à l'accord en cas de changement substantiel dans l'équipe dirigeante de la Société.

Par ailleurs, la croissance de la Société nécessitera le recrutement d'un nombre important de personnel technique, commercial et administratif. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnes scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiées. Son incapacité à attirer et à retenir, à un coût acceptable, de telles personnes nécessaires au développement de ses activités pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs.

***La Société utilise des substances dangereuses dans le cadre de ses activités et toute plainte liée à la mauvaise utilisation, au mauvais stockage ou à la mise au rebus de ces produits pourrait se révéler longue et coûteuse.***

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, de ses tests pré-cliniques et de ses essais cliniques, la Société est amenée à entreposer, manipuler et mettre au rebus des produits dangereux, des produits chimiques et biologiques, ainsi que des produits radioactifs. La Société indemnise certains tiers qui travaillent pour son compte. Ces tiers, comme la Société, sont soumis aux lois et règlements encadrant l'usage, la fabrication, le stockage, la manipulation et la mise au rebus de tels produits et déchets. Bien que la Société considère que les procédures de sécurité mises en place chez elle et ses sous-contractants sont conformes aux lois et règlements, le risque d'une contamination accidentelle ou d'une blessure due à un produit dangereux ne peut pas être totalement écarté. Dans le cas d'un accident, la Société pourrait être tenue responsable des dommages en résultant et le montant de dommages intérêts demandés pourrait excéder le plafond de sa couverture d'assurance ou ne pas rentrer dans cette couverture. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir une couverture d'assurance, ou être contrainte de le faire à un coût prohibitif. La mise en conformité avec les lois et règlements en cours ou à venir pourraient elle-même s'avérer onéreuse.

***La Société est également soumise à des lois et règlements en matière d'environnement, de santé et de sécurité.***

Si la Société ne respecte pas les lois et règlements, elle pourrait se voir contrainte de payer des amendes ou être contrainte de suspendre sa production ou ses opérations. La Société supporte aujourd'hui des charges opérationnelles liées à sa mise en conformité avec les réglementations en matière environnementale de santé et de sécurité. Pour respecter la nouvelle législation, elle pourrait être obligée d'acheter de nouveaux équipements, de modifier ses locaux ou d'engager d'autres dépenses importantes. Si une contamination accidentelle, des blessures ou d'autres dommages sont causés, la Société pourrait être tenue pour responsable, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur son activité, même si la Société bénéficie d'une couverture d'assurance couvrant certains risques inhérents à son activité.

***La Société a reçu et continue de recevoir de l'argent de partenaires non commerciaux.***

Entre 1998 et 2001, la Société a développé deux projets financés en partie par des avances remboursables consenties par l'Anvar. Ces avances remboursables figurent au bilan en dette. La Société a participé et continue de participer également à des projets de recherche en partie subventionnés par l'Etat français et l'Union Européenne. La plupart des projets auxquels la Société a participé sont aujourd'hui terminés, et au premier semestre 2005, le montant des produits issus de ces subventions étaient de K€ 41, soit 2% de ses produits. Le montant des subventions à recevoir s'élevait à K€ 145 au 30 juin 2005. Les dates de paiement de ces subventions dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par la Société (tels que les gels de crédits, les circuits administratifs) qui empêchent la Société de les prendre en compte dans sa gestion prévisionnelle de la trésorerie.

***La Société travaille avec de nombreux fournisseurs.***

Pour ses activités, la Société utilise de nombreux produits qui sont disponibles à l'identique ou des variantes proches auprès de plusieurs fournisseurs. De plus, aucun fournisseur pris individuellement ne représente une part significative de ses achats. La Société ne considère pas courir de risque significatif de dépendance vis-à-vis de l'un de ses fournisseurs actuels.

#### **4.2.2 Risques de propriété intellectuelle**

***Si la Société n'était pas en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle, la valeur de sa technologie et de ses produits s'en trouverait très fortement réduite.***

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Toutefois, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ;
- les brevets délivrés ou concédés en licence à la Société ou à ses partenaires soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les demandes de brevets n'aboutissent pas à des brevets accordés ;

- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les contrefaçons ou la concurrence ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre, ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son application et des tiers pourraient mettre en cause ces deux aspects. La délivrance et l'application d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont très incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et de l'étendue des revendications acceptées. Un nombre non négligeable de demandes de brevets dans le portefeuille de la Société sont en cours de procédure. La Société n'est pas en mesure d'apprécier l'étendue des revendications qui seront ultimement accordées. Ces revendications pourraient voir leur champ d'application restreint de façon significative, ce qui en réduirait la portée. Des actions en justice ou auprès des offices pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire les bénéfices de la Société et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès la validité de ses brevets, qui lui ont été délivrés ou concédés en licence, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès. En conséquence, les droits de la Société sur des brevets accordés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

De plus, des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays, pourraient permettre à des concurrents d'utiliser les découvertes de la Société, de développer ou de commercialiser les produits de la Société ou ses technologies sans compensation financière. Les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles nécessaires à la défense des droits de la Société peuvent ne pas exister dans ces pays.

Si la Société n'est pas capable de protéger ses secrets de fabrique, son savoir-faire, ses produits et ses technologies et leurs applications par des brevets, elle pourrait perdre ses avantages concurrentiels. Cette nouvelle concurrence diminuerait les revenus de la Société et pourrait affecter sa capacité à devenir ou à rester bénéficiaire.

***Si la Société n'est pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de sa technologie et de ses produits pourrait s'en trouver affectée.***

En plus de sa 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 la Société pourrait ne pas trouver de solutions appropriées. En outre, ses secrets commerciaux pourraient devenir publics ou être utilisés par un concurrent. Si la Société n'est

pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de sa technologie et de ses produits pourrait s'en trouver affectée.

***Les produits et les technologies de la Société pourraient contrefaire ou se voir reprocher de contrefaire des brevets ou des demandes de brevets détenus ou contrôlés par des tiers. Des litiges ou des actions pourraient être intentés contre la Société et pourraient entraîner des coûts substantiels. Cela pourrait également obliger la Société à obtenir une licence qui entraînerait une augmentation de ses coûts de développement et de commercialisation. Dans d'autres cas, la Société pourrait être contrainte de mettre un terme à ses efforts de développement ou de commercialisation.***

Les technologies que la Société utilise dans le cadre de ses recherches, les cibles thérapeutiques qu'elle sélectionne et ses produits pourraient violer les droits de propriété intellectuelle détenus par d'autres. Des tiers peuvent être ou pourraient devenir propriétaires ou contrôler ces brevets ou demandes de brevets, ou autres droits de propriété intellectuelle aux Etats-Unis, en Europe, ou dans d'autres pays. Des plaintes pourraient être déposées contre la Société ou ses partenaires par de telles personnes, ce qui pourrait entraîner des coûts substantiels. Si ces poursuites sont menées à leur terme, la Société pourrait être condamnée à payer des dommages intérêts importants. De plus, si un procès pour violation de droits de propriété intellectuelle était intenté contre la Société ou l'un de ses partenaires, la Société ou l'un de ces partenaires pourrait être obligé d'arrêter ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou candidats produits visés par ce procès.

Afin d'éviter des poursuites éventuelles, la Société ou ses partenaires pourrait chercher à obtenir des licences auprès de tiers qui s'accompagnerait nécessairement de paiements de redevances. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ces licences à des conditions raisonnables ou même ne pas les obtenir du tout. Même si la Société ou ses partenaires sont en mesure d'obtenir de telles licences, elles pourraient être non-exclusives, ce qui donnerait à ses concurrents l'accès aux mêmes droits. Si la Société ou ses partenaires n'obtiennent pas de licences à des conditions raisonnables, la Société pourrait ne pas avoir le droit de commercialiser un produit ou être obligée de cesser certaines activités, ce qui affecterait de façon significative son activité.

De nombreux litiges et poursuites portant sur la violation des droits de propriété intellectuelle sont intentés dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. En plus des poursuites intentées directement contre la Société, cette dernière pourrait être partie à une procédure ou à un litige telle qu'une procédure d'opposition de l'Office Européen des Brevets (« OEB ») ou d'interférence de l'Office américain des Brevets (« USPTO ») concernant les droits de propriété intellectuelle de ses produits et technologies. Même si ces litiges et procédures étaient résolus en faveur de la Société, les coûts de défense pourraient être substantiels. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes que la Société et pourraient mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. De telles procédures ou de tels litiges pourraient également être très consommateurs de temps pour les dirigeants de la Société. Les incertitudes liées à la mise en œuvre ou à la poursuite d'une procédure ou d'un litige dans ce domaine pourraient avoir un effet négatif important sur la compétitivité de la Société.

### **4.2.3 Risques financiers**

#### ***Risque de change***

La Société est exposée à la variation du taux de change euro-dollar US. Les variations du dollar US par rapport à l'euro ont eu, et continueront à avoir, un impact important sur les résultats opérationnels de la Société. Les états financiers consolidés de la Société sont présentés en euros et les dépenses opérationnelles sont principalement comptabilisées en euros. Sur les trois derniers exercices, la principale source de revenus a été la collaboration avec Allergan dont les paiements sont effectués en dollars US. En 2004, environ 79% des produits d'exploitation de la Société étaient en dollars US alors qu'environ 14% des dépenses étaient libellées en dollars US. L'impact sur le total des produits et sur le résultat opérationnel d'une appréciation de 10% de l'euro par rapport au dollar sur l'exercice 2004 se serait traduit par une baisse d'environ 0,3 million d'euros du total des produits et d'environ 0,1 million d'euros du résultat opérationnel. En conséquence, quand le dollar se déprécie par rapport à l'euro, la baisse des revenus, une fois convertis en euros, n'est pas compensée par la baisse des dépenses, une fois converties en euros. La Société subit un impact négatif sur sa marge opérationnelle. L'exposition future de la Société à ce risque de change dépendra principalement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus. Ceci est lié aux marchés sur lesquels ses produits seront vendus, à ses partenaires futurs, ainsi qu'aux monnaies de dénomination de ses dépenses opérationnelles, qui dépendront principalement des pays dans lesquels la Société mènera ses essais cliniques, et qui devraient représenter la majorité des dépenses opérationnelles de la Société dans le futur.

La stratégie de la Société est de conserver une trésorerie à la fois en euros et en dollars US et en conséquence de ne pas convertir les paiements reçus. La politique de la Société est de ne pas recourir à des instruments de couverture. Au 31 décembre 2004, environ 78% de la trésorerie de la Société était en euros et environ 22% en dollars US. Au 30 juin 2005, environ 67% de la trésorerie de la Société était en euros et environ 33% en dollars US. La variation de taux de change a aussi un impact sur le bilan, notamment sur les capitaux propres, quand les comptes de la filiale américaine sont convertis en euros, notamment la conversion des créances rattachées aux participations.

#### ***Risque de taux***

D'une part, toutes les dettes de la Société sont à taux fixe, à l'exception d'un emprunt indexé sur le taux de Codévi. D'autre part, les échéances des emprunts s'échelonnent de septembre 2006 à avril 2007. La Société considère donc qu'elle ne court aucun risque de taux significatif sur sa dette.

#### ***Risque sur actions***

Le Groupe ne détient aucune action ou participation dans une société tierce. La Société détient une participation dans sa filiale américaine ExonHit Therapeutics Inc. qui est entièrement provisionnée.



### ***Risque de liquidité***

A la date du présent document, l'actif à court terme étant supérieur à son passif à court terme, la Société ne court aucun risque de liquidité.

Aucun *covenant* n'existe dans les emprunts actuels de la Société.

***La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires. Son incapacité à obtenir des financements nécessaires ou à les obtenir à des conditions acceptables pourrait avoir un impact négatif sur ses programmes de développement et ses autres opérations.***

Au 30 juin 2005, le bilan consolidé du Groupe faisait apparaître un total d'actifs à court terme de 9,9 millions d'euros contre des dettes à court terme de 4,4 millions d'euros.

La Société a fait progresser deux programmes thérapeutiques au cours des 12 derniers mois. Des études de Phase I à doses répétées du EHT0202 ont été achevées au premier semestre 2005 et le dossier pharmacologique du EHT0206 chez l'animal a été construit. La poursuite de ses essais requiert de nouvelles ressources financières que la Société souhaite acquérir dans le cadre d'une augmentation de capital.

Dans le futur, la Société pourrait avoir besoin de ressources importantes pour financer le développement de ses produits, incluant les études pré-cliniques et les essais cliniques. Elle aura également besoin de ressources pour saisir des opportunités de co-développement et de co-commercialisation des produits ayant reçu une approbation de mise sur le marché.

Les besoins futurs en capitaux de la Société dépendront de nombreux facteurs, notamment :

- le succès commercial de ses services et sa capacité à établir et à conserver des accords de collaboration ;
- l'étendue et les résultats de ses essais cliniques ;
- l'entrée de nouveaux produits en développement clinique ;
- le temps et les coûts nécessaires à l'obtention des autorisations réglementaires ;
- la rapidité de ses partenaires à mener les essais cliniques et à mettre les produits sur le marché ;
- les coûts de commercialisation des produits, notamment le marketing, la vente et la distribution ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de revue, de maintenance et de défense des revendications brevets et autres coûts liés aux brevets, dont les coûts de litiges et potentiels dommages et,
- le coût d'obtention et de maintenance des licences pour l'utilisation de technologies brevetées.

La Société pourrait ne pas parvenir à se procurer des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à lever les fonds dont elle aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits ou droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent.

Par ailleurs, dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, les actionnaires pourraient être dilués.

#### **4.2.4 Risques industriels et liés à l'environnement**

La Société a une activité exclusive de recherche de laboratoire et non pas de production. Toutefois, la Société est soumise pour ses activités aux réglementations en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité, en particulier celles relatives au stockage, à l'utilisation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers.

La Société n'exploite pas d'installation classée et n'est donc pas soumise à la réglementation en matière d'installations classées et de risques technologiques. Toutefois, elle utilise des produits dangereux, chimiques et biologiques notamment des substances radioactives qui sont éliminées selon des procédures très classiques, bien maîtrisées et des OGM pour ses activités de recherche et développement, d'essais pré-cliniques et cliniques. Des contrôles sont réalisés régulièrement dans les laboratoires de la Société. Bien que la Société estime qu'elle satisfait aux obligations légales actuelles liées à l'environnement, en cas de non-conformité, elle serait exposée à des sanctions pénales et administratives, notamment à une suspension ou un retrait des autorisations et agréments nécessaires à ses activités. Le respect des réglementations applicables en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité imposent à la Société des dépenses et pourraient exiger des investissements importants dans le futur notamment si l'évolution de la réglementation exige l'utilisation d'équipements nouveaux ou de procédures nouvelles. En cas de changement de locaux, la Société estime qu'elle ne supporterait pas de coûts de nettoyage ou de décontamination liés à son activité. De plus, bien que la Société estime que les procédures de sécurité qu'elle met en œuvre pour le stockage, l'utilisation, le transport et l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers sont en conformité avec la réglementation applicable, le risque d'accident ou de contamination accidentelle ne peut pas être éliminé. En cas d'accident ou de contamination, la responsabilité de la Société pourrait être engagée ce qui l'obligerait à engager des coûts potentiellement importants pour l'indemnisation des victimes et la réparation des dommages.

#### **4.2.5 Assurance et couverture des risques**

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles tant avec ses impératifs de consommation de trésorerie qu'avec les risques encourus par son activité. Le total des primes

versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances en vigueur à la date du 31 décembre 2004, s'est élevé à 107 829,82 euros.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- police « Multirisques industrielle et commerciale » qui couvre les dommages aux biens, pertes et destructions (risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines des établissements situés à Paris) et les pertes d'exploitation, avec un engagement maximal des assureurs de 7 534 987 euros. Ces polices couvrent également les pertes d'exploitation du Groupe aux Etats-Unis avec un engagement maximal des assureurs de 2 000 000 dollars US. Le Groupe a également mis en place des procédures limitées de sauvegarde de ses matériels biologiques originaux et de données informatiques.
- police « Responsabilité civile professionnelle » qui couvre la responsabilité civile de la Société du fait de l'exploitation, tous dommages confondus hors responsabilité du fait des produits et responsabilité associée aux essais cliniques, avec un plafond de couverture annuel de 7 012 640 euros par an. Ce contrat exclut la garantie des litiges pouvant être portés devant les tribunaux américains et canadiens.
- police « Flotte automobile » qui couvre la responsabilité civile circulation de la Société du fait de l'utilisation de ses véhicules sans limitation de somme, à l'exception des dommages matériels qui sont couverts à concurrence de 7 622 500 euros pour les dommages corporels et de 914 700 euros pour les dommages matériels.

La responsabilité civile de la Société du fait des essais cliniques est couverte par des contrats spécifiques pays par pays dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Les montants garantis s'élèvent de 1 million d'euros aux Etats-Unis à 7,6 millions d'euros pour certains pays européens. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai. Typiquement, les polices d'assurance en responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale ont des durées d'assurance qui s'étendent de plusieurs mois au-delà de la date d'échéance des essais cliniques. A ce jour, la Société n'a reçu aucune plainte dans le cadre de ses essais cliniques.

Pour les besoins du service SpliceArray, la Société a souscrit aux Etats-Unis une police en responsabilité du fait des produits (« Advanced Medical Technology Policy ») avec une couverture de 1 000 000 dollars US par sinistre.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond annuel global garanti de 1 524 491 euros et une assurance spécifique dite « homme clé » qui couvre Monsieur Bruno Tocqué avec un capital garanti en cas de décès ou d'invalidité permanente de 762 245 euros.

## CHAPITRE 5 - PATRIMOINE – SITUATION FINANCIÈRE – RÉSULTATS

### 5.1 PRINCIPALES DONNEES FINANCIERES CONSOLIDEES

Le tableau ci-dessous présente un résumé des résultats financiers des comptes audités au titre des exercices 2002, 2003 et 2004 et des comptes semestriels non audités au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005. Ces comptes ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France.

Ces données doivent être lues en conjonction avec le chapitre 5.2 ci-après et avec les comptes audités et non audités et les notes annexes qui s'y rattachent.

#### Eléments de comptes de résultat et de bilan consolidés

Eléments de comptes de résultat consolidés	31 décembre			Six mois au 30 juin	
	2002	2003	2004	2004	2005
	(en milliers d'euros)			(en milliers d'euros)	
Produits de recherche et développement	3 328	5 155	4 031	2 259	2 181
Autres produits	178	242	200	134	41
Total des produits	<u>3 506</u>	<u>5 397</u>	<u>4 231</u>	<u>2 393</u>	<u>2 222</u>
Dépenses de recherche et développement	(9 812)	(11 092)	(10 440)	(5 340)	(3 414)
Frais marketing et commerciaux	(1 144)	(823)	(644)	(323)	(303)
Frais généraux et administratifs	(2 480)	(2 454)	(3 294)	(1 113)	(1 044)
Total des dépenses opérationnelles	<u>(13 436)</u>	<u>(14 369)</u>	<u>(14 378)</u>	<u>(6 776)</u>	<u>(4 761)</u>
Résultat opérationnel	<u>(9 930)</u>	<u>(8 972)</u>	<u>(10 147)</u>	<u>(4 383)</u>	<u>(2 539)</u>
Produits (frais) financiers (net)	501	512	(1 175)	(549)	169
Gain (perte) de change	(726)	(987)	(529)	92	187
Eléments exceptionnels	17	-	-	-	-
Résultat avant impôt	<u>(10 138)</u>	<u>(9 447)</u>	<u>(11 851)</u>	<u>(4 840)</u>	<u>(2 183)</u>
Impôt	1 717	2 803	378	-	(17)
<b>Résultat net</b>	<u><b>(8 421)</b></u>	<u><b>(6 644)</b></u>	<u><b>(11 473)</b></u>	<u><b>(4 840)</b></u>	<u><b>(2 200)</b></u>
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	19 191 538	19 248 020	19 248 020	19 248 020	19 248 020
Résultat (perte) par action (en euro)	(0,44)	(0,35)	(0,60)	(0,25)	(0,11)
Résultat (perte) par action (en euro) sur une base diluée	(0,44)	(0,35)	(0,60)	(0,25)	(0,11)
Eléments de bilans consolidés	31 décembre			30 juin	
	2002	2003	2004	2005	
	(en milliers d'euros)			(en milliers d'euros)	
Disponibilité et valeurs mobilières de placement	27 157	16 790	16 575	8 291	
Total de l'actif	36 453	28 169	25 930	17 301	
Total des dettes à court terme	5 962	4 822	11 642	4 435	
Total des capitaux propres	<u>28 176</u>	<u>21 876</u>	<u>10 469</u>	<u>8 463</u>	

## **5.2 COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES SUR LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'ACTIVITE**

*Les commentaires suivants sur la situation financière et sur les perspectives de la Société doivent être lus avec les états financiers consolidés et les notes annexes de ces états qui se trouvent plus loin dans ce document. Les comptes intermédiaires consolidés pour le semestre clos respectivement le 30 juin 2004 et le 30 juin 2005 (non audités) incluent tous les ajustements qui sont des ajustements normaux récurrents, nécessaires pour une vision juste des résultats de cette période intermédiaire (non auditée). Ces résultats intermédiaires ne reflètent pas nécessairement les résultats qui pourraient être attendus pour une autre période ou pour l'ensemble de l'exercice.*

*Ces commentaires contiennent des perspectives d'avenir qui sont sujettes à des risques et qui sont incertaines. En raison de plusieurs facteurs dont ceux décrits dans la section «4.2 Facteurs de risques», les résultats futurs de la Société pourraient différer très fortement de ces perspectives.*

*Les comptes semestriels au 30 juin 2004 et au 30 juin 2005 n'ont pas été audités mais ont fait l'objet d'un examen limité par les Commissaires aux comptes de la Société.*

### **5.2.1 Présentation générale**

ExonHit Therapeutics est une société de découverte pharmaceutique et diagnostique travaillant en partenariat avec de grands industriels et développant son propre portefeuille de médicaments.

La Société a construit son projet sur la découverte de technologies propriétaires permettant d'exploiter un processus biologique complexe et encore très peu exploré, l'épissage alternatif de l'ARN, qui joue un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la Société de construire des programmes de découverte de nouveaux médicaments, de diagnostics attractifs ainsi que des outils nouveaux pour la recherche fondamentale sur le génome humain. La Société a développé et breveté un procédé unique pour détecter les anomalies de l'épissage alternatif. Elle a ainsi construit un portefeuille de brevets de premier plan dans le domaine de la génomique.

La Société exploite sa propriété intellectuelle au travers d'accords de collaboration de services avec des industriels dans trois domaines clés d'application – le médicament, le diagnostic et les outils d'analyse du génome – d'une part, et en poursuivant ses propres projets thérapeutiques – en particulier dans le domaine des maladies neurodégénératives – d'autre part.

La Société a signé des accords de collaboration avec des acteurs majeurs dans chacun des trois grands domaines d'application cités. Dans le domaine du médicament, elle a conclu un accord de découverte et de développement avec la société américaine Allergan, récemment prorogé jusqu'à décembre 2007 pour la découverte de nouveaux médicaments dans l'ophtalmologie, la douleur et certaines maladies neurodégénératives. Dans le domaine du diagnostic, elle a conclu un accord de découverte et de développement avec la société française bioMérieux jusqu'en 2011 pour l'identification de nouveaux diagnostics du cancer. Enfin, dans le domaine des outils d'analyse du génome (biopuces), ExonHit Therapeutics a

conclu en 2004 et 2005 des accords de fabrication et de distribution avec les deux sociétés leaders de ce secteur en forte croissance, les américains Agilent et Affymetrix.

En parallèle, la Société développe son propre portefeuille de médicaments pour les offrir en licence aux sociétés pharmaceutiques. Les deux médicaments candidats les plus avancés de la Société sont développés pour traiter des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires, Sclérose Latérale Amyotrophique...) pour lesquelles très peu d'options thérapeutiques sont actuellement disponibles et qui ont un fort besoin de nouvelles thérapies efficaces. Le premier médicament candidat, EHT 0202, a déjà été évalué chez l'homme en essais cliniques de Phase I. La Société a l'intention d'entrer en essais cliniques de Phase II dans les prochains mois pour le traitement de la maladie d'Alzheimer après avoir validé chez les individus âgés que l'absorption et la distribution ne sont pas changées fondamentalement par rapport aux individus enrôlés en Phase I. La Société a également développé un deuxième médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, EHT 0206, qui sera administré pour la première fois chez l'homme, en Phase I, une fois les tests pré-cliniques finalisés. Enfin, la Société dispose d'autres médicaments candidats à l'étude dans différents programmes de recherche pré-clinique, et qui sont destinés à traiter différents cancers et les dégénérescences de la rétine.

Depuis sa création, le Groupe a accumulé des pertes nettes importantes. Au 31 décembre 2004, le cumul de ces pertes s'élevait à 37,3 millions d'euros et son chiffre d'affaires en 2004 était de 4,0 millions d'euros. Au 30 juin 2005, le cumul des pertes s'élevait à 39,5 millions d'euros pour un chiffre d'affaires de 2,2 millions d'euros au premier semestre 2005.

La Société estime que le montant des pertes futures dépendra :

- du développement de ses accords de collaboration et notamment du montant et du timing des paiements de jalons et des redevances issus de ces collaborations ;
- de la croissance de son activité biopuces et de la marge réalisée sur cette activité ;
- du montant et du timing des ventes de licences des molécules de son propre portefeuille de médicaments ; et
- du montant et du timing des investissements réalisés dans le développement de son propre portefeuille de médicaments.

#### *5.2.1.1 Principes comptables*

La préparation des états financiers requiert de la part de la Direction certaines estimations et hypothèses, telles que des provisions qui affectent les montants figurant dans les états financiers et les notes annexes. Ces estimations et hypothèses sont basées sur l'expérience de la Société, sa connaissance des faits et des actions qu'elle pourrait prendre dans le futur. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales. Pour plus d'informations sur les principes et méthodes comptables, voir la note 1 des notes annexes aux états financiers consolidés.

### 5.2.1.2 Formation des produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société incluent les ventes de SpliceArray, les produits de recherche et développement et les subventions reçues d'organismes publics.

Les ventes de service SpliceArray sont reconnues lorsque la prestation a été réalisée.

Les produits de recherche et développement sont principalement issus de contrats de recherche signés entre le Groupe et des partenaires stratégiques pharmaceutiques ou de diagnostics. L'objet et la durée des contrats sont variables. Ces contrats peuvent couvrir des étapes différentes de processus de recherche et développement d'un médicament (voir « 4.1.3.2 Des collaborations pour la découverte pharmaceutique »). Certains contrats sont concentrés sur un stade particulier du processus de recherche et développement, comme la toxicologie, alors que d'autres couvrent tout le processus de recherche et développement des produits diagnostiques ou thérapeutiques.

Selon ces contrats, la Société reçoit en général les différents types de paiement suivants :

- *un montant non remboursable reçu à la signature du contrat* : ce montant est immédiatement enregistré en chiffre d'affaires dès lors que sa recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ce montant est enregistré en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat ;
- *des paiements de recherche et développement* : ces montants sont en général reçus trimestriellement. Soit ils sont liés au nombre de personnes dédiées par le Groupe au programme de recherche, soit ils représentent un montant forfaitaire. Dans le premier cas, à partir du moment où le nombre de personnes dédiées correspond à celui stipulé dans le contrat, le montant est reconnu en chiffre d'affaires. Dans le deuxième cas, il est en général appliqué un taux de marge estimé sur la totalité de la prestation, et le chiffre d'affaires est reconnu en fonction de l'avancement des travaux ;
- *des paiements non remboursables liés au franchissement des étapes clés des programmes de recherche et développement* : ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat à compter de leur réception lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du programme de recherche et développement ne peut pas être démontrée. Dans le cas contraire, ils sont enregistrés en chiffre d'affaires de la date de franchissement de l'étape clé ;
- *et pour certains contrats, des redevances sur les ventes de produits issus des recherches menées par le Groupe.*

Les revenus du Groupe sont fortement concentrés. Au cours de l'exercice 2002, les principales sources des produits d'exploitation consolidés du Groupe étaient les contrats signés avec les sociétés Allergan et bioMérieux-Pierre Fabre. Au cours de l'exercice 2003, les principales sources des produits d'exploitation consolidés du Groupe étaient issues des

contrats avec les sociétés Allergan et bioMérieux. Au cours de l'exercice 2004, les produits d'exploitation du groupe provenaient principalement de contrats avec les sociétés Allergan, bioMérieux et Mitsubishi Pharmaceuticals. Au premier semestre 2005, les produits d'exploitation consolidés du Groupe sont issus en grande majorité des contrats avec la société Allergan.

Les revenus issus de la collaboration avec Allergan représentaient 83% des produits de recherche et développement consolidés total du premier semestre 2005, 79% de ceux de l'exercice 2004, 69% de ceux de l'exercice 2003 et 25% de ceux de l'exercice 2002. Les revenus issus de la collaboration avec bioMérieux (et bioMérieux-Pierre Fabre avant leur séparation) représentaient 11% du chiffre d'affaires consolidé total du premier semestre 2005, 7% de celui de l'exercice 2004, 13% de celui de l'exercice 2003 et 52% de celui de l'exercice 2002 (voir notes 2.12 et 3 des notes annexes aux états financiers consolidés).

La date de versement et le montant des produits reçus aux termes d'accords de partenariats ont été sujets à de fortes variations dans le passé. En conséquence, les résultats opérationnels de la Société enregistrés sur une période donnée ne sont pas une indication de ce que pourraient être les résultats pour une période future. De telles variations devraient continuer dans le futur.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque les subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en résultat reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions s'inscrivent dans le cadre de programmes de recherche à long terme et sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société. Les paiements sont souvent reçus bien après leur reconnaissance en produits. Au cours des dernières années, la Société a participé à plusieurs programmes de recherche sur des thématiques technologiques ou thérapeutiques financés par le Ministère de la Recherche en France ou par l'Union européenne. Ces subventions ont représenté respectivement 5%, 5%, 5% et 2% du total des produits d'exploitation pour les exercices 2002, 2003, 2004 et pour le premier semestre 2005.

La Société estime que sur les prochains exercices ses produits d'exploitation résulteront de la vente de services de recherche (partenariat Allergan et bioMérieux) et d'outils de recherche (biopuces), ainsi que de la vente de licences sur ses produits propres. A plus long terme, des redevances payées par les partenaires de la Société s'ajouteront à ces lignes de produits d'exploitation et viendront diversifier les revenus de la Société.

### *5.2.1.3 Dépenses opérationnelles*

#### ***Dépenses de recherche et développement***

En raison de l'activité du Groupe et de son stade de développement, la grande majorité des dépenses opérationnelles du Groupe est constituée des frais de recherche et développement.

Toutes les dépenses de recherche et développement sont affectées aux comptes de charges d'exploitation au fur et à mesure de leur consommation.



Les coûts de recherche et développement regroupent deux types de coûts : les frais de recherche internes à ExonHit et les frais de sous-traitance.

Les dépenses de recherche internes ont représenté respectivement 78%, 69%, 58% et 85% des dépenses de recherche et développement totales pour les exercices 2002, 2003, 2004 et pour le premier semestre 2005. Les frais de recherche et développement internes représentent le travail effectué par les salariés du Groupe sur ses différents projets. Ils impliquent notamment les activités suivantes : développement technologique, application de la technologie DATAS<sup>TM</sup>, analyses bio-informatiques, chimie médicinale et biologie cellulaire. Ces coûts sont majoritairement constitués des coûts salariaux et des consommables et incluent également les autres frais de fonctionnement des laboratoires, l'amortissement des actifs incorporels tels que les brevets ou licences, et la dépréciation des équipements de laboratoire et de bureau.

Le Groupe utilise principalement des sous-traitants pour les activités suivantes :

- tests de composés sur certains modèles animaux ou cellulaires caractéristiques d'une pathologie ou d'un mécanisme d'action ;
- fabrication et formulation des médicaments ;
- conduite d'essais pré-cliniques et cliniques.

Les frais de sous-traitance représentaient 22% des dépenses totales de recherche et développement en 2002, 31% en 2003, 42% en 2004 et 15% pour le premier semestre 2005. Une telle croissance de ces dépenses sur la période 2002/2004 s'explique par le coût croissant des essais cliniques, que le Groupe externalise.

Au cours des trois derniers exercices, les dépenses de recherche et développement ont représenté 73% des dépenses opérationnelles globales en 2002, 77% en 2003 et 73% en 2004. Ces dépenses ont représenté 72% des dépenses opérationnelles globales pour le premier semestre 2005. Cette diminution s'explique à la fois par le lancement du service SpliceArray au cours du premier semestre 2005 qui a nécessité une allocation supérieure de ressources pour les efforts de marketing et de vente, et à la décision de la Société de ne pas initier d'essais cliniques supplémentaires au premier semestre 2005. Quand la Société décidera d'initier de nouveaux essais cliniques, les dépenses de recherche et développement devraient augmenter pour atteindre de nouveau des niveaux de l'ordre de ceux observés en 2003 et 2004.

### ***Frais de marketing et frais commerciaux***

L'activité commerciale comporte deux aspects très distincts :

- Une activité très ciblée de développement commercial (« *business development* ») qui a pour but de trouver parmi les groupes pharmaceutiques, biotechnologiques ou diagnostiques des partenaires pour les programmes de recherche auxquels la Société souhaite les associer. Les frais de marketing et frais commerciaux comprennent principalement les coûts salariaux des collaborateurs employés dans ces activités et les dépenses opérationnelles qui y sont associées.

- Une activité de vente d'outils de recherche (SpliceArray) et de prestations de services associés. Les frais de marketing et frais commerciaux associés à cette activité comprennent pour moitié environ les frais de participations aux événements commerciaux spécialisés dans ce domaine (manifestations, séminaires organisés chez les clients), les frais de marketing et publicités et pour moitié les coûts salariaux des collaborateurs employés dans ces activités et les dépenses opérationnelles associées.

### ***Frais généraux***

Les frais généraux représentent principalement les coûts salariaux des employés impliqués dans des tâches de direction générale, financière, comptable, juridique et ressources humaines. Ils incluent également des coûts de prestataires extérieurs dans les domaines juridiques, comptables et propriété industrielle. En cas d'introduction en bourse, la Société estime que ces coûts devraient augmenter de façon mesurée du fait des frais associés au développement des relations investisseurs et plus généralement en raison des frais requis pour une société admise sur un marché boursier.

#### ***5.2.1.4 Crédit d'impôt recherche***

Le poste "Produits d'impôts" dans le compte de résultat correspond au crédit d'impôt recherche. Les frais de recherche et développement ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Ce crédit était jusqu'en 2004 égal à 50% de la croissance des frais de recherche et développement éligibles d'un exercice par rapport à la moyenne des frais des deux exercices précédents. Depuis l'exercice 2004, son mode de calcul a évolué pour être dorénavant égal à 5% des dépenses de recherche et développement d'un exercice et à 45% de ces mêmes dépenses, minorées de la moyenne des dépenses des deux années précédentes.

Lorsqu'il n'a pas été utilisé pour compenser un impôt dû, ce crédit fait l'objet d'un remboursement au cours de la quatrième année suivant sa constatation.

Compte tenu de la forte croissance des dépenses de recherche et développement réalisées en France depuis la création du Groupe sur les exercices 2002 et 2003, les montants de crédit d'impôt recherche ont fortement progressé au cours de ces années. Ces dépenses ont maintenant atteint un plateau. Le crédit d'impôt recherche représentait respectivement 1,7 million d'euros en 2002, 2,8 millions d'euros en 2003 et 0,4 million d'euros en 2004.

#### ***5.2.1.5 Déficit reportable***

Au 31 décembre 2004, le Groupe disposait de déficits reportables d'un montant total d'environ 40,9 millions d'euros sans date d'expiration en France et de 1,8 million d'euros pour sa filiale américaine.

### **5.2.2 Comparaison des résultats semestriels au 30 juin 2005 et au 30 juin 2004**

Les commentaires ci-dessous ont été établis sur la base des comptes consolidés non-audités au 30 juin 2005 et au 30 juin 2004. Aucun changement de périmètre n'est intervenu au cours de cette période.

### ***Total des produits d'exploitation***

Le total des produits du premier semestre 2005 s'élève à 2,2 millions d'euros en repli de 7% par rapport aux 2,4 millions d'euros enregistrés au premier semestre 2004.

Ce repli s'explique principalement par l'impact négatif de la dépréciation du dollar US par rapport à l'euro entre les deux périodes. En effet, au taux de change euro/US dollar du premier semestre 2004, les produits de recherche et développement auraient été en hausse de 1% entre les deux périodes au lieu d'une baisse de 3%.

Les autres produits sont en diminution suite à la volonté de la Société de limiter sa participation à des programmes européens sur des sujets qui rentrent uniquement dans son cœur d'activité.

Si le taux de change dollar US/euro était resté stable entre le premier semestre 2004 et le premier semestre 2005, le total des produits aurait été supérieur de 4%.

### ***Dépenses de recherche et développement***

Les dépenses de recherche et développement du premier semestre 2005 ressortent à 3,4 millions d'euros en baisse de 36% par rapport aux 5,3 millions d'euros enregistrés au premier semestre 2004.

La principale raison de cette baisse est la diminution de 79% des dépenses de sous-traitance entre ces deux périodes en raison de la décision de la Société de ne pas initier de nouveaux essais cliniques au premier semestre 2005. Au niveau de la charge salariale, la perte du statut de Jeune Entreprise Innovante pour l'exercice 2005 en raison de l'âge de la Société, a été compensée par la baisse des effectifs de la Société entre les deux périodes. La charge salariale reste stable entre les deux périodes.

### ***Frais marketing et commerciaux***

Les frais marketing et commerciaux ressortent à 0,30 million d'euros en baisse de 6% par rapport aux 0,32 million d'euros enregistrés au cours du premier semestre 2004. Cette baisse s'explique par une baisse du budget études qui est partiellement compensée par une hausse des efforts marketing liés au lancement de l'activité SpliceArray au cours du premier semestre 2005.

### ***Frais généraux***

Les frais généraux du premier semestre 2005 ressortent à 1,0 million d'euros en baisse de 6% par rapport aux 1,1 million d'euros enregistrés au cours du premier semestre 2004. La hausse des charges salariales liée à la perte du statut de Jeune Entreprise Innovante a été plus que compensée par une diminution des coûts de prestataires extérieurs inférieurs au premier semestre 2005 de 31% à ceux enregistrés au premier semestre 2004.

### ***Total des dépenses opérationnelles***

En conséquence, les dépenses opérationnelles du premier semestre 2005 ressortent à 4,8 millions d'euros en baisse de 30% par rapport aux 6,8 millions d'euros enregistrés au cours du premier semestre 2004.

### ***Résultat opérationnel***

Le Groupe affiche une perte opérationnelle de 2,5 millions d'euros pour le premier semestre 2005 en réduction de 42% par rapport aux 4,4 millions d'euros de perte opérationnelle enregistrés au premier semestre 2004.

Si le taux de change dollar US/euro était resté stable entre le premier semestre 2004 et le premier semestre 2005, la perte d'exploitation aurait été inférieure de 2%.

### ***Frais financiers***

Les frais financiers sont en diminution de 87% entre le premier semestre 2004 et le premier semestre 2005 et ressortent à 0,1 million d'euros. Le remboursement anticipé fin janvier 2005 de la majeure partie des obligations convertibles en actions à bon de souscription d'actions (OCABSA) émises le 1<sup>er</sup> février 2004 et le changement des termes des OCABSA restantes s'est traduit par une forte diminution des frais financiers. Dans le même temps la diminution de la trésorerie associée à ce remboursement a diminué les intérêts reçus sur les placements. En conséquence, les frais financiers nets passent d'une charge financière de 0,5 million d'euros au premier semestre 2004 à un produit financier net de 0,2 million d'euros au premier semestre 2005.

### ***Gain (perte) de change***

Le Groupe a enregistré un gain de change de 0,2 million d'euros au premier semestre 2005 contre un gain de 0,1 million d'euros au premier semestre 2004. Ce changement est lié à la dépréciation de l'euro face au dollar US au cours du premier semestre 2005 supérieure à celle enregistrée au premier semestre 2004. Ces gains et pertes sont principalement latents, la Société conservant à la fois une trésorerie en euros et en dollars, elle ne convertit en général pas d'une monnaie à l'autre.

### ***Produits d'impôts***

Le calcul du crédit d'impôt recherche étant effectué sur un exercice par rapport aux précédents, aucune provision n'est passée avant la fin de l'exercice tant que les coûts éligibles d'une période ne sont pas supérieurs à la moyenne des deux années précédentes.

### ***Résultat net***

Le Groupe affichait une perte nette de 2,2 millions d'euros pour le premier semestre 2005 en diminution de 55% par rapport à la perte nette de 4,8 millions d'euros du premier semestre 2004.

### **5.2.3 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2003**

Les commentaires ci-dessous ont été établis sur la base des comptes consolidés au 31 décembre 2004 et au 31 décembre 2003. Aucun changement de périmètre n'est intervenu au cours de cette période.

#### ***Produits d'exploitation***

Le total des produits d'exploitation ressort à 4,2 millions d'euros en 2004 en diminution de 22% par rapport aux 5,4 millions d'euros enregistrés en 2003.

Les produits de recherche et développement de l'exercice 2004 s'élèvent à 4,0 millions d'euros en baisse de 22% par rapport aux 5,2 millions d'euros enregistrés au titre de l'exercice 2003. Cette diminution est principalement imputable à la fin du programme de recherche et développement avec Idec Pharmaceuticals et à la baisse des paiements de recherche et développement versés par la société bioMérieux. Dans une moindre mesure, cette diminution est également liée à la dépréciation de 10% du dollar US par rapport à l'euro entre ces deux exercices qui impacte négativement les revenus générés par Allergan libellés en dollars US. Le Groupe a reconnu 3,3 millions d'euros de revenus au titre du contrat avec Allergan en 2004 contre 3,5 millions d'euros en 2003, et a reconnu 0,3 million d'euros de revenus au titre contrat avec bioMérieux en 2004 contre 0,7 million d'euros en 2003 et 0,4 million d'euros en 2003 au titre de la rupture du contrat avec BMPF lors de leur séparation.

Les produits issus des subventions ont diminué de 17% entre les exercices 2003 et 2004 passant de 0,24 million d'euros à 0,2 million d'euros. Cette diminution reflète la fin de certains programmes de recherches aidés.

Si le taux de change dollar US/euro était resté stable entre les exercices 2003 et 2004, le total des produits de la Société en 2004 aurait été supérieur de 8%.

#### ***Dépenses de recherche et développement***

Les dépenses de recherche et développement ont diminué de 6% par rapport à l'exercice 2003 pour atteindre 10,4 millions d'euros pour l'exercice 2004. Cette baisse s'explique par la baisse de 27% des charges de personnel du Groupe en recherche et développement due à la diminution du nombre d'employés dans nos laboratoires et à l'application du statut de Jeune Entreprise Innovante pour l'exercice 2004. Cette baisse fait plus que compenser la hausse de 39% des frais de sous-traitance entre ces deux exercices liée à l'impact en année pleine des essais cliniques sur Ikomio<sup>®</sup> et sur l'EHT 0202.

#### ***Frais de marketing et frais commerciaux***

Les frais de marketing et frais commerciaux ont diminué de 22% entre les exercices 2003 et 2004 pour s'établir à 0,6 million d'euros pour l'exercice 2004. Cette baisse reflète la diminution du nombre de salariés dans ce département et les économies générées en 2004 sur les principaux budgets de fonctionnement de ce département (voyage et communication).

### ***Frais généraux***

Les frais généraux ont augmenté de 34% entre les exercices 2003 et 2004 pour s'établir à 3,3 millions d'euros pour l'exercice 2004. Cette progression s'explique par la forte hausse des coûts de conseils extérieurs, notamment liés à des opérations de financement, qui ont plus que doublé entre les deux exercices. Cette hausse est en partie compensée par une diminution des charges salariales entre les deux exercices liées à la diminution du nombre de personnes employées dans ce département.

### ***Total des dépenses opérationnelles***

En conséquence, les dépenses opérationnelles de l'exercice 2004 sont stables par rapport à 2003 à 14,4 millions d'euros.

### ***Résultat opérationnel***

Le Groupe affiche une perte opérationnelle de 10,1 millions d'euros pour l'exercice 2004 en hausse de 13% par rapport à la perte opérationnelle de 9,0 millions d'euros affichée en 2003.

Si le taux de change dollar US/euro était resté stable entre les exercices 2003 et 2004, la perte d'exploitation aurait été inférieure de 3%.

### ***Frais financiers***

Les frais financiers (nets) ont augmenté entre les exercices 2003 et 2004 passant d'un produit de 0,5 million d'euros à une charge financière de 1,2 million d'euros. Ceci est imputable à l'émission le 1<sup>er</sup> février 2004 des obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (OCABSA) qui a fortement augmenté les frais financiers alors que dans le même temps la diminution du niveau moyen de notre trésorerie sur l'exercice s'est traduit par une baisse des intérêts reçus.

### ***Gain (perte) de change***

Le Groupe a enregistré une perte de change de 0,5 million d'euros pour l'exercice 2004 contre une perte de 1 million d'euros pour l'exercice 2003. La diminution de cette perte est liée à l'augmentation moins importante en 2004 qu'en 2003 de l'euro par rapport au dollar US en 2003, qui a affecté la valeur en euros des actifs de la Société libellés en dollars US.

### ***Produits d'impôts***

Le Groupe a enregistré un crédit d'impôt recherche de 0,4 million d'euros au titre de l'exercice 2004 contre un crédit d'impôt de 2,8 millions d'euros au titre de l'exercice 2003. Cette forte diminution est liée à la baisse des dépenses de recherche et développement éligibles en 2004 par rapport à 2003.

Au 31 décembre 2004, le Groupe disposait d'un total cumulé de 5,2 millions d'euros de crédit d'impôt recherche, dont 0,6 million d'euros à court terme.

### ***Résultat net***

Le Groupe affiche une perte nette de 11,5 millions d'euros pour l'exercice 2004 en forte augmentation par rapport à la perte nette de 6,6 millions d'euros pour l'exercice 2003.

#### **5.2.4 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2002**

Les commentaires ci-dessous ont été établis sur la base des comptes consolidés au 31 décembre 2003 et au 31 décembre 2002. Aucun changement de périmètre n'est intervenu au cours de cette période.

#### ***Produits d'exploitation***

Le total des produits d'exploitation ressort à 5,4 millions d'euros en 2003 en progression de 54% par rapport aux 3,5 millions d'euros enregistrés en 2002.

Les produits de recherche et développement de l'exercice 2003 s'élèvent à 5,2 millions d'euros en croissance de 55% par rapport aux 3,3 millions d'euros enregistrés au titre de l'exercice 2002. Cette croissance est principalement imputable à la signature du partenariat avec la société Allergan qui est intervenu en décembre 2002. Ainsi les revenus générés par Allergan progressent de 0,9 million d'euros pour l'exercice 2002 à 3,5 millions d'euros pour l'exercice 2003. Cette progression est en partie compensée par la diminution des revenus générés par les partenariats conclus dans le domaine du diagnostic consécutivement à la renégociation du contrat bioMérieux-Pierre Fabre après la séparation des groupes bioMérieux et Pierre Fabre. Le Groupe a reconnu 0,7 million d'euros de revenus au titre du nouveau contrat avec bioMérieux en 2003 (dont une indemnité de rupture de contrat de 0,4 million d'euros) contre 1,7 million d'euros en 2002 de bioMérieux-Pierre Fabre.

Les produits issus des subventions ont progressé de 36% entre les exercices 2002 et 2003 passant de 0,18 million d'euros à 0,24 million d'euros. Cette progression reflète la participation du Groupe à de nouveaux programmes de recherche financés par l'Union Européenne.

Si le taux de change dollar US/euro était resté stable entre les exercices 2002 et 2003, le total des produits de la Société en 2003 aurait été supérieur de 8%.

#### ***Dépenses de recherche et développement***

Les dépenses de recherche et développement ont augmenté de 13% par rapport à l'exercice 2002 pour atteindre 11,1 millions d'euros pour l'exercice 2003. Cette hausse s'explique par la forte croissance des frais de sous-traitance entre ces deux exercices, frais qui ont plus que doublé entre 2002 et 2003. Une telle croissance résulte notamment de l'impact en année pleine des essais cliniques de Phase II/III d'Ikomio<sup>®</sup> pour le traitement de la SLA et par le lancement de la Phase I pour l'EHT 0202. La hausse de ces coûts est en partie compensée par une diminution des frais de fonctionnement des laboratoires.

#### ***Frais de marketing et frais commerciaux***

Les frais de marketing et frais commerciaux ont diminué de 28% entre les exercices 2002 et 2003 pour s'établir à 0,8 million d'euros pour l'exercice 2003. Cette baisse reflète la volonté

de la Société de concentrer ses efforts dans ce domaine en diminuant le nombre de salariés dans ce département, et par des économies générées sur les principaux budgets (voyage et communication).

### ***Frais généraux***

Les frais généraux ont diminué de 1% entre les exercices 2002 et 2003 pour s'établir à 2,5 millions d'euros pour l'exercice 2003. Cette stabilité, malgré l'augmentation des effectifs et donc des coûts salariaux, est principalement due à l'internalisation de certaines activités comptables et juridiques ainsi qu'à la forte diminution des coûts de fonctionnement de ce département.

### ***Total des dépenses opérationnelles***

En conséquence, les dépenses opérationnelles de l'exercice 2003 s'inscrivent en hausse de 7% par rapport aux dépenses opérationnelles de l'exercice 2002 pour s'établir à 14,4 millions d'euros.

### ***Résultat opérationnel***

Le Groupe affiche une perte opérationnelle de 9,0 millions d'euros pour l'exercice 2003 en baisse de 10% par rapport à la perte opérationnelle de 9,9 millions d'euros affichée en 2002.

Si le taux de change US/euro était resté stable entre les exercices 2002 et 2003, la perte d'exploitation aurait été inférieure de 3%.

### ***Gain (perte) de change***

Le Groupe a enregistré une perte de change de 1 million d'euros pour l'exercice 2003 contre une perte de 0,7 million d'euros pour l'exercice 2002. L'augmentation de cette perte est liée à la forte augmentation de l'euro par rapport au dollar US en 2003, qui a affecté la valeur en euros des actifs de la Société libellés en dollars US.

### ***Produits d'impôts***

Le Groupe a enregistré un crédit d'impôt recherche de 2,8 millions d'euros au titre de l'exercice 2003 contre un crédit d'impôt de 1,7 million d'euros au titre de l'exercice 2002, soit une progression de 61%. L'augmentation de ce crédit est liée à la forte croissance des dépenses de recherche et développement au cours des trois derniers exercices et à la résolution en faveur de la Société du litige qui l'opposait à l'administration fiscale sur le montant des déclarations au titre des années 1998, 1999 et 2000, qui a permis une reprise de provisions de 679 000 euros en 2003.

Au 31 décembre 2003, le Groupe disposait d'un total cumulé de 5,4 millions d'euros de crédit d'impôt recherche, dont 0,6 million d'euros a été remboursé au cours du premier semestre 2004.



## ***Résultat net***

Le Groupe affiche une perte nette de 6,6 millions d'euros pour l'exercice 2003 en large diminution par rapport à la perte nette de 8,4 millions d'euros pour l'exercice 2002.

### **5.2.5 Liquidités et ressources en capital**

Au 30 juin 2005, le montant des disponibilités et des valeurs mobilières de placement détenues par le Groupe s'élevait à 8,3 millions d'euros en valeur comptable contre 16,6 millions d'euros au 31 décembre 2004, et 16,8 millions d'euros au 31 décembre 2003. Les disponibilités et valeurs mobilières de placement du Groupe comprennent principalement des SICAV monétaires et des billets de trésorerie libellés en euros et en dollars US. Elles sont utilisées pour couvrir les dépenses de recherche et développement ainsi que les coûts de développements commerciaux et les coûts administratifs associés du Groupe.

Depuis la création de la Société, ses opérations ont été financées principalement par l'émission d'actions, par l'émission d'obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (OCABSA) et par les paiements reçus dans le cadre d'accords de partenariat. Ainsi, la Société a reçu, au titre de la vente d'actions nouvellement émises et de l'émission de bons de souscription d'actions, un montant net de 1,5 million d'euros en 1999, 14,4 millions d'euros en 2000, 25,2 millions d'euros en 2001 et 4,5 millions d'euros en 2002. Elle a reçu 8,3 millions d'euros à la suite de l'émission d'obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (OCABSA) au premier semestre 2004 dont 6,8 millions d'euros de principal et intérêts ont été remboursés en janvier 2005. Elle a reçu des paiements de ses partenaires à hauteur respectivement de 3,7 millions d'euros, 2,9 millions d'euros, 4,7 millions d'euros et 3,4 millions d'euros en 2002, 2003, 2004, et au premier semestre 2005. Dans une moindre mesure, ses autres sources de financement ont été les crédits-baux, les subventions, les emprunts bancaires, le remboursement de ses créances de crédit d'impôt recherche, et les intérêts reçus sur ses placements.

#### ***5.2.5.1 Obligations convertibles***

Le 1<sup>er</sup> février 2004, la Société a émis 2 206 430 obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (OCABSA) de 3,75 euros de valeur nominale. A la suite du remboursement anticipé et partiel de ces OCABSA fin janvier 2005, à la date du présent prospectus, il reste 653 335 OCABSA en circulation.

Chaque obligataire a le droit de convertir à tout moment ses obligations pendant la durée de l'emprunt en totalité ou en partie en actions assorties chacune de deux bons de souscription d'actions dits bons E et bons F. En cas d'introduction en bourse, les obligataires ne conserveront en cas de conversion en actions, qu'un bon de souscription d'action (E) par action qui leur donne pour cinq bons le droit de souscrire à une action au prix de conversion (voir 3.2.4.2 pour une description détaillée). Ces obligations portent un taux d'intérêt de 6% par an. Les intérêts sont capitalisés et payables en une seule fois à la date d'échéance de l'emprunt, soit le 31 juillet 2006. En cas de remboursement anticipé, les intérêts sont calculés *pro rata temporis* (365 jours) sur la base du capital remboursé ou converti. D'autre part, pour se prévaloir d'une conversion au prix de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext d'Euronext Paris, les détenteurs d'OCABSA devront convertir dans les 90 jours suivant cette introduction.

Le nombre d'actions qui seront émises lors de la conversion dépendra de la date de conversion et du prix de conversion déterminé en fonction de certains événements intervenants avant la conversion. (Ces événements sont décrits dans la note 9 des annexes aux états financiers consolidés.) Le prix de conversion ne saurait être supérieur à 3,75 euros.

A titre d'illustration, si toutes les OCABSA étaient converties le 30 septembre 2005 à un prix de conversion de 3,75 euros, la Société devrait émettre 797 713 actions nouvelles, soit 4,1% du nombre d'actions en circulation à ce jour et des BSA dont l'exercice se solderait par la l'émission de 159 543 actions nouvelles, soit 0,8% du nombre d'actions en circulation à ce jour.

Si aucune obligation n'est convertie, la Société devra rembourser le 31 juillet 2006, le montant principal de cet emprunt (2,5 millions d'euros) augmenté des intérêts capitalisés.

#### 5.2.5.2 *Dettes à long-terme*

En 1998 et 2001, la Société a reçu des avances remboursables qui lui ont été versées par l'ANVAR (Agence Nationale pour la Valorisation de la Recherche), organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. Au 31 décembre 2003, la Société a effectué des remboursements à hauteur de 137 000 euros de l'avance de 686 000 euros accordée par l'ANVAR au cours des exercices précédents pour le projet de 1998. Le solde de cette avance est lié au succès commercial des projets financés. Dans le cadre du premier programme financé, la Société a demandé à l'ANVAR de ne pas avoir à rembourser les avances perçues. En juin 2004, la Société a demandé à l'ANVAR de se prononcer sur la réorientation du deuxième programme financé. Au 30 juin 2005, la Société est toujours en attente d'une réponse de l'ANVAR sur ces deux demandes. Aucun remboursement n'a été pour le moment effectué sur l'avance de 300 000 euros reçue dans le cadre du projet de 2001.

Au 31 décembre 2004 et au 30 juin 2005, la Société disposait également d'emprunts bancaires contractés auprès de ses deux banques commerciales, BNP Paribas et Société Générale à hauteur, respectivement, de 0,4 million d'euros et de 0,3 million d'euros. Ces emprunts de la Société ne comportent aucun *covenant* et sont à taux fixe, à l'exception d'un emprunt indexé sur le taux du Codévi.

#### 5.2.5.3 *Crédits-baux*

Une grande partie des équipements du Groupe a été financé par l'intermédiaire de crédits baux aux Etats-Unis comme en France. Au 31 décembre 2004, les engagements de crédit-bail s'élevaient à 0,6 million d'euros dont 0,4 million d'euros à court terme. Au 30 juin 2005, ces engagements s'élevaient à 0,4 million d'euros dont 0,3 million d'euros d'engagements à court terme.

#### 5.2.5.4 Analyse des variations des flux de trésorerie historiques

##### a) Flux de trésorerie générés par les opérations d'exploitation

Au premier semestre 2005, le flux net de trésorerie utilisé par les opérations d'exploitation s'élevait à 1,1 million d'euros, reflétant principalement la perte nette de 2,2 millions d'euros. Les principaux ajustements par rapport à cette perte sont l'augmentation des postes produits constatés d'avances à court et à long terme pour un total de 1,5 million d'euros liée au paiement réalisé par Allergan à la signature de l'avenant n° 1 au contrat de collaboration, paiement reconnu en revenus sur la durée résiduelle du contrat, alors que dans le même temps le poste « fournisseurs et compte rattachés » diminuait de 0,9 million en raison du paiement d'une grande partie de ces dettes au premier semestre.

En 2004, le flux net de trésorerie utilisé s'élevait à 8,0 millions d'euros, reflétant principalement la perte nette de 11,5 millions d'euros. Les principaux ajustements par rapport à cette perte nette sont un ajustement de 1,4 million d'euros d'intérêts sur emprunt convertible lié à la capitalisation des intérêts portés par les OCABSA émises le 1<sup>er</sup> février 2004, un ajustement de 0,9 million d'euros lié à une diminution des créances clients et un ajustement de 0,6 million d'euros lié à l'augmentation des dettes fournisseurs reflétant les montants non encore payés sur les études cliniques réalisées en 2004.

En 2003, le flux net de trésorerie utilisé s'élevait à 9,9 millions d'euros, reflétant principalement la perte nette de 6,6 millions d'euros. Les principaux ajustements par rapport à cette perte nette sont un ajustement de 2,8 millions d'euros lié à une augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche et un ajustement de 1,9 million d'euros lié à la diminution du poste « autres dettes à court terme » correspondant à une partie du paiement initial reçu dans le cadre de la signature du nouveau contrat avec Allergan en décembre 2002 et reconnu en produits au titre de l'exercice 2003.

En 2002, le flux net de trésorerie utilisé par les opérations d'exploitation s'élevait à 6,0 millions d'euros, reflétant principalement la perte nette de 8,0 millions d'euros. Les principaux ajustements par rapport à cette perte nette sont un ajustement de 1,7 million d'euros lié à une augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche et un ajustement de 1,6 million d'euros lié à une augmentation du poste « autres dettes à court terme » correspondant au paiement initial reçu dans le cadre de la signature du nouveau contrat avec Allergan en décembre 2002 et non encore reconnu en produits au titre de l'exercice 2003.

##### b) Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissements

Un effort soutenu d'investissement avait été réalisé en 2002 et 2001 par la Société afin d'aménager le laboratoire de chimie médicinale et de terminer l'équipement d'un laboratoire de biologie à Paris, et afin d'équiper le laboratoire de biologie aux Etats-Unis. En 2002, la Société avait investi 1,1 million d'euros, après avoir investi 2,3 millions d'euros en 2001.

Au premier semestre 2005, la Société a investi 0,1 million d'euros en acquisitions d'immobilisations. Ces acquisitions ont principalement été réalisées aux Etats-Unis et représentent les équipements nécessaires pour le service SpliceArray.

En 2004, la Société a investi 0,08 million d'euros en acquisitions d'immobilisations, principalement pour maintenir à niveau ses équipements, et en achat de logiciels. En 2003, la Société a investi 0,06 million d'euros en acquisitions d'immobilisations dont 0,04 million d'euros dépensés pour maintenir à niveau les équipements des laboratoires et 0,02 million d'euros d'achat de licences de logiciels.

c) Flux de trésorerie liés aux opérations de financement

Au premier semestre 2005, les flux de trésorerie liés aux opérations de financement reflètent le remboursement anticipé partiel d'une partie des OCABSA émises le 1<sup>er</sup> février 2004 et le remboursement d'emprunts bancaires de dettes de crédit-bail pour un montant de 7,1 millions d'euros. En 2004, la Société a dégagé un flux de trésorerie lié aux opérations de financement de 7,6 millions d'euros correspondant à 8,3 millions d'euros générés par l'émission des OCABSA définies ci-dessus et 0,7 million d'euros utilisés pour le remboursement de la dette bancaire et de crédit-bail. En 2003, les flux de trésorerie liés aux opérations de financement reflètent le remboursement d'emprunts bancaires et de dettes de crédit-bail pour un montant de 0,7 million d'euros. En 2002, les opérations de financement ont généré 4,9 millions d'euros, incluant 4,6 millions d'euros liés principalement à la fin du tour de financement privé réalisé en novembre 2001, 1 million d'euros liés à la mise en place de nouveaux emprunts et opérations de crédit-bail afin de financer l'aménagement et l'équipement du laboratoire de chimie médicinale à Paris, et 0,7 million d'euros lié au remboursement d'emprunt bancaire et de dettes de crédit bail. En 2001, les opérations de financement ont généré 25 millions d'euros, incluant 25,2 millions d'euros liés au tour de financement privé réalisé en novembre 2001 et 0,3 million d'euros de remboursement d'emprunt bancaire et de dettes de crédit bail.

d) Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan du Groupe sont décrits dans la note 15 des notes annexes aux états financiers consolidés semestriels du 30 juin 2005.

### 5.2.6 Exposition aux variations des taux de change

La Société est exposée à la variation du taux de change euro-dollar US. Les variations de la valeur du dollar US par rapport à l'euro ont eu, et continueront à avoir, un impact important sur ses résultats opérationnels. Les états financiers consolidés sont présentés en euros et les dépenses opérationnelles sont principalement en euros. Sur les trois derniers exercices, la principale source de revenus de la Société a été la collaboration avec Allergan dont les paiements sont effectués en dollars US. En 2004, environ 79% des produits d'exploitation de la Société étaient libellés en dollars US alors qu'approximativement 14% de ses dépenses étaient libellées en dollars US. L'impact sur le total des produits et sur le résultat opérationnel d'une appréciation de 10% de l'euro par rapport au dollar sur l'exercice 2004 se serait traduit par une baisse d'environ 0,3 million d'euros du total des produits et d'environ 0,1 million d'euros du résultat opérationnel. En conséquence, quand le dollar US se déprécie par rapport à l'euro, la baisse des revenus une fois convertis en euros n'est pas compensée par la baisse des dépenses une fois converties en euros et la Société subit un impact négatif sur la marge opérationnelle. L'exposition future à ce risque de change dépendra principalement de la devise dans laquelle la Société percevra ses revenus, ce qui dépendra des marchés sur lesquels les produits seront vendus, le cas échéant, et de la devise utilisée par ses partenaires

futurs, ainsi que des monnaies de dénomination de ses dépenses opérationnelles. Ce dernier élément sera principalement lié aux pays dans lesquels la Société mènera ses essais cliniques, qui devraient représenter une part importante des dépenses opérationnelles dans le futur.

La Société souhaite conserver une trésorerie à la fois en euros et en dollar US et donc ne pas convertir systématiquement les paiements reçus.

Cependant, en mars 2005, la Société a procédé à l'achat d'un terme accumulateur afin de couvrir son risque de change. A l'échéance du 20 juillet 2005, la Société a l'engagement de vendre un montant nominal de dollars U.S. qui s'incrémente en fonction de l'évolution du taux de change dollar/euro à un taux fixe de 1,316 dollar par euro. Au 30 juin 2005, l'engagement de la Société est de convertir K\$ 1.568 en euros en date du 20 juillet à un taux de 1,316 dollars par euro. Cet engagement représente une perte ferme de K€ 110 qui a été comptabilisée dans les comptes consolidés semestriels au 30 juin 2005 en charges financières et en diminution de la trésorerie libellé en dollars U.S. Par ailleurs, l'engagement cumulé en date du 20 juillet se monte à K\$ 2.016 ce qui représente une perte complémentaire latente de K€ 32 qui a été comptabilisée dans les comptes consolidés semestriels au 30 juin 2005 en charges financières et en provision pour risque et charge.

Au 30 juin 2005, environ 67% de la trésorerie étaient en euros et environ 33% en dollar US. La variation de taux de change a également un impact sur le bilan, notamment sur les capitaux propres, lorsque les comptes de la filiale américaine sont convertis en euros.

### **5.2.7 Perspectives d'avenir**

La Société a fait progresser deux programmes thérapeutiques au cours des 12 derniers mois. Des études de Phase I à doses répétées du EHT0202 ont été achevées au premier semestre 2005 et le dossier pharmacologique du EHT0206 chez l'animal a été construit. La poursuite de ses essais requiert de nouvelles ressources financières que la Société souhaite acquérir dans le cadre d'une augmentation de capital.

A court terme, la Société estime que les principales sources de revenus du Groupe seront issues de son activité de service à savoir:

- les produits de recherche et développement et les paiements de jalons de succès perçus dans le cadre des collaborations avec Allergan et bioMérieux ;
- les ventes de service et d'outils technologiques SpliceArray™ ; et dans une moindre mesure,
- les paiements liés à l'utilisation de l'outil de prédiction de la toxicité Safe-Hit™.

A moyen terme, dans le cadre de sa stratégie et dans le domaine diagnostique, la Société estime qu'elle pourrait dériver une partie de ses revenus des redevances perçues sur les ventes de diagnostics commercialisés par bioMérieux.

A moyen terme, dans le cadre de sa stratégie et dans le domaine thérapeutique, la Société essaie également de conclure des accords de partenariats :

- pour le relais du développement de la molécule EHT 0202 une fois une première preuve d'efficacité atteinte ;
- pour le relais du développement de la molécule EHT 0206 une fois les premiers essais chez l'homme réalisés ; et,
- plus généralement pour le développement des molécules issues de sa recherche pour compte propre.

En général, de tels contrats incluent des paiements initiaux importants, des paiements de jalons et des redevances sur les ventes des produits. De tels paiements pourraient créer une forte volatilité des revenus de la Société.

La Société envisage également de nouer de nouvelles collaborations de recherche et développement afin d'appliquer son moteur de découverte à d'autres marchés du médicament et du diagnostic que ceux actuellement couverts. Ces collaborations incluraient des paiements initiaux, des paiements de recherche sur plusieurs années, des paiements de jalons et des redevances sur les ventes.

Les besoins futurs en capitaux, le calendrier et le montant de ses dépenses ainsi que l'adéquation des capitaux disponibles dépendront d'un certain nombre de facteurs. Ces facteurs incluent :

- la capacité de la Société et de ses partenaires à développer les ventes de SpliceArray™ et des services associés et de réaliser ces ventes avec une marge suffisante,
- la capacité des partenaires de la Société à mettre à disposition et à promouvoir auprès du corps médical les diagnostics et les médicaments issus des collaborations,
- la capacité à conclure des accords de développement dans les domaines thérapeutiques aux stades de développement souhaités ;
- l'étendue et la progression des programmes de recherche et développement ; la Société estime notamment que les coûts des essais cliniques relatifs au développement de son propre portefeuille de molécules devraient être de l'ordre de 9 millions d'euros sur les deux prochaines années ;
- les efforts nécessaires à la préparation, au dépôt, à la maintenance et à la défense de la position de propriété industrielle de la Société.

Les descriptions faites ci-dessus sont des perspectives d'avenir basées sur les estimations et hypothèses établies par la Société. Elles pourraient ne pas se réaliser et sont soumises à toute une série de risques décrits ailleurs dans le présent document de base et notamment au chapitre « 4.2 Facteurs de risques ». Les réalisations pourraient fortement différer de ces estimations.

### 5.3 PRESENTATION DES COMPTES

#### 5.3.1 Comptes consolidés aux 31 décembre 2002, 2003 et 2004 et comptes semestriels aux 30 juin 2005 et 30 juin 2004

##### 5.3.1.1 Comptes consolidés semestriels

#### BILANS CONSOLIDÉS (montants en milliers d'euros)

<b>ACTIF</b>	<i>Note</i>	<b>30 juin 2005</b> <i>(non audité)</i>	<b>31 décembre 2004</b> <i>(audité)</i>
Immobilisations incorporelles, nettes		19	30
Immobilisations corporelles, nettes	3	2 542	2 738
Autres actifs à long terme	4	4 867	4 835
<b>Total actif à long terme</b>		7 428	7 603
Créances clients et comptes rattachés		344	10
Subventions à recevoir		145	208
Autres actifs à court terme	5	1 093	1 534
Disponibilités	6	4 502	4 292
Valeurs mobilières de placement	6	3 789	12 283
<b>Total actif à court terme</b>		9 873	18 327
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>17 301</b>	<b>25 930</b>
<b>PASSIF</b>			
Capital social		308	308
Prime d'émission		46 634	46 634
Réserves et résultats consolidés		(39 509)	(37 309)
Autres		1 030	836
<b>Capitaux propres</b>	7	8 515	10 469
Provision pour risques et charges	8	367	280
<b>Total provision pour risques et charges</b>		367	280
Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an		105	242
Dettes à long terme, part à plus d'un an	9	3 113	3 297
Dettes à long terme, part à plus d'un an	11	818	0
<b>Total dettes à long terme</b>		4 036	3 539
Dettes à long terme, part à moins d'un an	9	986	7 653
Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an		309	360
Fournisseurs et comptes rattachés		825	1 977
Dettes fiscales et sociales	10	872	1 169
Produits constatés d'avance à court terme	11	1 443	783
<b>Total dettes à court terme</b>		4 435	11 642
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>17 301</b>	<b>25 930</b>

**COMPTES DE RÉSULTAT CONSOLIDÉS**  
(montants en milliers d'euros, sauf nombre d'actions et données par action)  
*(non audités)*

	Semestre clos le 30 juin 2005	Semestre clos le 30 juin 2004	Exercice clos le 31 décembre 2004
Produits de recherche et développement	2 181	2 259	4 031
Subventions de recherche et de développement	41	134	200
<b>Total des produits</b>	<b>2 222</b>	<b>2 393</b>	<b>4 231</b>
Dépenses de recherche et développement	(3 414)	(5 340)	(10 440)
Frais marketing et commerciaux	(303)	(323)	(644)
Frais généraux et administratifs	(1 044)	(1 113)	(3 294)
<b>Total dépenses opérationnelles</b>	<b>(4 761)</b>	<b>(6 776)</b>	<b>(14 378)</b>
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(2 539)</b>	<b>(4 383)</b>	<b>(10 147)</b>
Charges financières	(95)	(742)	(1 524)
Produits financiers	264	193	349
Gain (perte) de change	187	92	(529)
Résultat avant impôts	(2 183)	(4 840)	(11 851)
Produits d'impôts	(17)	-	378
<b>Résultat net</b>	<b>(2 200)</b>	<b>(4 840)</b>	<b>(11 473)</b>
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	19 248 020	19 248 020	19 248 020
Résultat net de base par action	(0,11)	(0,25)	(0,60)
Résultat net par action (dilué)	(0,11)	(0,25)	(0,60)



**TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES**  
(montants en milliers d'euros, sauf nombre d'actions et données par action)

	Capital		Prime d'émission	Réserves consolidées	Autres	Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montant				
<b>Au 31 décembre 2003</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(25 752)</b>	<b>686</b>	<b>21 876</b>
Résultat de la période	-	-	-	(11 473)	-	(11 473)
Engagement de retraite (cf. note 8)				(84)		(84)
Autres mouvements	-	-	-	-	150	150
<b>Au 31 décembre 2004</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(37 309)</b>	<b>836</b>	<b>10 469</b>
Résultat de la période	-	-	-	(2 200)	-	(2 200)
Autres mouvements	-	-	-	-	194	194
<b>Au 30 juin 2005 (*)</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(39 509)</b>	<b>1 030</b>	<b>8 463</b>

(\*) non audité

**TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS**  
(montants en milliers d'euros)

<b>OPERATIONS D'EXPLOITATION</b>	<b>Semestre clos le 30 juin 2005 (non audité)</b>	<b>Exercice clos le 31 décembre 2004 (audité)</b>
Résultat net	(2 200)	(11 473)
Amortissements des immobilisations corporelles	398	870
Amortissements des immobilisations incorporelles	15	28
Dotations aux provisions pour ind. de départ retraite	5	29
Provisions pour perte de change	31	-
Intérêts sur emprunt convertible	73	1 440
Augmentation (diminution) de trésorerie sur :		
Créances clients	(334)	947
Subventions à recevoir	63	128
Crédit d'impôt recherche	-	214
Autres créances à court terme	452	(161)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(864)	561
Dettes fiscales et sociales	(305)	(480)
Autres dettes à court terme	50	(102)
Produits constatés d'avance à court terme	661	-
Produits constatés d'avance à long terme	818	-
<b>Flux net de trésorerie généré par l'activité</b>	<b>(1 137)</b>	<b>(7 999)</b>
 <b>OPERATIONS D'INVESTISSEMENT</b>		
Acquisitions d'immobilisations	(97)	(82)
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement</b>	<b>(97)</b>	<b>(82)</b>
 <b>OPERATIONS DE FINANCEMENT</b>		
Emission d'emprunts	-	8 274
Remboursement d'emprunt et dettes de crédit-bail	(7 115)	(658)
Augmentation de capital	-	-
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement</b>	<b>(7 115)</b>	<b>7 616</b>
Augmentation (diminution) des disponibilités	(8 349)	(465)
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	65	250
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'ouverture	16 575	16 790
<b>Disponibilités et valeurs mobilières de placement à la clôture</b>	<b>8 291</b>	<b>16 575</b>

## **1. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES**

Les comptes consolidés semestriels ont été préparés en conformité avec le règlement 99-02 du Comité de Réglementation Comptable et à la recommandation 99-01 du Conseil National de la Comptabilité pour les comptes intermédiaires, et selon les mêmes principes et méthodes comptables que ceux retenus pour l'établissement des comptes annuels clos le 31 décembre 2004.

Les comptes consolidés semestriels comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

Certaines informations requises dans les comptes consolidés annuels n'ont pas été détaillées ou présentées dans les comptes consolidés semestriels. La Direction estime avoir pris en compte tous les éléments nécessaires pour donner une image fidèle de la situation financière, du résultat des opérations et des flux de trésorerie consolidés pour le semestre clos le 30 juin 2005.

Les comptes consolidés semestriels doivent se lire en complément des comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2004.

La préparation des états financiers requiert de la part de la Direction certaines estimations et hypothèses, telles que des provisions qui affectent les montants figurant dans les états financiers et les notes annexes. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales.

## **2. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

Avec date d'effet le 1er janvier 2003, la Société a conclu un nouvel accord de recherche et développement d'une durée de 18 mois avec la société bioMérieux dans le domaine des diagnostics sanguins des cancers du sein. Le programme de recherche défini dans cette collaboration consistait en l'identification de clones DATAS qui seront sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives de la pathologie. Les travaux de R&D réalisés par ExonHit ont été finalisés au 30 juin 2004. Certaines clauses du contrat survivent à sa fin, notamment en ce qui concerne les paiements de jalons de succès. Le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 263 au cours de l'exercice 2004 et K€ 250 au cours du premier semestre 2005.

En décembre 2002, la Société et le groupe pharmaceutique spécialisé Allergan ont signé un accord de collaboration dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et des maladies neuro-dégénératives dont la SLA. D'une durée initiale de trois ans, cet accord peut être prorogé pour deux années supplémentaires par accord mutuel. Au cours de cette collaboration, la Société utilisera sa technologie DATAS pour identifier les ARN alternativement épissés, testera les séries de clones ainsi identifiés avec des acides nucléiques et conduira des analyses bioinformatiques sur les résultats obtenus. Les échantillons utilisés par cette collaboration proviendront des banques des deux parties ainsi que de collaborateurs extérieurs. La Société et Allergan conduiront des travaux de validation de cibles et choisiront ensemble quelles sont les cibles les plus prometteuses à faire progresser vers l'étape suivante de chimie. Chaque partie utilisera ses ressources en chimie afin d'identifier les molécules les plus prometteuses sur lesquelles elles pratiqueront des tests pré-cliniques. Allergan et la Société ont l'option de développer et co-commercialiser les fruits de ces recherches. A la signature de

ce contrat, Allergan a réalisé un paiement irrévocable de K\$ 2.300. Pendant la durée de cet accord, Allergan réalisera de façon irrévocable des paiements trimestriels afin de financer l'effort de recherche de la Société. L'ensemble de ces paiements sera reconnu sur la durée du contrat. Cet accord a été amendé le 14 mars 2005 par un avenant numéro 1 au contrat initial. Les deux sociétés ont décidé par cet avenant de préciser certaines clauses du contrat initial et de proroger la collaboration jusqu'en décembre 2007. A la signature de cet avenant, Allergan a réalisé un paiement irrévocable de K\$ 2.000 qui sera reconnu sur la durée résiduelle du contrat. Au cours du premier semestre 2005, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 1.834.

### 3. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

(en milliers d'euro)	31 déc. 2004	Augmentation	Diminution	Variations de change	30 juin 2005
Equipements de laboratoire.....	2.851	71		70	2.992
Installations et agencements.....	2.409	5		114	2.528
Matériel de bureau et informatique.....	746	5		30	781
<b>Total valeur brute</b>	<b>6.006</b>	<b>80</b>		<b>214</b>	<b>6.301</b>
Equipements de laboratoire.....	(1.786)	(236)		(30)	(2.052)
Installations et agencements.....	(857)	(122)		(39)	(1.018)
Matériel de bureau et informatique.....	(625)	(40)		(24)	(689)
<b>Total amortissements</b>	<b>(3.268)</b>	<b>(398)</b>		<b>(93)</b>	<b>(3.759)</b>
<b>Total valeur nette</b>	<b>2.738</b>				<b>2.542</b>

Pour le semestre clos au 30 juin 2005, les dotations aux amortissements s'élèvent à K€ 398.

La valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail au 30 juin 2005 s'élève à K€ 2.323. Aucun nouveau contrat de crédit-bail n'a été signé sur le premier semestre 2005. Les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à K€ 1.605.

### 4. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent principalement à la créance de crédit d'impôt recherche à hauteur de K€ 4.591 au 30 juin 2005 et 31 décembre 2004.

(en milliers d'euros)	30 juin 2005	31 décembre 2004
Crédit impôt recherche	4.591	4.591
Dépôts et cautionnements	276	244
<b>Total autres actifs à long terme</b>	<b>4.867</b>	<b>4.835</b>

## 5. AUTRES CREANCES A COURT TERME

Les autres créances à court terme comprennent :

(en milliers d'euros)	30 juin 2005	31 décembre 2004
Créances de TVA.....	258	664
Crédit d'impôt recherche.....	603	603
Charges constatées d'avance et autres actifs à court terme	232	267
<b>Total autres créances à court terme.....</b>	<b>1.093</b>	<b>1.534</b>

## 6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit :

(en milliers d'euros)	30 juin 2005	31 décembre 2004
SICAV de trésorerie	1.802	10.252
Titres de créances négociables	1.987	2.031
<b>Valeurs mobilières de placement</b>	<b>3.789</b>	<b>12.283</b>

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement au cours du premier semestre 2005 s'élèvent à K€ 183.

Au 30 juin 2005, la plus value latente sur valeurs mobilières de placement s'élève à K€ 63.

## 7. CAPITAUX PROPRES

Au 30 juin 2005 et 31 décembre 2004, le capital social est composé de 19.248.020 actions d'une valeur nominale de € 0,016.

Au cours du premier semestre 2005, la société n'a pas procédé à l'émission de bons de souscriptions d'actions. Le nombre de bons de souscriptions encore en vigueur au 30 juin 2005 est de 1.595.740.

Au cours du premier semestre 2005, 4 personnes détentrices de stock options ont quitté la société. Le départ de ces salariés s'est traduit par l'annulation de stock-options donnant droit à 22.032 actions dont 4.700 attribuées en 2003 et 17.332 attribuées en 2004.

Une synthèse des attributions d'options de souscription d'action est présentée ci-dessous :

	Nombre d'actions correspondant aux options de souscription d'action attribuées	Prix moyen d'exercice par action (€)
Solde au 31 décembre 2003	1.360.200	2,74
Attribuées	252.392	3,75
Exercées	-	-
Annulées	(52.867)	3,35
Solde au 31 décembre 2004	1.559.425	2,89
Attribuées	-	-
Exercées	-	-
Annulées	(22.032)	3,75
Solde au 30 juin 2005	1.537.393	2,87

## 8. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES

(en milliers d'euros)	Solde au 31 décembre 2004	Dotation 1 <sup>er</sup> sem. 2005	Reprise du 1 <sup>er</sup> sem. 2005 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Changement de méthode	Solde au 30 juin 2005
Provision pour retraite (a)	113	5				118
Provision pour litiges sociaux (b)	167	50				217
Provision pour perte de change (c)			32			32
<b>Total des provisions</b>	<b>280</b>	<b>87</b>				<b>367</b>

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation		87				87
-------------------------	--	----	--	--	--	----

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, la Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France. Il n'y a pas d'autre engagement lié à ces contributions.

La législation française prévoit également le versement aux salariés en une seule fois d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction du nombre d'années de service et de la rémunération du salarié au moment du départ. Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite.

Une évaluation actuarielle des engagements de la société française a été effectuée pour la première fois au 1er janvier 2004. Le calcul intègre les hypothèses de probabilité de maintien de personnel dans le groupe, d'évolutions salariales (entre 2 et 4% pour le personnel cadre et entre 3 et 5% pour le personnel non cadre) ainsi qu'une hypothèse de départ à la retraite à l'initiative des salariés à 61 ans pour le personnel non cadre et à 65 ans pour le personnel cadre.

Le taux d'actualisation retenu est de 4,5% pour l'année 2004 et 4% pour l'année 2005.

Les engagements relatifs au personnel français ont été calculés au 1er janvier 2004 et au 30 juin 2005 en prenant en considération les dispositions de la loi sur les retraites du 21 août 2003 et ont été provisionnés pour la première fois dans les comptes au 31 décembre 2004. Conformément à la recommandation n°2003-R01 du CNC, la comptabilisation de la provision pour indemnités de départ à la retraite au 31 décembre 2004 a été traitée comme un changement de méthode et la provision a été imputée sur les réserves consolidées pour la partie correspondant au montant de la provision calculée au 1er janvier 2004 (soit K€ 84) et en charge sur l'exercice 2004 (soit K€ 29) pour la partie imputable à cette période. Le montant des engagements de retraite s'élève à K€ 118 au 30 juin 2005. Une charge supplémentaire de K€ 5 a comptabilisée sur le premier semestre 2005.

ExonHit Therapeutics, Inc. propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser jusqu'à 12% de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2005, ce plafond a été fixé à \$ 14.000. L'abondement de la société est limité à \$ 3.400 par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers % versés par le salarié, puis de 50% pour les deux % suivants. Le montant de la dette de la filiale américaine s'élève à K€ 15 au 30 juin 2005.

(b) La Société avait au 30 juin 2005 des litiges avec trois de ses anciens employés. Devant l'incertitude de l'issue de ces litiges, la Société a décidé de provisionner les montants généralement versés dans le cas d'une condamnation de la Société.

(c) En mars 2005, la Société a procédé à l'achat d'un terme accumulateur afin de couvrir son risque de change. Cf. Note 15 (e).

## 9. DETTES FINANCIERES

(en milliers d'euro)	<u>30 juin 2005</u>	<u>31 décembre 2004</u>
Avances remboursables ANVAR (a).....	848	848
Emprunts bancaires (b).....	297	387
Emprunt obligataire (c).....	2.954	9.715
<b>Total .....</b>	<b>4.099</b>	<b>10.950</b>
Dont part à court terme .....	986	7.653
<b>Part à long terme.....</b>	<b>3.113</b>	<b>3.297</b>

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros.

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'Anvar, organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. En décembre 2002, la Société a demandé à l'Anvar de constater l'échec commercial du premier programme financé. En juin 2004, la Société a également demandé à l'ANVAR de se prononcer sur la réorientation du deuxième projet financé. Au 30 juin 2005, la Société est toujours en attente d'une réponse de l'Anvar sur ces deux demandes. La part à court terme des avances remboursables ANVAR s'élève à K€ 799 au 30 juin 2005.

(b) Les emprunts bancaires portent intérêt à taux fixe et ont une date de maturité comprise entre septembre 2006 et avril 2007. Le taux d'intérêt moyen pondéré des emprunts bancaires s'élève à 5,31% au 30 juin 2005. Au 30 juin 2005, la part à court terme des emprunts bancaires s'élève à K€ 187.

(c) Le 1er février 2004, la Société a émis un emprunt obligataire d'un montant de K€ 8.274 représenté par 2.206.430 obligations de € 3,75 de valeur nominale, convertibles en actions de catégorie C, série C3, assorties chacune de deux bons de souscription d'actions E3 et F3. Ces bons de souscription ont les mêmes caractéristiques que les bons de souscription attribués en novembre 2001 (ces caractéristiques ont été décrites dans les notes annexes aux états financiers consolidés du 31 décembre 2003).

Le 14 décembre 2004, certains termes de cet emprunt ont été amendés comme suit :

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- Les intérêts passent de 20 à 6% à partir du 14 décembre 2004. Ils sont capitalisés et payables en une seule fois à la date de remboursement de ces obligations.
- Les obligataires ont le droit de convertir la valeur nominale des obligations et les intérêts capitalisés à tout moment pendant la durée de l'emprunt. Le prix de conversion (Pc) est variable et est déterminé au moment de la conversion en fonction de la survenance de certains événements (réalisation d'une augmentation de capital, ou, fusion ou acquisition de la Société). Le prix unitaire de conversion sera égal à (i) P, si le prix par action lors de cet événement est inférieur à € 3,75 par action C série C3 et, (ii) € 3,75, si P est supérieur ou égal à € 3,75 par action C série C3. A maturité, Pc sera égal à € 3,75 par action C série C3, et € 1 par action C série C3, si la Société n'atteint pas ses objectifs de chiffre d'affaires.
- Si à maturité, le 31 juillet 2006, la situation financière de la Société ne lui permet pas de continuer ses opérations et de faire face aux demandes de remboursement de ces obligations en numéraire, le remboursement des obligations se fera en actions C série C3 selon la formule décrite ci-dessus.

Conformément aux résolutions votées lors des Assemblées Générales des Actionnaires et Obligataires du 14 décembre 2004, la Société a proposé le remboursement anticipé aux détenteurs d'OCABSA qui devaient faire connaître leur décision avant le 15 janvier 2005. La Société a procédé le 26 janvier 2005 à un paiement pour un montant total de € 6.832.554,24 au titre du remboursement du principal et du paiement des intérêts échus aux détenteurs d'OCABSA ayant opté pour ce remboursement anticipé. Suite à ce remboursement, il reste 653.335 OCABSA, soit une dette de K€ 2.954, intérêts capitalisés inclus, au 30 juin 2005.

## 10. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

(en milliers d'euro)	30 juin 2005	31 décembre 2004
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	348	304
Primes.....	179	498
Organismes sociaux.....	212	296
Dettes fiscales.....	133	71
<b>Dettes fiscales et sociales.....</b>	<b>872</b>	<b>1.169</b>

## 11. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance correspondent aux travaux facturés à la société Allergan avant la fin du premier semestre 2005 et devant être réalisés au cours du deuxième semestre de l'année 2005. Au 30 juin 2005, le montant de cette dette à court terme s'élève à K€ 838 contre K€ 749 au 30 juin 2004.

Au 30 juin 2005, les produits constatés d'avance sont composés également de l'avance réalisée par Allergan lors de la signature de l'avenant n°1 au contrat de collaboration en mars 2005. Les revenus relatifs à ce paiement irrévocable sont à reconnaître sur la durée résiduelle du contrat (cf. note 2). Au 30 juin 2005, le montant de cette avance s'élève à K€ 1.373, dont K€ 555 à moins d'un an.



## 12. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique au 30 juin 2005 :

(en milliers d'euro)	30 juin 2005		
	France	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	250	1.931	2.181
Perte d'exploitation.....	(3.451)	912	(2.539)
Total des actifs.....	15.332	1.969	17.301

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique au 30 juin 2004 :

(en milliers d'euro)	30 juin 2004		
	France	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	568	1.691	2.559
Perte d'exploitation.....	(4.125)	(258)	(4.383)
Total des actifs.....	30.574	1.527	32.101

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

## 13. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société s'élève sur le premier semestre 2005 à 54 personnes contre 62 personnes sur le 1<sup>er</sup> semestre 2004. La Société employait au 30 juin 2005, 51 personnes dont 10 dans sa filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc.

Pour le premier semestre 2005, les charges de personnel se sont élevées à K€ 2.176 contre K€ 2.386 pour le premier semestre 2004.

## 14. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Semestre clos le 30 juin 2005	Semestre clos le 30 juin 2004
Produits financiers.....	264	193
dont produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement.....	179	149
dont produits financiers sur créances négociables	72	44
Intérêts et charges assimilées.....	(95)	(742)
dont intérêts sur emprunt obligataire convertible .....	(73)	(690)
dont intérêts sur emprunts bancaires .....	(10)	(19)
Gain / (perte) de change.....	187	92
<b>Charges et produits financiers.....</b>	<b>356</b>	<b>(457)</b>

Le gain de change réalisé sur le premier semestre 2005 s'explique par l'impact positif du dollar par rapport à l'euro sur le premier semestre 2005.

## 15. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux de la Société au 30 juin 2005 est présentée dans les tableaux suivants :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Dettes à long terme (a)	4.099	986	3.113	
Obligations en matière de location-financement (b)	414	309	105	
Contrats de location simple (c)	756	410	346	
Obligations d'achat irrévocables				
Autres obligations à long terme				
<b>Total</b>	<b>5.269</b>	<b>1.705</b>	<b>3.564</b>	

Autres engagements commerciaux	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Lignes de crédit				
Lettres de crédit				
Garanties (d)	556	370	186	
Obligations de rachat				
Autres engagements commerciaux				
<b>Total</b>	<b>556</b>	<b>370</b>	<b>186</b>	

(a) Cf. note 9

(b) Il s'agit des redevances futures à payer au titre des contrats de crédit-bail.

(c) Il s'agit des obligations de la société en matière de location de longue durée de véhicules et de location immobilière. Les deux baux commerciaux contractés par la société française se sont renouvelés sur l'exercice 2004 pour une durée de trois ans.

(d) Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde certaines garanties dont les plus significatives au 30 juin 2005 sont les suivantes :

- 42 SICAV ayant une valeur de K€ 83 au 30 juin 2005, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société sis rue Brunel à Paris;
- Des valeurs mobilières d'une valeur totale de K€ 103 au 30 juin 2005 ont été nanties comme garantie d'emprunts bancaires à moyen terme accordés à la Société en 2002 ;
- La Société s'est portée caution solidaire et indivisible à l'égard de Comdisco Equipment Solutions Europe B.V., et Beckman Coulter, pour le remboursement de toutes les sommes

qui peuvent ou pourront leur être dues par sa filiale ExonHit Therapeutics, Inc., à concurrence d'une somme de K€ 332, et KUSD 46, respectivement.

(e) En mars 2005, la Société a procédé à l'achat d'un terme accumulateur afin de couvrir son risque de change. A l'échéance du 20 juillet 2005, la Société a l'engagement de vendre un montant nominal de dollars U.S. qui s'incrémente en fonction de l'évolution du taux de change dollar/euro à un taux fixe de 1,316 dollar par euro. Au 30 juin 2005, l'engagement de la Société est de convertir K\$ 1.568 en euros en date du 20 juillet à un taux de 1,316 dollars par euro. Cet engagement représente une perte ferme de K€ 110 qui a été comptabilisée dans les comptes consolidés semestriels au 30 juin 2005 en charges financières et en diminution de la trésorerie libellé en dollars U.S. Par ailleurs, l'engagement cumulé en date du 20 juillet se monte à K\$ 2.016 ce qui représente une perte complémentaire latente de K€ 32 qui a été comptabilisée dans les comptes consolidés semestriels au 30 juin 2005 en charges financières et en provision pour risque et charge.

## **Rapports d'examen limité des Commissaires aux comptes sur les comptes intermédiaires consolidés aux 30 juin 2004 et 2005**

### **Exonhit Therapeutics**

Période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2004

### **Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes sur les comptes intermédiaires consolidés**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

À la suite de la demande qui nous a été faite et en notre qualité de commissaires aux comptes de la société Exonhit Therapeutics, nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires consolidés de celle ci, relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2004, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Nous avons effectué cet examen selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences limitées conduisant à une assurance, moins élevée que celle résultant d'un audit, que les comptes intermédiaires consolidés 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 œuvre des procédures analytiques et à obtenir des dirigeants et de toute personne compétente les informations que nous avons estimées nécessaires.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause, au regard des règles et principes comptables français, la régularité et la sincérité des comptes intermédiaires consolidés, et l'image fidèle qu'ils donnent du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le changement de méthode exposé dans la note 1 de l'annexe aux comptes consolidés intermédiaires relatif aux règles de comptabilisation et d'évaluation des engagements de retraite et avantages similaires conformément aux dispositions de la recommandation CNC n° 2003-R01 du 1er avril 2003.

Paris et Courbevoie, le 17 août 2004

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Alain Wernert

Jean-Yves Jegourel

## **Exonhit Therapeutics S.A.**

Période du 1er janvier au 30 juin 2005

### **Rapport d'examen limité des commissaires aux comptes sur les comptes intermédiaires consolidés**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

A la suite de la demande qui nous a été faite et en notre qualité de commissaires aux comptes de la société Exonhit Therapeutics S.A., nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires consolidés de celle-ci, relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2005, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

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

Nous avons effectué cet examen selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences limitées conduisant à une assurance, moins élevée que celle résultant d'un audit, que les comptes intermédiaires consolidés 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 œuvre des procédures analytiques et à obtenir des dirigeants et de toute personne compétente les informations que nous avons estimées nécessaires.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause, au regard des règles et principes comptables français, la régularité et la sincérité des comptes intermédiaires consolidés, et l'image fidèle qu'ils donnent du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Paris et Paris-La Défense, le 8 août 2005

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Alain Wernert

Jean-Yves Jégourel

### 5.3.1.2 Comptes consolidés

#### 5.3.1.2.1 Présentation des comptes consolidés

## BILAN CONSOLIDE

		31 décembre		
		2002	2003	2004
		(en milliers d'euros)		
<b>ACTIF</b>				
Immobilisations incorporelles, nettes	4	123	27	30
Immobilisations corporelles, nettes	5	4 692	3 627	2 738
Autres actifs à long terme	6	2 888	5 071	4 835
Total actif à long terme		<u>7 703</u>	<u>8 725</u>	<u>7 603</u>
Créances clients et comptes rattachés	7	239	957	10
Subventions à recevoir		286	336	208
Autres actifs à court terme	8	1 068	1 361	1 534
Disponibilités	9	1 307	578	4 292
Valeurs mobilières de placement	9	25 850	16 212	12 283
Total actif à court terme		<u>28 750</u>	<u>19 444</u>	<u>18 327</u>
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b><u>36 453</u></b>	<b><u>28 169</u></b>	<b><u>25 930</u></b>
<b>PASSIF</b>				
Capital social		308	308	308
Prime d'émission		46 634	46 634	46 634
Réserves et résultats consolidés		(19 140)	(25 752)	(37 309)
Autres		374	686	836
Capitaux propres	10	<u>28 176</u>	<u>21 876</u>	<u>10 469</u>
Provision pour risques et charges				280
				<u>280</u>
Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an	13	1 061	556	242
Dettes à long terme, part à plus d'un an	11	1 255	915	3 297
Total dettes à long terme		<u>2 316</u>	<u>1 471</u>	<u>3 539</u>
Dettes à long terme, part à moins d'un an	11	378	574	7 653
Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an	13	544	444	360
Fournisseurs et comptes rattachés		709	1 110	1 677
Dettes fiscales et sociales	14	1 425	1 642	1 169
Autres dettes à court terme	15	2 906	1 052	783
Total dettes à court terme		<u>5 962</u>	<u>4 822</u>	<u>11 642</u>
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b><u>36 453</u></b>	<b><u>28 169</u></b>	<b><u>25 930</u></b>

## COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE

	31 décembre		
	2002	2003	2004
	(en milliers d'euros, sauf données par action)		
Produits de recherche et développement	3 328	5 155	4 031
Subventions de recherche et développement	178	242	200
Total des produits	3 506	5 397	4 231
Dépenses de recherche et développement	(9 812)	(11 092)	(10 440)
Frais marketing et commerciaux	(1 144)	(823)	(644)
Frais généraux et administratifs	(2 480)	(2 454)	(3 294)
Total dépenses opérationnelles	(13 436)	(14 369)	(14 378)
Résultat opérationnel	(9 930)	(8 972)	(10 147)
Charges financières	(112)	(272)	(1 524)
Produits financiers	613	784	349
Gain (perte) de change	(726)	(987)	(529)
Eléments exceptionnels	17	-	-
Résultats avant impôts	(10 138)	(9 447)	(11 851)
Produits d'impôts	1 717	2 803	378
Résultat net	(8 421)	(6 644)	(11 473)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	19 191 538	19 248 020	19 248 020
Résultat net de base par action	(0,44)	(0,35)	(0,60)
<b>Résultat net par action (dilué)</b>	<b>(0,44)</b>	<b>(0,35)</b>	<b>(0,60)</b>

## TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

(montants en milliers d'euros, sauf nombre d'actions et données par action)

	<u>Capital</u>				<u>Total capitaux propres</u>	
	<u>Nombre d'actions</u>	<u>Montant</u>	<u>Prime d'émission</u>	<u>Réserves consolidées</u>		<u>Autres</u>
<b>Au 31 décembre 2001</b>	<b>18 027 700</b>	<b>288</b>	<b>42 077</b>	<b>(10 719)</b>	<b>68</b>	<b>31 714</b>
Emission d'actions de catégorie A	20 320	-	76	-	-	76
Emission d'actions de catégorie C	1 200 000	20	4 481	-	-	4 501
Résultat de l'exercice	-	-	-	(8 421)	-	(8 421)
Autres mouvements	-	-	-	-	306	306
<b>Au 31 décembre 2002</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(19 140)</b>	<b>374</b>	<b>28 176</b>
Résultat de l'exercice				(6 644)		(6 644)
Autres mouvements				32	312	344
<b>Au 31 décembre 2003</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(25 752)</b>	<b>686</b>	<b>21 876</b>
Résultat de l'exercice				(11 473)		(11 473)
Engagements de retraite				(84)		(84)
Autres mouvements				-	150	150
<b>Au 31 décembre 2004</b>	<b>19 248 020</b>	<b>308</b>	<b>46 634</b>	<b>(37 309)</b>	<b>836</b>	<b>10 469</b>



## TABLEAU DE VARIATION DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

	31 décembre		
	2002	2003	2004
	(en milliers d'euros)		
<b>OPERATIONS D'EXPLOITATION</b>			
Résultat net	(8 421)	(6 644)	(11 473)
Amortissements des immobilisations corporelles	978	1 107	870
Amortissements des immobilisations incorporelles	173	112	28
Dotations provisions pour ind. Départ retraite			29
(Gains)/pertes de change sur prêts intercompagnie	575	28	
Divers éléments non monétaires		33	
Intérêts sur emprunt convertible			1 440
Augmentation (diminution) de trésorerie sur :			
Créances clients	(208)	(718)	947
Subventions à recevoir	208	(50)	128
Crédit d'impôt recherche	(1 717)	(2 803)	214
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(286)	400	561
Dettes fiscales et sociales	450	217	(480)
Autres dettes à court terme	1 582	(1 854)	(102)
Autres créances à court terme	626	299	(161)
Flux de trésorerie affectés à l'exploitation	(6 040)	(9 873)	(7 999)
<b>OPERATIONS D'INVESTISSEMENT</b>			
Flux de trésorerie affectés aux investissements	(1 149)	(57)	(82)
<b>OPERATIONS DE FINANCEMENT</b>			
Augmentation des emprunts	999	-	8 274
Remboursement d'emprunt et dettes de crédit-bail	(669)	(749)	(658)
Augmentation de capital	4 580	-	-
Flux de trésorerie provenant des opérations de financement	4 910	(749)	7 616
Augmentation (diminution) des disponibilités	(2 279)	(10 679)	(465)
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	(72)	312	250
Disponibilités et valeur mobilières de placement à l'ouverture	29 508	27 157	16 790
<b>Disponibilités et valeur mobilières de placement à la clôture</b>	<b>27 157</b>	<b>16 790</b>	<b>16 575</b>

## Notes Annexes aux Etats financiers consolidés 2002<sup>1</sup>

### 1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics, S.A. (la « Société ») est une société anonyme de droit français constituée en novembre 1997 qui opère dans le secteur des biotechnologies, et plus spécifiquement dans le domaine de la recherche génétique. En analysant les différences qualitatives existant entre les gènes exprimés, la technologie mise en œuvre par la Société permet la caractérisation de nouveaux éléments clé du génome. La Société utilise cette technologie unique afin de développer de nouveaux composés chimiques pouvant être considérés comme prêts au développement clinique. Afin d'atteindre ses objectifs, la Société recherche des alliances avec des entreprises pharmaceutiques opérant dans des domaines thérapeutiques spécifiques (cancers et maladies neurodégénératives) tels que : identification génétique, toxicologie, thérapeutique, pharmacogénie et diagnostic. La Société compte également conduire le développement clinique de ses propres produits. Son premier produit est entré en essai clinique de phase II en octobre 2002.

### 2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

#### 2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France et les règles et méthodes relatives aux comptes consolidés (règlement 99-02 du Comité de la Réglementation Comptable).

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

#### 2.2 Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

#### 2.3 Conversion des comptes des filiales étrangères

Les états financiers des filiales étrangères exprimés en devise locale sont convertis en euro de la façon suivante :

- Les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- Le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

---

<sup>1</sup> La note 24 relative « au résumé des différences entre les principes comptables généralement admis en France et aux Etats-Unis » n'a pas été incluse dans le présent document.

#### 2.4 *Opérations en devises*

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

#### 2.5 *Chiffre d'affaires*

Le chiffre d'affaires issu des contrats de recherche avec des partenaires stratégiques est enregistré conformément aux dispositions prévues au contrat.

Les montants non remboursables reçus à la signature du contrat sont enregistrés en chiffre d'affaires immédiatement dès lors que leur recouvrabilité est assurée, uniquement dans le cas où aucune obligation future ne subsiste à la charge de la Société, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le co-contractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe.

Les montants garantis des paiements d'étape sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat à compter de la date à laquelle ils sont reçus, lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du développement ne peut être démontrée.

Les coûts relatifs aux contrats de recherche sont enregistrés au cours de la période durant laquelle ils sont encourus, indépendamment de la date à laquelle le chiffre d'affaires est enregistré. Les paiements reçus avant que les critères d'avancement ne soient remplis et validés sont inscrits dans un poste de produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en résultat reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

#### 2.6. *Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant*

- Les frais de recherche et développement sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.
- Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. Le montant comptabilisé au titre de l'exercice 2002 s'élève à 1 717 K€ contre 296 K€ au titre de l'exercice 2001.

La Société fait actuellement l'objet d'un contrôle fiscal portant sur son crédit d'impôt recherche au titre des exercices 1998 et 1999. La Société estime avoir des arguments solides pour assurer sa défense.

## 2.7. Immobilisations incorporelles

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement entre trois et cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieur à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable de ces immobilisations incorporelles, en la comparant principalement aux flux futures de trésorerie escomptés. Si cette évaluation devait mettre en évidence une perte de valeur significative, les immobilisations incorporelles feraient l'objet d'une provision à due concurrence.

## 2.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée de vie probable des biens, selon les modalités suivantes :

	<b>Méthode</b>	<b>Durée</b>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 à 7 ans
Matériel informatique et de bureau	Linéaire	3 à 5 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

## 2.9. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur coût historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

## 2.10. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités sont constituées par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

### *2.11. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite*

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Compte tenu de la jeunesse de la Société et de son personnel, le montant des engagements liés aux indemnités de départ en retraite n'est pas significatif.

### *2.12. Risque de crédit et risque de concentration*

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2002, la Société a généré un chiffre d'affaires de K€ 1.730 avec BMPF représentant environ 49% des produits, de K€ 873 avec Allergan représentant environ 25% des produits et de K€ 566 avec Idec Pharmaceuticals, soit environ 16% des produits. Au 31 décembre 2002, la Société n'avait aucune créance à recevoir de ces clients.

Au cours de l'exercice 2001, la Société a généré un chiffre d'affaires de K€ 397 avec BMPF représentant environ 57% des produits et de K€ 100 avec Pierre Fabre représentant environ 14% des revenus. Au 31 décembre 2001, la Société n'avait aucune créance à recevoir de ces clients.

### *2.13. Impôts différés*

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

### *2.14. Résultat net par action*

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action dilué.

### *2.15. Options et bons de souscription d'actions*

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

## **3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

En décembre 2002, la Société et le groupe pharmaceutique spécialisé Allergan ont signé un accord de collaboration dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et des maladies neuro-dégénératives dont la SLA. D'une durée initiale de trois ans, cet accord peut être prorogé pour deux années supplémentaires par accord mutuel. Au cours de cette

collaboration, la Société utilisera sa technologie DATAS pour identifier les ARN alternativement épissés, testera les séries de clones ainsi identifiés avec des acides nucléiques et conduira des analyses bioinformatiques sur les résultats obtenus. Les échantillons utilisés par cette collaboration proviendront des banques des deux parties ainsi que de collaborateurs extérieurs. La Société et Allergan conduiront des travaux de validation de cibles et choisiront ensemble quelles sont les cibles les plus prometteuses à faire progresser vers l'étape suivante de chimie. Chaque partie utilisera ses ressources en chimie afin d'identifier les molécules les plus prometteuses sur lesquelles elles pratiqueront des tests pré-cliniques. Allergan et la Société ont l'option de développer et co-commercialiser les fruits de ces recherches. A la signature de ce contrat, Allergan a réalisé un paiement irrévocable. Pendant la durée de cet accord, Allergan réalisera de façon irrévocable des paiements trimestriels afin de financer l'effort de recherche de la Société. L'ensemble de ces paiements sera reconnu sur la durée du contrat. En 2002, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 125.

En avril 2002, la Société a conclu un accord de recherche d'une durée de 12 mois avec la société Roche Diagnostics dans le domaine du diagnostique pour l'ESB. L'objectif de cette collaboration est l'identification de marqueurs diagnostiques dans le sang bovin. Selon les termes du contrat, RocheDiagnostics (i) procédera à des paiements trimestriels de R&D, (ii) fournira à la Société certains équipements et (iii) remboursera à la Société certaines dépenses de consommables. A la fin du programme de recherche, Roche Diagnostics aura une option de licence des résultats. En 2002, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 75.

En décembre 2001, la Société a conclu un accord de recherche d'une durée de 4 ans avec la société IDEC Pharmaceuticals Corporation dans le domaine du cancer de la prostate. La Société utilisera ses technologies afin d'identifier de nouvelles protéines afin de générer des anticorps monoclonaux à usage thérapeutiques. Selon les termes du contrat, la Société utilisera sa technologie DATAS pour identifier les ARN alternativement épissés, séquencera les clones des bibliothèques constituées et conduira des analyses bioinformatiques sur ces clones. La Société analysera plus en détail certains clones sélectionnés par IDEC Pharmaceuticals qui aura le droit de sélectionner quatre clones qui seront sujets à une licence mondiale exclusive et perpétuelle en échange de redevances. A la signature du contrat, la Société a reçu un paiement irrévocable, qui est reconnu sur la durée des obligations de la Société. IDEC réalisera également des paiements lors du franchissement d'étapes clés du contrat. La Société recevra aussi (i) des paiements pour tout produit progressant dans les essais cliniques et (ii) des redevances sur les ventes nettes des produits issus de ce programme. En 2002, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 566.

En octobre 2001, la Société a conclu un accord de recherche et développement d'une durée de cinq ans avec la société BMPF dans le domaine des diagnostics des cancers du sein et du colon. Suite à la séparation de BioMérieux et de Pierre Fabre, cet accord de recherche a été terminé par anticipation avec comme date d'effet le 31 décembre 2002. Cette collaboration était composée de deux parties (i) une étude de faisabilité de deux ans, utilisant les technologies de la Société et (ii) une période de recherche de trois ans durant laquelle des clones DATAS seront sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives de la pathologie et de l'efficacité des traitements. En 2002, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 1.730. En janvier 2003, la Société a signé un nouvel accord avec BioMérieux (voir note 23). Le solde du paiement irrévocable versé par BMPF lors de la signature du contrat sera reconnu sur la durée de vie du nouveau contrat signé avec BioMérieux.

En juillet 2001, la Société a conclu un accord de recherche et développement avec la société Allergan dans le domaine de la douleur. Toutes les étapes de recherche ont été atteintes et ce contrat a été terminé en décembre 2002. Le chiffre d'affaires reconnu en 2002 sur ce contrat a été de K€ 748. Comme expliqué plus haut, un nouvel accord de collaboration a été signé entre la Société et Allergan en décembre 2002 dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et de certaines maladies neurodégénératives.

#### 4. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent:

(en milliers d'euro)	31 décembre	
	2002	2001
Logiciels, licences et brevets.....	545	481
Moins amortissements cumulés.....	(422)	(249)
<b>Immobilisations incorporelles – nettes .....</b>	<b>123</b>	<b>232</b>

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 173 et K€ 155 pour les exercices clos les 31 décembre 2002 et 2001.

En 2002, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels et des brevets. Aucune cession n'a été enregistrée au cours de l'exercice.

#### 5. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit:

(en milliers d'euro)	31 décembre 2001	Acquisitions	Cessions	Variations de change	31 décembre 2002
Equipements de laboratoire.....	1.808	1.325	(109)	(92)	2.932
Installations et agencements.....	2.335	507	-	(219)	2.623
Matériel de bureau et informatique.....	687	193	(3)	(40)	837
<b>Total valeur brute</b>	<b>4.830</b>	<b>2.025</b>	<b>(112)</b>	<b>(351)</b>	<b>6.392</b>
Equipements de laboratoire.....	(360)	(500)	-	14	(846)
Installations et agencements.....	(190)	(258)	-	18	(430)
Matériel de bureau et informatique.....	(203)	(229)	2	6	(424)
<b>Total amortissements</b>	<b>(753)</b>	<b>(987)</b>	<b>2</b>	<b>38</b>	<b>(1.700)</b>
<b>Total valeur nette</b>	<b>4.077</b>			<b>-</b>	<b>4.692</b>

La valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail aux 31 décembre 2002 et 31 décembre 2001 s'élève à K€ 2.556 et K€ 1.590, respectivement. A ces dates, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent respectivement à K€ 801 et K€ 344.

## 6. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent principalement à la créance de crédit d'impôt recherche à hauteur de K€ 2.605 et K€ 1.142 aux 31 décembre 2002 et 2001, respectivement.

## 7. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2002, les créances clients correspondaient principalement à des créances sur Roche Diagnostics (K€ 105) et à des factures à établir à Allergan (K€ 125).

## 8. AUTRES ACTIFS A COURT TERME

Les autres actifs à court terme comprennent:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2002	2001
Créances sur société de crédit-bail .....	-	691
Créances de TVA.....	203	530
Crédit d'impôt recherche.....	520	262
Charges constatées d'avance et autres actifs à court terme.....	345	247
<b>Total autres créances à court terme.....</b>	<b>1.068</b>	<b>1.730</b>

## 9. DISPONIBILITES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2002	2001
Disponibilités.....	1.307	3.819
Valeurs mobilières de placement.....	25.850	25.689
<b>Disponibilités et valeurs mobilières de placement.....</b>	<b>27.157</b>	<b>29.508</b>

Au 31 décembre 2002, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de SICAV de trésoreries et de créances négociables.

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement s'élèvent à K€ 139 en 2002 contre K€ 102 en 2001.

Au 31 décembre 2002, la plus value latente sur valeurs mobilières de placement s'élève à K€ 207 contre K€ 25 au 31 décembre 2001.



## 10. CAPITAUX PROPRES

### 10.1. Généralités

Au 31 décembre 2002, le capital social est composé de 19 248 020 actions d'une valeur nominale de € 0,016, réparties en trois catégories d'actions :

- 3 791 320 actions de catégorie A
- 7 478 000 actions de catégorie B
- 7 978 700 actions de catégorie C

#### *Mouvements de capital*

En juillet 2002, la société a procédé à l'émission de 20.320 actions nouvelles de catégorie A d'une valeur nominale de € 0,016 par action, correspondant à une augmentation de capital de € 325 assortie d'une prime d'émission de K€ 76.

En janvier 2002, par décision de l'Assemblée générale mixte du 29 novembre 2001, la Société a procédé à l'émission de 1.200.000 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions d'une valeur nominale de € 0,016, émises au prix unitaire de € 3,75, correspondant à une augmentation de capital de K€ 20 assortie d'une prime d'émission de K€ 4.480.

En novembre 2001, dans le cadre d'un placement privé, la Société a émis 6.778.700 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions, d'une valeur de 3,75 euro par action, correspondant à une augmentation de capital de K€ 108, assortie d'une prime d'émission nette de 25.141 milliers d'euro. Les frais liés à cette augmentation de capital ont été imputés sur la prime d'émission pour un montant de K€ 171.

Les actions de catégorie C bénéficient de certains droits privilégiés dont le droit à un dividende annuel prioritaire cumulatif prélevé sur le bénéfice distribuable égal à 8% de la valeur des actions C. Les détenteurs d'actions de catégorie C bénéficient de droits supplémentaires, en particulier en ce qui concerne la représentation dans les organes de surveillance et la communication d'informations financières.

Deux catégories de bons de souscription sont attachées aux actions de catégorie C :

- de bons de souscription d'actions donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire 1/5eme d'action de catégorie C, à un prix de € 3,75 par action. Les bons peuvent être exercés dès leur émission et jusqu'au 29 novembre 2008 ;
- des bons de souscription d'action donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire un nombre d'actions de catégorie C qui est déterminé par application d'une formule approuvée par les actionnaires. L'exercice des bons est conditionné par la survénance, dans une période de 5 ans à compter de leur émission, d'opérations sur le capital effectuées sur le fondement d'une valorisation de la Société inférieure à € 3,75 par action.

En mai 2001, l'assemblée des actionnaires a approuvé:

- La conversion du capital social en euro, en augmentant le capital d'un montant de K€ 8 par prélèvement de cette somme sur la prime d'émission, convertissant la valeur nominale de chaque action de FRF 100 à € 16;

- La réduction de la valeur nominale de chaque action de € 16 à € 0,016 en multipliant le nombre d'actions composant le capital par 1000.

### 10.2. Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires existant bénéficient d'un droit préférentiel de souscription d'actions nouvelles de la Société en cas d'augmentation de capital en numéraire. Les actionnaires peuvent, dans certaines circonstances, renoncer à leur droit préférentiel de souscription au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En cas d'offre d'actions par la Société, les droits préférentiels de souscription sont cessibles durant la période de souscription.

### 10.3. Bons de souscription d'actions

En janvier 2002, 1 200 000 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégories C ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

En novembre 2001, la Société a émis 90 000 bons de souscription d'actions afin de les attribuer à des consultants et des membres du Conseil Scientifique, à un prix de € 0,010 par bon. Chaque bon donne le droit de souscrire une action ordinaire au prix de € 3,75 par action, à compter du 31 décembre 2001 et jusqu'au 31 décembre 2006. Par ailleurs, 6 778 700 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégorie C émises en novembre 2001, ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

En décembre 1998, la Société a consenti 140 bons de souscription à certains salariés. Ces bons sont exerçables dans les cinq années qui suivent leur attribution. Chaque bon donne le droit de souscrire à mille actions de catégorie A à un prix d'exercice (équivalent euro) de € 0,457. Ces bons sont exerçables depuis le 1er juin 1999.

En décembre 1998, la Société a attribué 85 bons de souscription aux membres du Conseil Scientifique. Ces bons sont exerçables dans les cinq années qui suivent leur attribution. Chaque bon donne le droit de souscrire à mille actions de catégorie A à un prix d'exercice (équivalent euro) de € 0,457.

Une synthèse des opérations d'émission de bons de souscription d'action est présentée ci-dessous:

	<b>Nombre d'actions correspondant aux bons de souscription d'action attribués<sup>(a)</sup></b>	<b>Prix d'exercice moyen par action <sup>(a)</sup></b>
Solde au 31 décembre 2000	225.000	0,457
Actions attribuées	1.445.740	3,75
Actions exercées	-	
Actions annulées	-	
Solde au 31 décembre 2001	1.670.740	3,31
Actions attribuées	240.000	3,75
Actions exercées	-	
Actions annulées	-	
Solde au 31 décembre 2002	1.910.740	3,37

(a) Après division par mille du nominal

En cas de conversion de la totalité de ces bons, la Société devrait émettre 315.000 actions ordinaires et 1.595.740 actions de catégorie C d'une valeur nominale de € 0,016. L'augmentation de capital social qui en résulterait serait de K€ 31.

### 10.3. Options de souscription d'actions

En novembre 2001, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé la caducité du solde des options de souscription d'actions non attribuées au titre du plan d'options mis en place en février 2000. Les actionnaires ont également approuvé la mise en place d'un nouveau plan d'options de souscription d'actions. Ces options donneront droit à la souscription d'actions dans la limite d'un montant nominal de K€ 16.

Le prix d'exercice des options sera déterminé comme suit :

- Si la Société n'est pas cotée, il sera déterminé par référence à l'actif net réévalué divisé par le nombre d'actions sur la base du dernier bilan approuvé ;
- Si la Société est cotée, le prix d'exercice ne pourra être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties.

En mars, juillet et décembre 2002, la Société a attribué respectivement 308.900, 54.900 et 77.000 options de souscription d'actions à certains salariés. Ces options peuvent être exercées par tiers à compter de la date anniversaire de leur attribution. Chaque option donne le droit de souscrire une action ordinaire à un prix d'exercice de € 3,75 par action.

Une synthèse des attributions des options de souscription d'action est présentée ci-dessous:

	<b>Nombre d'actions correspondant aux options de souscription d'action attribuées<sup>(a)</sup></b>	<b>Prix moyen d'exercice par action (€)</b>
Solde au 31 décembre 2000	579.000	0,96
Attribuées	249.000	4,3
Exercées	-	
Annulées	(12.000)	3,23
Solde au 31 décembre 2001	816.000	1,94
Attribuées	440.800	3,75
Exercées	-	
Annulées	(28.300)	4,06
<b>Solde au 31 décembre 2002</b>	<b>1.228.500</b>	<b>2,54</b>

Selon les plans approuvés par les actionnaires pour les années 1999, 2000 et 2001, la Société a attribué des options de souscription d'action donnant le droit d'acheter 1.000 actions ordinaires pour une option.

Au 31 décembre 2002, la durée moyenne résiduelle de vie des options est de 8,07 années. En cas d'exercice de la totalité des options, la Société devrait émettre 1.228.500 actions ordinaires d'une valeur nominale de € 0,016. Les augmentations de capital et de prime d'émission qui en résulteraient seraient de K€ 20 et de K€ 3.104, respectivement.

Au 31 décembre 2002, des options de souscription d'actions permettant l'achat de 366.000 actions étaient exerçables.

## 11. DETTES FINANCIERES

(en milliers d'euro)	31 décembre	
	2002	2001
Avances remboursables ANVAR (a).....	810	686
Emprunts bancaires.....	823	174
<b>Total .....</b>	<b>1.633</b>	<b>860</b>
Dont part à court terme .....	378	224
<b>Part à long terme.....</b>	<b>1.255</b>	<b>636</b>

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'Anvar, organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent.

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros. Ces dettes portent généralement intérêt à taux fixe. Le taux d'intérêt moyen pondéré fixe (hors avance ANVAR) s'élevait à 5,71% au 31 décembre 2002 contre 6,2% au 31 décembre 2001.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit:

(in thousands of euros)	
2003.....	378
2004.....	540
2005.....	518
2006.....	165
2007.....	32

## 12. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2002, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail étaient proches de leur valeur de marché en raison du fort degré de liquidité de ces postes.

La valeur de marché de la dette à long terme s'élevait à K€ 1.084 et K€ 528 aux 31 décembre 2002 et 2001, respectivement, à comparer à une valeur comptable de K€ 1.255 et K€ 636, respectivement. La valeur de marché de la dette à long terme a été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

### 13. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit:

<b>(en milliers d'euro)</b>	
2003 .....	616
2004 .....	509
2005 .....	375
2006 .....	236
2007 et au delà .....	-
Total des redevances minimales	1.736
A déduire: intérêts	131
Valeur actuelle des redevances nettes minimales	1.605
Dont: part à court terme	544
Part à long terme	1.061

### 14. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

<b>(en milliers d'euro)</b>	<b>31 décembre</b>	
	<b>2002</b>	<b>2001</b>
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	214	178
Primes.....	426	134
Organismes sociaux.....	617	393
Autres dettes de personnel.....	-	116
Dettes fiscales.....	114	243
Intérêts à payer.....	13	-
Autres dettes.....	41	-
<b>Dettes fiscales et sociales.....</b>	<b>1.425</b>	<b>1.063</b>

### 15. AUTRES DETTES A COURT TERME

Les autres dettes à court terme comprennent principalement des produits constatés d'avance d'un montant de K€ 2.884 au 31 décembre 2002 contre K€ 1.400 au 31 décembre 2001.

Les produits constatés d'avance correspondent principalement aux paiements reçus d'Allergan en 2002 et de BMPF en 2001 dans le cadre des contrats de recherche et développement décrits en note 3.

### 16. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique:

**31 décembre 2002**

(en millier d'euro)	<b>France</b>	<b>U.S.A.</b>	<b>Total</b>
Produits de recherche et développement.....	2.940	566	3.506
Perte d'exploitation.....	(7.753)	(2.177)	(9.930)
Total des actifs.....	34.328	2.125	36.453

### 17. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2002 et 2001 s'élève à 57 et 46 personnes respectivement.

Pour les exercices 2002 et 2001, les charges de personnel se sont élevées à K€ 6.135 et K€ 3.854, respectivement.

### 18. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	<b>Exercice</b>	
	<b>2002</b>	<b>2001</b>
Autres intérêts et produits assimilés.....	474	280
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement.....	139	102
Produits financiers.....	613	382
Intérêts et charges assimilées.....	(112)	(74)
Charges financières.....	(112)	(74)
<b>Charges et produits financiers.....</b>	<b>501</b>	<b>308</b>

### 19. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,33% in 2002 et 35,33% in 2001) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'euro)	<b>Exercice</b>	
	<b>2002</b>	<b>2001</b>
Impôt théorique aux taux légal d'imposition.....	3,480	2,415
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	1,717	296
Impact de la non activation des déficits fiscaux et autres différences temporaires.....	(3,550)	(2,414)
Autres différences.....	70	(1)
<b>Impôt effectif .....</b>	<b>1,717</b>	<b>296</b>

L'impôt différé actif et passif de la Société est principalement composé des éléments suivants:

(en milliers d'euro)	<b>Exercice</b>	
	<b>2002</b>	<b>2001</b>
Impôts différés actifs :		
Déficits fiscaux.....	8.242	3.651
Autres différences temporaires.....	252	407
Impôts différés actifs, net.....	8.494	4.058
Provision pour dépréciation.....	(8.494)	(4.058)
<b>Impôts différés nets .....</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

Au 31 décembre 2002, la Société dispose de crédits d'impôt en France d'environ K€ 21.612 dont K€ 1.153 sans limitation de durée.

La Société pourra utiliser ces crédits d'impôt sur déficits ordinaires, soit K€ 20.459, au cours des années 2003 à 2007. Au-delà de 2007, les crédits d'impôt non utilisés seront perdus.

<b>Année d'expiration</b>	<b>31 décembre 2002</b>
2003	603
2004	1.199
2005	2.941
2006	5.084
2007	10.632
Total	20.459

Au 31 décembre 2002, la Société dispose de crédits d'impôts d'environ K€ 2.419 au titre des pertes opérationnelles réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

## **20. REMUNERATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION**

Les rémunérations allouées aux membres des organes d'administration de la Société se sont élevées à K€ 474 au cours de l'exercice 2002.

## **21. ENGAGEMENTS HORS BILAN**

### *Cautions, avals et garanties*

Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde et reçoit certaines garanties dont les plus significatives au 31 décembre 2002 sont les suivantes :

- 42 SICAV ayant une valeur de K€ 79 au 31 décembre 2002, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société sis rue Brunel à Paris;
- Des valeurs mobilières d'une valeur totale de K€131 ont été nanties comme garantie d'emprunts bancaires à moyen terme accordés à la Société en 2002 ;
- La Société s'est portée caution solidaire et indivisible à l'égard de Comdisco Equipment Solutions Europe B.V., Comtech and Beckman Coulter, pour le remboursement de toutes les sommes qui peuvent ou pourront leur être dues par sa filiale ExonHit Therapeutics, Inc., à concurrence d'une somme de K€ 332, KUSD 35 et KUSD 46, respectivement.

### *Engagements de loyers*

Le tableau ci-dessous indique, au 31 décembre 2002, les loyers futurs minimaux pour les contrats de location simples non résiliables:

	<b>31 décembre 2002</b>
2003	561
2004	386
2005	233
2006	209
2007	198
2008 et au delà	630
<b>Total</b>	<b>2.217</b>

## **22. ENGAGEMENTS DE RETRAITE**

La Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France.

La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ. Au 31 décembre 2002, le montant des engagements de la Société liés aux indemnités de départ à la retraite n'était pas significatif.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. A cette date, ils peuvent abonder à ce plan en y consacrant une partie de leur salaire. La Société complète cet abondement. La Société a versé K\$ 20 comme abondement complémentaire au cours de l'exercice 2002.

## **23. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Avec date d'effet le 1er janvier 2003, la Société a conclu un nouvel accord de recherche et développement d'une durée de 18 mois avec la société BioMérieux dans le domaine des diagnostics des cancers du sein. Le programme de recherche défini dans cette collaboration consiste en l'identification de clones DATAS qui seront sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives de la pathologie et de l'efficacité des traitements. BioMérieux mènera et financera les essais cliniques. BioMérieux réalisera des paiements trimestriels pendant la durée du contrat et des paiements liés au franchissement d'étapes clé du programme. La Société accorde à BioMérieux (i) une option exclusive sur les droits d'utilisation de la propriété intellectuelle sur les sélections de clones, sous la forme d'une licence commerciale et (ii) une licence de recherche et développement, libre de toute redevance, de périmètre mondial, sur de tels droits.



## Notes Annexes aux Etats financiers consolidés 2003

### 1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics, S.A. (la «Société») est une société anonyme de droit français constituée en novembre 1997 qui opère dans le secteur des biotechnologies, et plus spécifiquement dans le domaine de la recherche génétique. En analysant les différences qualitatives existant entre les gènes exprimés, la technologie mise en œuvre par la Société permet la caractérisation de nouveaux éléments clé du génome. La Société utilise cette technologie unique afin de développer de nouveaux composés chimiques pouvant être considérés comme prêts au développement clinique. La Société conduit le développement clinique de ses propres produits. Son premier produit Ikomio® est entré en essai clinique de phase II/III en octobre 2002, suivi par l'EHT 0202 qui est entré en essai de clinique de Phase I au mois de décembre 2003. Afin d'atteindre ses objectifs, la Société recherche également des alliances avec des entreprises pharmaceutiques opérant dans des domaines thérapeutiques spécifiques (cancers et maladies neurodégénératives) tels que : identification génétique, toxicologie, thérapeutique, pharmacogénie et diagnostic.

### 2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

#### 2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France et les règles et méthodes relatives aux comptes consolidés (règlement 99-02 du Comité de la Réglementation Comptable).

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

#### 2.2. Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

#### 2.3. Conversion des comptes des filiales étrangères

Les états financiers des filiales étrangères exprimés en devise locale sont convertis en euro de la façon suivante :

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période.

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

#### *2.4. Opérations en devises*

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

#### *2.5. Chiffre d'affaires*

Le chiffre d'affaires issu des contrats de recherche avec des partenaires stratégiques est enregistré conformément aux dispositions prévues au contrat.

Les montants non remboursables reçus à la signature du contrat sont enregistrés en chiffre d'affaires immédiatement dès lors que leur recouvrabilité est assurée, uniquement dans le cas où aucune obligation future ne subsiste à la charge de la Société, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le co-contractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe.

Les montants garantis des paiements d'étape sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat à compter de la date à laquelle ils sont reçus, lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du développement ne peut être démontrée.

Les coûts relatifs aux contrats de recherche sont enregistrés au cours de la période durant laquelle ils sont encourus, indépendamment de la date à laquelle le chiffre d'affaires est enregistré. Les paiements reçus avant que les critères d'avancement ne soient remplis et validés sont inscrits dans un poste de produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en résultat reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

#### *2.6. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant*

Les frais de recherche et développement sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. Le montant comptabilisé au titre de l'exercice 2003 s'élève à k€2 125 contre k€1 717 au titre de l'exercice 2002.

## 2.7. Immobilisations incorporelles

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers de la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement entre trois et cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieur à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable de ces immobilisations incorporelles, en la comparant principalement aux flux futurs de trésorerie escomptés. Si cette évaluation devait mettre en évidence une perte de valeur significative, les immobilisations incorporelles feraient l'objet d'une provision à due concurrence.

## 2.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée de vie probable des biens, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 à 7 ans
Matériel informatique et de bureau	Linéaire	3 à 5 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

## 2.9. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur coût historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

## 2.10. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités sont constituées par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

### *2.11. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite*

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Compte tenu de la jeunesse de la Société et de son personnel, le montant des engagements liés aux indemnités de départ en retraite n'est pas significatif.

### *2.12. Risque de crédit et risque de concentration*

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2003, la Société a généré un chiffre d'affaires de k€3 540 avec Allergan représentant environ 69% du total, de k€665 avec bioMérieux représentant 13% du chiffre d'affaires.

Au cours de l'exercice 2002, la Société a généré un chiffre d'affaires de k€1 730 avec BMPF représentant environ 49% des produits, de k€873 avec Allergan représentant environ 25% des produits et de k€566 avec Idec Pharmaceuticals, soit environ 16% des produits. Au 31 décembre 2002, la Société n'avait aucune créance à recevoir de ces clients.

### *2.13. Impôts différés*

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

### *2.14. Résultat net par action*

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée. En cas de perte, aucun résultat net par action diluée n'est calculé.

### *2.15 Options et bons de souscription d'actions*

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

## **3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

Avec date d'effet le 1<sup>er</sup> janvier 2003, la Société a conclu un nouvel accord de recherche et développement d'une durée de 18 mois avec la société bioMérieux dans le domaine des diagnostics des cancers du sein. Le programme de recherche défini dans cette collaboration consiste en l'identification de clones DATA<sup>SM</sup> qui seront sélectionnés pour leurs

caractéristiques prédictives de la pathologie et de l'efficacité des traitements. bioMérieux mènera et financera les essais cliniques. bioMérieux réalisera des paiements trimestriels pendant la durée du contrat et des paiements liés au franchissement d'étapes clé du programme. La Société accorde à bioMérieux (i) une option exclusive sur les droits d'utilisation de la propriété intellectuelle sur les sélections de clones, sous la forme d'une licence commerciale et (ii) une licence de recherche et développement, libre de toute redevance, de périmètre mondial, sur de tels droits. En 2003, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de k€665.

Suite à la séparation de bioMérieux et de Pierre Fabre, l'accord de recherche et développement conclu en octobre 2001 entre la Société et la société BMPF pour une durée de cinq ans dans le domaine des diagnostics des cancers du sein et du colon a été terminé par anticipation avec comme date d'effet le 31 décembre 2002. Il a donné lieu à une indemnité de rupture de contrat de k€400 et a débouché sur le nouvel accord de recherche et développement avec la société bioMérieux décrit ci-dessus. Ce montant est classé en produits de recherche et développement en 2003.

En décembre 2002, la Société et le groupe pharmaceutique spécialisé Allergan ont signé un accord de collaboration dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et des maladies neurodégénératives dont la SLA. D'une durée initiale de trois ans, cet accord peut être prorogé pour deux années supplémentaires par accord mutuel. Au cours de cette collaboration, la Société utilisera sa technologie DATASTM pour identifier les ARN alternativement épissés, testera les séries de clones ainsi identifiés avec des acides nucléiques et conduira des analyses bioinformatiques sur les résultats obtenus. Les échantillons utilisés par cette collaboration proviendront des banques des deux parties ainsi que de collaborateurs extérieurs. La Société et Allergan conduiront des travaux de validation de cibles et choisiront ensemble quelles sont les cibles les plus prometteuses à faire progresser vers l'étape suivante de chimie. Chaque partie utilisera ses ressources en chimie afin d'identifier les molécules les plus prometteuses sur lesquelles elles pratiqueront des tests pré-cliniques. Allergan et la Société ont l'option de développer et co-commercialiser les fruits de ces recherches. A la signature de ce contrat, Allergan a réalisé un paiement irrévocable. Pendant la durée de cet accord, Allergan réalisera de façon irrévocable des paiements trimestriels afin de financer l'effort de recherche de la Société. L'ensemble de ces paiements sera reconnu sur la durée du contrat. En 2003, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de k€3 540.

En avril 2002, la Société a conclu un accord de recherche d'une durée de 12 mois avec la société Roche Diagnostics dans le domaine du diagnostique pour l'ESB. L'objectif de cette collaboration est l'identification de marqueurs diagnostiques dans le sang bovin. Selon les termes du contrat, RocheDiagnostics (i) procèdera à des paiements trimestriels de recherche et développement, (ii) fournira à la Société certains équipements et (iii) remboursera à la Société certaines dépenses de consommables. A la fin du programme de recherche, Roche Diagnostics aura une option de licence des résultats. En 2003, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de k€75.

En décembre 2001, la Société a conclu un accord de recherche d'une durée de 4 ans avec la société Idec Pharmaceuticals Corporation dans le domaine du cancer de la prostate. Cet accord a été terminé d'un commun accord en mai 2003. En 2003, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de k€349.

#### 4. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'euro)	31 décembre	
	2004	2003
Logiciels, licences et brevets.....	561	545
Moins amortissements cumulés.....	(534)	(422)
<b>Immobilisations incorporelles – nettes .....</b>	<b>27</b>	<b>123</b>

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 112 et K€ 173 pour les exercices clos les 31 décembre 2003 et 2002.

En 2003, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels et des brevets. Aucune cession n'a été enregistrée au cours de l'exercice.

#### 5. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2002	Augmentation	Diminution	Variations de change	31 décembre 2003
Equipements de laboratoire.....	2 932	33		(112)	2 853
Installations et agencements .....	2.623	42		(197)	2 468
Matériel de bureau et informatique .....	837	77	(110)	(42)	762
<b>Total valeur brute.....</b>	<b>6 392</b>	<b>152</b>	<b>(110)</b>	<b>(351)</b>	<b>6 083</b>
Equipements de laboratoire.....	(846)	(482)		10	(1 318)
Installations et agencements .....	(430)	(246)		25	(651)
Matériel de bureau et informatique .....	(424)	(174)	99	12	(487)
<b>Total amortissements ...</b>	<b>(1 700)</b>	<b>(902)</b>	<b>99</b>	<b>47</b>	<b>(2 456)</b>
<b>Total valeur nette.....</b>	<b>4.692</b>				<b>3 627</b>

Pour les exercices clos au 31 décembre 2003 et 2002, les dotations aux amortissements s'élèvent respectivement à k€902 et k€987.

La valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail au 31 décembre 2003 et 31 décembre 2002 s'élève à k€2 341 et k€2 556, respectivement. A ces dates, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent respectivement à K€1 077 et k€801.

#### 6. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent principalement à la créance de crédit d'impôt recherche à hauteur de k€4 816 et k€2 605 aux 31 décembre 2003 et 2002, respectivement.

## 7. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2003, la Société dispose d'une créance vis-à-vis de la société Allergan pour k€826, relative à la première facture trimestrielle pour la deuxième année du contrat.

## 8. AUTRES ACTIFS A COURT TERME

Les autres actifs à court terme comprennent :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2003	2002
Créances de TVA.....	590	203
Crédit d'impôt recherche .....	592	520
Charges constatées d'avance et autres actifs à court terme .....	179	345
<b>Total autres créances à court terme.....</b>	<b>1 361</b>	<b>1 068</b>

## 9. DISPONIBILITES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2003	2002
Disponibilités.....	578	1 307
Valeurs mobilières de placement.....	16 212	25 850
<b>Disponibilités et valeurs mobilières de placement .....</b>	<b>16 790</b>	<b>27 157</b>

Au 31 décembre 2003, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de SICAV de trésoreries et de créances négociables.

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement s'élèvent à k€313 en 2003 contre k€139 en 2002.

Au 31 décembre 2003, la plus value latente sur valeurs mobilières de placement s'élève à k€140 contre k€207 au 31 décembre 2002.

## 10. CAPITAUX PROPRES

### 10.1. Généralités

Au 31 décembre 2003, le capital social est composé de 19 248 020 actions d'une valeur nominale de €0,016, réparties en trois catégories d'actions :

- 3 791 320 actions de catégorie A
- 7 478 000 actions de catégorie B
- 7 978 700 actions de catégorie C

### *Mouvements de capital*

En juillet 2002, la Société a procédé à l'émission de 20 320 actions nouvelles de catégorie A d'une valeur nominale de €0,016 par action, correspondant à une augmentation de capital de k€325 assortie d'une prime d'émission de k€76.

En janvier 2002, par décision de l'assemblée générale mixte du 29 novembre 2001, la Société a procédé à l'émission de 1 200 000 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions d'une valeur nominale de €0,016, émises au prix unitaire de €3,75, correspondant à une augmentation de capital de k€20 assortie d'une prime d'émission de k€4 481.

En novembre 2001, dans le cadre d'un placement privé, la Société a émis 6 778 700 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions, d'une valeur de €3,75 par action, correspondant à une augmentation de capital de k€108, assortie d'une prime d'émission nette de k€25 140. Les frais liés à cette augmentation de capital ont été imputés sur la prime d'émission pour un montant de k€171.

Les actions de catégorie C bénéficient de certains droits privilégiés dont le droit à un dividende annuel prioritaire cumulatif prélevé sur le bénéfice distribuable égal à 8% de la valeur des actions C. Les détenteurs d'actions de catégorie C bénéficient de droits supplémentaires, en particulier en ce qui concerne la représentation dans les organes de surveillance et la communication d'informations financières.

Deux catégories de bons de souscription sont attachées aux actions de catégorie C :

- des bons de souscription d'actions donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire 1/5<sup>ème</sup> d'action de catégorie C, à un prix de €3,75 par action. Les bons peuvent être exercés dès leur émission et jusqu'au 29 novembre 2008;
- des bons de souscription d'action donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire un nombre d'actions de catégorie C qui est déterminé par application d'une formule approuvée par les actionnaires. L'exercice des bons est conditionné par la survenance, dans une période de 5 ans à compter de leur émission, d'opérations sur le capital effectuées sur le fondement d'une valorisation de la Société inférieure à €3,75 par action.

#### *10.2. Droits préférentiels de souscription*

Les actionnaires existant bénéficient d'un droit préférentiel de souscription d'actions nouvelles de la Société en cas d'augmentation de capital en numéraire. Les actionnaires peuvent, dans certaines circonstances, renoncer à leur droit préférentiel de souscription au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En cas d'offre d'actions par la Société, les droits préférentiels de souscription sont cessibles durant la période de souscription.

#### *10.3. Bons de souscription d'actions*

En janvier 2002, 1 200 000 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégories C ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

En novembre 2001, la Société a émis 90 000 bons de souscription d'actions afin de les attribuer à des consultants et des membres du Conseil Scientifique, à un prix de €0,010 par bon. Chaque bon donne le droit de souscrire une action ordinaire au prix de €3,75 par action,



à compter du 31 décembre 2001 et jusqu'au 31 décembre 2006. Par ailleurs, 6 778 700 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégorie C émises en novembre 2001, ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

En décembre 1998, la Société a consenti 140 bons de souscription à certains salariés. Ces bons sont exerçables dans les cinq années qui suivent leur attribution. Chaque bon donne le droit de souscrire à mille actions de catégorie A à un prix d'exercice (équivalent euro) de €0,457. Ces bons sont exerçables depuis le 1er juin 1999. Aucun de ces bons n'ayant été exercé au 31 décembre 2003, ils sont devenus caducs.

En décembre 1998, la Société a attribué 85 bons de souscription aux membres du Conseil Scientifique. Ces bons sont exerçables dans les cinq années qui suivent leur attribution. Chaque bon donne le droit de souscrire à mille actions de catégorie A à un prix d'exercice (équivalent euro) de €0,457. Aucun de ces bons n'ayant été exercé au 31 décembre 2003, ils sont devenus caducs.

Une synthèse des opérations d'émission de bons de souscription d'action est présentée ci-dessous :

	<b>Nombre d'actions correspondant aux bons de souscription d'action attribués(a)</b>	<b>Prix d'exercice moyen par action (a)</b>
Solde au 31 décembre 2001	1 670 740	3,31
Actions attribuées	240 000	3,75
Solde au 31 décembre 2002	1 910 740	3,37
Actions annulées	(225 000)	0,457
Solde au 31 décembre 2003	1 685 740	3,75

(a) Après division par mille du nominal

En cas de conversion de la totalité de ces bons, la Société devrait émettre 90 000 actions ordinaires et 1 595 740 actions de catégorie C d'une valeur nominale de €0,016. L'augmentation de capital social qui en résulterait serait de k€27.

#### *10.4. Options de souscription d'actions*

En novembre 2001, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé la caducité du solde des options de souscription d'actions non attribuées au titre du plan d'options mis en place en février 2000. Les actionnaires ont également approuvé la mise en place d'un nouveau plan d'options de souscription d'actions. Ces options donneront droit à la souscription d'actions dans la limite d'un montant nominal de k€16.

Le prix d'exercice des options sera déterminé comme suit :

- si la Société n'est pas cotée, il sera déterminé par référence à l'actif net réévalué divisé par le nombre d'actions sur la base du dernier bilan approuvé ;
- si la Société est cotée, le prix d'exercice ne pourra être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties.

En mars, juillet et décembre 2002, la Société a attribué respectivement 308 900, 54 900 et 77 000 options de souscription d'actions à certains salariés. Ces options peuvent être exercées

par tiers à compter de la date anniversaire de leur attribution. Chaque option donne le droit de souscrire une action ordinaire à un prix d'exercice de €3,75 par action.

En mars et décembre 2003, la Société a attribué respectivement 201 300 et 13 000 options de souscription d'actions à certains salariés. Ces options peuvent être exercées par tiers à compter de la date anniversaire de leur attribution. Chaque option donne le droit de souscrire une action ordinaire à un prix d'exercice de €3,75 par action.

	<b>Nombre d'actions correspondant aux options de souscription d'action attribuées</b>	<b>Prix moyen d'exercice par action</b>
Solde au 31 décembre 2001	816 000	1,94
Attribuées	440 800	3,75
Exercées	-	
Annulées	(28 600)	4,06
Solde au 31 décembre 2002	1 228 200	2,54
Attribuées	214 300	3,75
Exercées	-	
Annulées	(82 300)	2,35
<b>Solde au 31 décembre 2003</b>	<b>1 360 200</b>	<b>2,74</b>

Selon les plans approuvés par les actionnaires pour les années 1999, 2000 et 2001, la Société a attribué des options de souscription d'action donnant le droit d'acheter 1.000 actions ordinaires pour une option.

Au 31 décembre 2003, la durée moyenne résiduelle de vie des options est de 7,44 années. En cas d'exercice de la totalité des options, la Société devrait émettre 1 360 200 actions ordinaires d'une valeur nominale de €0,016. Les augmentations de capital et de prime d'émission qui en résulteraient seraient de k€22 et de k€3 706, respectivement.

Au 31 décembre 2003, des options de souscription d'actions permettant l'achat de 653 333 actions étaient exerçables.

## 11. DETTES FINANCIERES

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2003	2002
Avances remboursables ANVAR (a)	848	810
Emprunts bancaires	641	823
<b>Total</b>	<b>1 489</b>	<b>1 633</b>
Dont part à court terme	574	378
<b>Part à long terme</b>	<b>915</b>	<b>1 255</b>

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'ANVAR, organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent.

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros. Ces dettes portent généralement intérêt à taux fixe. Le taux d'intérêt moyen pondéré fixe (hors avance ANVAR) s'élevait à 5,53% au 31 décembre 2003 contre 5,71% au 31 décembre 2002.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit :

<b>(en milliers d'euros)</b>	
2004 .....	574
2005 .....	511
2006 .....	323
2007 .....	81
<b>TOTAL</b>	<b>1.489</b>

## 12. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2003, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail étaient proches de leur valeur de marché en raison du fort degré de liquidité de ces postes.

La valeur de marché de la dette à long terme s'élevait à k€828 et k€1 084 aux 31 décembre 2003 et 2002, respectivement, à comparer à une valeur comptable de k€915 et k€1 255, respectivement. La valeur de marché de la dette à long terme a été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

## 13. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

<b>(en milliers d'euros)</b>	
2004 .....	490
2005 .....	372
2006 .....	215
2007 et au delà .....	-
Total des redevances minimales .....	1 077
A déduire : intérêts .....	77
Valeur actuelle des redevances nettes minimales .....	1 000
Dont : part à court terme .....	444
Part à long terme.....	556

## 14. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

<b>(en milliers d'euros)</b>	<b>31 décembre</b>	
	<b>2003</b>	<b>2002</b>
Personnel, rémunération dues et congés payés .....	325	214
Primes .....	513	426
Organismes sociaux .....	399	617
Autres dettes de personnel .....	280	-
Dettes fiscales .....	77	114
Intérêts à payer .....	-	13
Autres dettes .....	48	41
Dettes fiscales et sociales .....	1.642	1.425

## 15. AUTRES DETTES A COURT TERME

Les autres dettes à court terme comprennent principalement des produits constatés d'avance d'un montant de k€1 042 au 31 décembre 2003 contre k€2 884 au 31 décembre 2002.

Les produits constatés d'avance correspondent aux travaux facturés à la clôture de l'exercice devant être réalisé au cours de l'année 2004.

## 16. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2003 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2003		
	France	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement .....	1 190	3 965	5 155
Perte d'exploitation.....	(9 311)	339	(8 972)
Total des actifs.....	26 615	1 554	28 169

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2002 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2002		
	France	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement .....	2 940	566	3 506
Perte d'exploitation.....	(7 753)	(2 177)	(9 930)
Total des actifs.....	34 328	2 125	36 453

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

## 17. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2003 et 2002 s'élève à 73 et 57 personnes respectivement. La Société employait au 31 décembre 2003, 69 personnes dont 13 dans sa filiale américaine ExonHit Therapeutics Inc.

Pour les exercices 2003 et 2002, les charges de personnel se sont élevées à k€6 682 et k€6 135, respectivement.

## 18. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2003	2002
Autres intérêts et produits assimilés .....	471	474
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement .....	313	139
Produits financiers .....	784	613
Intérêts et charges assimilées .....	(272)	(112)
Charges financières .....	(272)	(112)
<b>Charges et produits financiers .....</b>	<b>512</b>	<b>501</b>

## 19. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,33% en 2003 et en 2002) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2003	2002
Impôt théorique aux taux légal d'imposition .....	3 243	3 480
Incidence des crédits d'impôt recherche .....	2 803	1 717
Impact de la non activation des déficits fiscaux et autres différences temporaires .....	(3 325)	(3 550)
Autres différences .....	82	70
<b>Impôt effectif .....</b>	<b>2 803</b>	<b>1 717</b>

L'impôt différé actif et passif de la Société est principalement composé des éléments suivants:

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2003	2002
Impôts différés actifs :		
Déficits fiscaux .....	10 761	8 242
Autres différences temporaires .....	(66)	252
Impôts différés actifs, net .....	10 695	8 494
Provision pour dépréciation .....	(10 695)	(8 494)
<b>Impôts différés nets .....</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

La loi de finances 2004 précise que les déficits restant à reporter à la clôture de l'exercice précédant le premier exercice ouvert à compter du 1er janvier 2004 sont reportables sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2003, la Société dispose de déficits reportables en France d'environ k€29 495 sans limitation de durée. Au 31 décembre 2002, la Société dispose de déficits reportables d'environ k€1 869 au titre des pertes réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

## 20. REMUNERATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION

Les rémunérations allouées aux membres des organes d'administration de la Société se sont élevées à k€572 au cours de l'exercice 2003.

## 21. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

### 21.1. Engagements

La Société a signé un engagement le 17 novembre 2003 avec un groupe d'investisseurs afin d'émettre au 31 janvier 2004 des obligations convertibles en actions à bons de souscription d'action (« OCABSA ») pour un montant de 8,3 millions d'euros. Ces obligations convertibles seront émises à un prix de €3,75 par obligation, porteront un coupon de 20% capitalisé et auront une maturité au 31 juillet 2006. Elles seront converties sous certaines conditions en ABSA de catégorie C.

### 21.2. Cautions, avals et garanties

Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde et reçoit certaines garanties dont les plus significatives au 31 décembre 2003 sont les suivantes :

- 42 SICAV ayant une valeur de k€81 au 31 décembre 2003, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société sis rue Brunel à Paris;
- Des valeurs mobilières d'une valeur totale de k€133 au 31 décembre 2003 ont été nanties comme garantie d'emprunts bancaires à moyen terme accordés à la Société en 2002 ;
- La Société s'est portée caution solidaire et indivisible à l'égard de Comdisco Equipment Solutions Europe B.V., Comtech and Beckman Coulter, pour le remboursement de toutes les sommes qui peuvent ou pourront leur être dues par sa filiale ExonHit Therapeutics, Inc., à concurrence d'une somme de k€332, kUSD 35 et kUSD 46, respectivement.

### Engagements de loyers

Le tableau ci-dessous indique, au 31 décembre 2003, les loyers futurs minimaux pour les contrats de location simples non résiliables :

	31 décembre 2003
2004	380
2005	222
2006	182
2007	164
2008 et au delà	522
<b>Total</b>	<b>1.470</b>

## **22. ENGAGEMENTS DE RETRAITE**

La Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France.

La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ. Au 31 décembre 2003, le montant des engagements de la Société liés aux indemnités de départ à la retraite n'était pas significatif.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser jusqu'à 12% de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2003, ce plafond a été fixé à \$ 12 000. L'abondement de la société est limité à \$ 3 400 par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers pourcents versés par le salarié, puis de 50% pour les deux pourcents suivants. L'abondement net versé au plan par la filiale américaine s'élève à k€24 au cours de l'exercice 2003.

## **23. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Conformément aux engagements pris le 17 novembre 2003, la Société a émis pour 8,3 millions d'euros d'OCABSA le 31 janvier 2004.

## Notes Annexes aux Etats financiers consolidés 2004

### 1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics, S.A. (la « Société ») est une société anonyme de droit français constituée en novembre 1997 qui opère dans le secteur des biotechnologies, et plus spécifiquement dans le domaine de la recherche génétique. En analysant les différences qualitatives existant entre les gènes exprimés, la technologie mise en œuvre par la Société permet la caractérisation de nouveaux éléments clé du génome. La Société utilise cette technologie unique afin de développer de nouveaux composés chimiques pouvant être considérés comme prêts au développement clinique. La Société recherche des alliances avec des entreprises pharmaceutiques opérant dans des domaines thérapeutiques spécifiques (cancers et maladies neurodégénératives) et conduit le développement clinique de ses propres produits tel que l'EHT 0202 qui a terminé deux essais cliniques de Phase I en janvier 2005. La Société propose également aux entreprises et centres de recherche pharmaceutiques des services dans les domaines de la toxicologie et de la mesure de l'expression de variants d'épissage.

### 2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

#### 2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France et les règles et méthodes relatives aux comptes consolidés (règlement 99-02 du Comité de la Réglementation Comptable).

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

#### 2.2. Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

#### 2.3. Conversion des comptes des filiales étrangères

Les états financiers des filiales étrangères exprimés en devise locale sont convertis en euro de la façon suivante :

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

#### 2.4. Opérations en devises

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.



## *2.5. Chiffre d'affaires*

Le chiffre d'affaires issu des contrats de recherche avec des partenaires stratégiques est enregistré conformément aux dispositions prévues au contrat.

Les montants non remboursables reçus à la signature du contrat sont enregistrés en chiffre d'affaires immédiatement dès lors que leur recouvrabilité est assurée, uniquement dans le cas où aucune obligation future ne subsiste à la charge de la Société, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le co-contractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe.

Les montants garantis des paiements d'étape sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat à compter de la date à laquelle ils sont reçus, lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du développement ne peut être démontrée.

Les coûts relatifs aux contrats de recherche sont enregistrés au cours de la période durant laquelle ils sont encourus, indépendamment de la date à laquelle le chiffre d'affaires est enregistré. Les paiements reçus avant que les critères d'avancement ne soient remplis et validés sont inscrits dans un poste de produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en résultat reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

## *2.6. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant*

Les frais de recherche et développement sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. Le montant comptabilisé au titre de l'exercice 2004 s'élève à K€ 378 contre K€ 2.125 au titre de l'exercice 2003.

## *2.7. Immobilisations incorporelles*

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement entre trois et cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieur à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable de ces immobilisations incorporelles, en la comparant principalement aux flux futurs de trésorerie escomptés. Si cette évaluation devait mettre en évidence une perte de valeur significative, les immobilisations incorporelles feraient l'objet d'une provision à due concurrence.

## 2.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée de vie probable des biens, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 à 7 ans
Matériel informatique et de bureau	Linéaire	3 à 5 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

## 2.9. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur coût historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

## 2.10. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités sont constituées par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

## 2.11. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée pour la première fois sur l'exercice 2004 comme un changement de méthode conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC (cf. note 22).

## 2.12. Risque de crédit et risque de concentration

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2004, la Société a généré un chiffre d'affaires de K€ 3.349 avec Allergan représentant environ 83% de son chiffre d'affaires total. La Société a également réalisé du chiffre d'affaires avec les clients suivants :

- Mitsubishi pour K€ 304
- BioMérieux pour K€ 263
- Pierre Fabre pour K€ 115.

Au cours de l'exercice 2003, la Société a généré un chiffre d'affaires de K€ 3.540 avec Allergan représentant environ 69% du total, de K€ 665 avec BioMérieux représentant 13% du chiffre d'affaires.

Au cours de l'exercice 2002, la Société a généré un chiffre d'affaires de K€ 1.730 avec BMPF représentant environ 49% des produits, de K€ 873 avec Allergan représentant environ 25% des produits et de K€ 566 avec Idec Pharmaceuticals, soit environ 16% des produits.

### *2.13. Impôts différés*

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

### *2.14. Résultat net par action*

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée. En cas de perte, aucun résultat net par action diluée n'est calculé. *Options et bons de souscription d'actions*

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

## **3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

Avec date d'effet le 1er janvier 2003, la Société a conclu un nouvel accord de recherche et développement d'une durée de 18 mois avec la société BioMérieux dans le domaine des diagnostics des cancers du sein. Le programme de recherche défini dans cette collaboration consiste en l'identification de clones DATAS qui seront sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives de la pathologie et de l'efficacité des traitements. BioMérieux mènera et financera les essais cliniques. BioMérieux réalisera des paiements trimestriels pendant la durée du contrat et des paiements liés au franchissement d'étapes clé du programme. La Société accorde à BioMérieux (i) une option exclusive sur les droits d'utilisation de la propriété intellectuelle sur les sélections de clones, sous la forme d'une licence commerciale et (ii) une licence de recherche et développement, libre de toute redevance, de périmètre mondial, sur de tels droits. En 2004, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 263.

Suite à la séparation de BioMérieux et de Pierre Fabre, l'accord de recherche et développement conclu en octobre 2001 entre la Société et la société BMPF pour une durée de cinq ans dans le domaine des diagnostics des cancers du sein et du colon a été terminé par anticipation avec comme date d'effet le 31 décembre 2002. Il a donné lieu à une indemnité de rupture de contrat de K€ 400 et a débouché sur le nouvel accord de recherche et développement avec la société BioMérieux décrit ci-dessus. Ce montant est classé en produits de recherche et développement en 2003.

En décembre 2002, la Société et le groupe pharmaceutique spécialisé Allergan ont signé un accord de collaboration dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et des maladies neuro-dégénératives dont la SLA. D'une durée initiale de trois ans, cet accord peut être prorogé pour deux années supplémentaires par accord mutuel. Au cours de cette collaboration, la Société utilisera sa technologie DATAS pour identifier les ARN alternativement épissés, testera les séries de clones ainsi

identifiés avec des acides nucléiques et conduira des analyses bioinformatiques sur les résultats obtenus. Les échantillons utilisés par cette collaboration proviendront des banques des deux parties ainsi que de collaborateurs extérieurs. La Société et Allergan conduiront des travaux de validation de cibles et choisiront ensemble quelles sont les cibles les plus prometteuses à faire progresser vers l'étape suivante de chimie. Chaque partie utilisera ses ressources en chimie afin d'identifier les molécules les plus prometteuses sur lesquelles elles pratiqueront des tests pré-cliniques. Allergan et la Société ont l'option de développer et co-commercialiser les fruits de ces recherches. A la signature de ce contrat, Allergan a réalisé un paiement irrévocable. Pendant la durée de cet accord, Allergan réalisera de façon irrévocable des paiements trimestriels afin de financer l'effort de recherche de la Société. Les paiements d'Allergan dans le cadre de ce contrat sont réalisés en dollar US. L'ensemble de ces paiements sera reconnu sur la durée du contrat. En 2004, le chiffre d'affaires reconnu sur ce contrat a été de K€ 3.349.

#### 4. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'euro)	31 décembre	
	2004	2003
Logiciels, licences et brevets.....	582	561
Moins amortissements cumulés.....	(552)	(534)
<b>Immobilisations incorporelles – nettes .....</b>	<b>30</b>	<b>27</b>

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 18 et K€ 112 pour les exercices clos les 31 décembre 2004 et 2003.

En 2004, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels et des brevets. Aucune cession n'a été enregistrée au cours de l'exercice.

#### 5. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit :

(en milliers d'euro)	31 décembre 2003	Augmentation	Diminution	Variations de change	31 décembre 2004
Equipements de laboratoire.....	2.853	38		(40)	2.851
Installations et agencements.....	2.468	11		(70)	2.409
Matériel de bureau et informatique.....	762	5	(2)	(19)	746
<b>Total valeur brute</b>	<b>6.083</b>	<b>54</b>	<b>(2)</b>	<b>(129)</b>	<b>6.006</b>
Equipements de laboratoire.....	(1.318)	(486)		18	(1.786)
Installations et agencements.....	(651)	(230)		24	(857)
Matériel de bureau et informatique.....	(487)	(154)	1	15	(625)
<b>Total amortissements</b>	<b>(2.456)</b>	<b>(870)</b>	<b>1</b>	<b>57</b>	<b>(3.268)</b>
<b>Total valeur nette</b>	<b>3.627</b>				<b>2.738</b>

Pour les exercices clos au 31 décembre 2004 et 2003, les dotations aux amortissements s'élèvent respectivement à K€ 870 et K€ 902.

La valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail au 31 décembre 2004 s'élève à K€ 2.292. La société n'a pas acquis sur l'exercice 2004 de nouveaux biens financés à l'aide de contrat de crédit-bail. Au 31 décembre 2004, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à K€ 1.428 contre K€ 1.077 au 31 décembre 2003.

## 6. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent principalement à la créance de crédit d'impôt recherche à hauteur de K€ 4.591 et K€ 4.816 aux 31 décembre 2004 et 2003, respectivement.

## 7. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2004, la société dispose d'une créance vis-à-vis de la société Allergan pour K€ 10.

## 8. AUTRES ACTIFS A COURT TERME

Les autres actifs à court terme comprennent :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2004	2003
Créances de TVA.....	664	590
Crédit d'impôt recherche.....	603	592
Charges constatées d'avance et autres actifs à court terme.....	267	179
<b>Total autres créances à court terme.....</b>	<b>1.534</b>	<b>1.361</b>

## 9. DISPONIBILITES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2004	2003
Disponibilités.....	4.292	578
Valeurs mobilières de placement.....	12.283	16.212
<b>Disponibilités et valeurs mobilières de placement.....</b>	<b>16.575</b>	<b>16.790</b>

Au 31 décembre 2004, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de SICAV de trésoreries et de créances négociables.

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement s'élèvent à K€ 256 en 2004 contre K€ 313 en 2003.

Au 31 décembre 2004, la plus value latente sur valeurs mobilières de placement s'élève à K€ 197 contre K€ 140 au 31 décembre 2003.

## 10. CAPITAUX PROPRES

### 10.1. Généralités

Au 31 décembre 2004, le capital social est composé de 19.248.020 actions d'une valeur nominale de € 0,016, réparties en trois catégories d'actions :

- 3 791 320 actions de catégorie A
- 7 478 000 actions de catégorie B
- 7 978 700 actions de catégorie C

#### *Mouvements de capital*

En juillet 2002, la société a procédé à l'émission de 20.320 actions nouvelles de catégorie A d'une valeur nominale de € 0,016 par action, correspondant à une augmentation de capital de € 325 assortie d'une prime d'émission de K€ 76.

En janvier 2002, par décision de l'Assemblée générale mixte du 29 novembre 2001, la Société a procédé à l'émission de 1.200.000 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions d'une valeur nominale de € 0,016, émises au prix unitaire de € 3,75, correspondant à une augmentation de capital de K€ 20 assortie d'une prime d'émission de K€ 4.481.

En novembre 2001, dans le cadre d'un placement privé, la Société a émis 6.778.700 actions de catégorie C à bons de souscription d'actions, d'une valeur de 3,75 euro par action, correspondant à une augmentation de capital de K€ 108, assortie d'une prime d'émission nette de K€ 25.140. Les frais liés à cette augmentation de capital ont été imputés sur la prime d'émission pour un montant de K€ 171.

Les actions de catégorie C bénéficient de certains droits privilégiés dont le droit à un dividende annuel prioritaire cumulatif prélevé sur le bénéfice distribuable égal à 8% de la valeur des actions C. Les détenteurs d'actions de catégorie C bénéficient de droits supplémentaires, en particulier en ce qui concerne la représentation dans les organes de surveillance et la communication d'informations financières.

Deux catégories de bons de souscription sont attachées aux actions de catégorie C :

- des bons de souscription d'actions donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire 1/5eme d'action de catégorie C, à un prix de € 3,75 par action. Les bons peuvent être exercés dès leur émission et jusqu'au 29 novembre 2008 ;
- des bons de souscription d'action donnant à leur bénéficiaire le droit de souscrire à la valeur nominale un nombre d'actions de catégorie C qui est déterminé par application d'une formule approuvée par les actionnaires. L'exercice des bons est conditionné par la survenance, jusqu'au 29 mai 2007, d'opérations sur le capital effectuées sur le fondement d'une valorisation de la Société inférieure à € 3,75 par action.

### 10.2. Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires existant bénéficient d'un droit préférentiel de souscription d'actions nouvelles de la Société en cas d'augmentation de capital en numéraire. Les actionnaires peuvent, dans certaines circonstances, renoncer à leur droit préférentiel de souscription au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En cas d'offre d'actions par la Société, les droits préférentiels de souscription sont cessibles durant la période de souscription.

### 10.3. Bons de souscription d'actions

En janvier 2002, 1.200.000 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégories C ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

En novembre 2001, 6.778.700 bons de souscription d'actions attachés aux actions de catégorie C émises en novembre 2001, ont été accordés à certains investisseurs (voir note 10.1).

Une synthèse des opérations d'émission de bons de souscription d'action est présentée dans le tableau suivant :

	<b>Nombre d'actions correspondant aux bons de souscription d'action attribués<sup>(a)</sup></b>	<b>Prix d'exercice moyen par action <sup>(a)</sup></b>
Solde au 31 décembre 2001	1.670.740	3,31
Actions attribuées	240.000	3,75
Solde au 31 décembre 2002	1.910.740	3,37
Actions annulées	(225.000)	0,457
Solde au 31 décembre 2003	1.685.740	3,75
Actions annulées	(90.000)	3,75
Solde au 31 décembre 2004	1.595.740	3,75

(a) Après division par mille du nominal

En cas de conversion de la totalité de ces bons, la Société devrait émettre 1.595.740 actions de catégorie C d'une valeur nominale de € 0,016. L'augmentation de capital social qui en résulterait serait de K€ 26.

### 10.4. Options de souscription d'actions

En novembre 2001, l'assemblée générale des actionnaires a approuvé la caducité du solde des options de souscription d'actions non attribuées au titre du plan d'options mis en place en février 2000. Les actionnaires ont également approuvé la mise en place d'un nouveau plan d'options de souscription d'actions. Ces options donneront droit à la souscription d'actions dans la limite d'un montant nominal de K€ 16.

Le prix d'exercice des options sera déterminé comme suit :

- Si la Société n'est pas cotée, il sera déterminé par référence à l'actif net réévalué divisé par le nombre d'actions sur la base du dernier bilan approuvé ;
- Si la Société est cotée, le prix d'exercice ne pourra être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties.

En mars et décembre 2003, la Société a attribué respectivement 201.300 et 13.000 options de souscription d'actions à certains salariés. Chaque option donne le droit de souscrire une action ordinaire à un prix d'exercice de € 3,75 par action. Ces options peuvent être exercées par tiers à compter de la date anniversaire de leur attribution. Cependant, ce droit d'exercice est limité pour les bénéficiaires domiciliés fiscalement en France, qui ne peuvent exercer ces options pendant la période d'indisponibilité fiscale.

En mars 2004, la Société a attribué 252.392 options de souscription d'actions à certains salariés. Chaque option donne le droit de souscrire une action ordinaire à un prix d'exercice de € 3,75 par action. Ces options peuvent être exercées par tiers à compter de la date anniversaire de leur

attribution. Cependant, ce droit d'exercice est limité pour les bénéficiaires domiciliés fiscalement en France, qui ne peuvent exercer ces options pendant la période d'indisponibilité fiscale.

Une synthèse des attributions des options de souscription d'action est présentée dans le tableau suivant:

	<b>Nombre d'actions correspondant aux options de souscription d'action attribuées</b>	<b>Prix moyen d'exercice par action (€)</b>
Solde au 31 décembre 2001	816.000	1,94
Attribuées	440.800	3,75
Exercées	-	
Annulées	(28.600)	4,06
Solde au 31 décembre 2002	1.228.200	2,54
Attribuées	214.300	3,75
Exercées	-	
Annulées	(82.600)	2,36
Solde au 31 décembre 2003	1.359.900	2,74
Attribuées	252.392	3,75
Exercées	-	
Annulées	(52.867)	3,35
<b>Solde au 31 décembre 2004</b>	<b>1.559.425</b>	<b>2,89</b>

Selon les plans approuvés par les actionnaires pour les années 1999, 2000 et 2001, la Société a attribué des options de souscription d'action donnant le droit d'acheter 1.000 actions ordinaires pour une option.

Au 31 décembre 2004, la durée moyenne résiduelle de vie des options est de 5,27 années. En cas d'exercice de la totalité des options, la Société devrait émettre 1.559.425 actions ordinaires d'une valeur nominale de € 0,016. Les augmentations de capital et de prime d'émission qui en résulteraient de l'exercice de la totalité de ces options seraient de K€ 25 et de K€ 4.482, respectivement.

Au 31 décembre 2004, des options de souscription d'actions permettant l'achat de 795.367 actions étaient exerçables.

## 11. DETTES FINANCIERES

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2004	2003
Avances remboursables ANVAR (a).....	848	848
Emprunts bancaires (b) .....	387	641
Emprunt obligataire (c).....	9.715	0
<b>Total .....</b>	<b>10.950</b>	<b>1.489</b>
Dont part à court terme .....	7.653	574
<b>Part à long terme.....</b>	<b>3.297</b>	<b>915</b>



L'intégralité des dettes financières est libellée en euros.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit :

(en milliers d'euros)	
2005.....	7.653
2006.....	3.215
2007.....	82
TOTAL	10.950

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'Anvar, organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. En décembre 2002, la Société a demandé à l'ANVAR de constater l'échec commercial du premier projet financé. En juin 2004, la Société a également demandé à l'ANVAR de se prononcer sur la réorientation du deuxième projet financé. Au 31 décembre 2004, la Société est toujours en attente d'une réponse de l'ANVAR sur ces deux demandes.

(b) Les emprunts bancaires portent intérêt à taux fixe et ont une date de maturité comprise entre septembre 2006 et avril 2007. Le taux d'intérêt moyen pondéré des emprunts bancaires s'élève à 5,31 % au 31 décembre 2004.

(c) Le 1<sup>er</sup> février 2004, la Société a émis un emprunt obligataire d'un montant de K€ 8.274 représenté par 2.206.430 obligations de € 3,75 de valeur nominale, convertibles en actions de catégorie C, série C3, assorties chacune de deux bons de souscription d'actions E3 et F3. Ces bons de souscription ont les mêmes caractéristiques que les bons de souscription attribués en novembre 2001 et décrits plus haut au paragraphe 10.1-

Le 14 décembre 2004, certains termes de cet emprunt ont été modifiés. Conformément aux résolutions adoptées lors des assemblées des obligataires et actionnaires du 14 décembre 2004, le taux d'intérêt de ces obligations a été ramené de 20% à 6% et la Société peut proposer le remboursement anticipé de ces obligations jusqu'au 31 décembre 2004.

Les principales caractéristiques de ces obligations sont les suivantes :

- Les intérêts sont capitalisés et payables en une seule fois à la date de remboursement de ces obligations.
- Les obligataires ont le droit de convertir la valeur nominale des obligations et les intérêts capitalisés à tout moment pendant la durée de l'emprunt. Le prix de conversion (Pc) est variable et est déterminé au moment de la conversion en fonction de la survenance de certains événements (réalisation d'une augmentation de capital, ou, fusion ou acquisition de la Société). Le prix unitaire de conversion sera égal à (i) P, si le prix par action lors de cet événement est inférieur à € 3,75 par action C série C3 et, (ii) € 3,75, si P est supérieur ou égal à € 3,75 par action C série C3. A maturité, Pc sera égal à € 3,75 par action C série C3, et € 1 par action C série C3, si la société n'atteint pas ses objectifs de chiffre d'affaires.
- Si à maturité, le 31 juillet 2006, la situation financière de la Société ne lui permet pas de continuer ses opérations et de faire face aux demandes de remboursement de ces obligations en numéraire, le remboursement des obligations se fera en actions C série C3 selon la formule décrite ci-dessus.

## 12. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2004, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail étaient proches de leur valeur de marché en raison du fort degré de liquidité de ces postes.

La valeur de marché de la dette financière à long terme (hors emprunt obligataire convertible) s'élevait à K€ 370 et K€ 828 aux 31 décembre 2004 et 2003, respectivement, à comparer à une valeur comptable de K€ 404 et K€ 915, respectivement. La valeur de marché de la dette à long terme a été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

## 13. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre de chaque année s'analysent comme suit :

<b>(en milliers d'euro)</b>	
2005 .....	381
2006 .....	254
2007 et au delà .....	0
Total des redevances minimales	635
<i>A déduire: intérêts</i>	33
Valeur actuelle des redevances nettes minimales	602
Dont : Part à court terme	360
Part à long terme	242

## 14. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

<b>(en milliers d'euro)</b>	<b>31 décembre</b>	
	<b>2004</b>	<b>2003</b>
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	304	325
Primes.....	498	513
Organismes sociaux.....	296	399
Autres dettes de personnel.....	0	280
Dettes fiscales.....	71	77
Autres dettes.....	0	48
<b>Dettes fiscales et sociales.....</b>	<b>1.169</b>	<b>1.642</b>

## 15. AUTRES DETTES A COURT TERME

Les autres dettes à court terme comprennent principalement des produits constatés d'avance d'un montant de K€ 770 au 31 décembre 2004 contre K€ 1.042 au 31 décembre 2003.

Les produits constatés d'avance correspondent aux travaux facturés à la clôture de l'exercice devant être réalisé au cours de l'année 2005.

## 16. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2004 :

(en milliers d'euro)	31 décembre 2004			
	France	Japon	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	375	307	3.349	4.031
Perte d'exploitation.....	(10.112)		(35)	(10.147)
Total des actifs.....	24.527		1.403	25.930

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2003 :

(en millier d'euro)	31 décembre 2003		
	France	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	1.190	3.965	5.155
Perte d'exploitation.....	(9.311)	339	(8.972)
Total des actifs.....	26.615	1.554	28.169

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

## 17. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2004 et 2003 s'élève à 60 et 73 personnes respectivement. La Société employait au 31 décembre 2004, 66 personnes dont 12 dans sa filiale américaine ExxonHit Therapeutics Inc.

Pour les exercices 2004 et 2003, les charges de personnel se sont élevées à K€ 4.771 et K€ 6.682, respectivement.

## 18. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2004	2003
Autres intérêts et produits assimilés.....	93	471
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement.....	256	313
Produits financiers.....	349	784
Intérêts et charges assimilées (a).....	(1.524)	(272)
Charges financières.....	(1.524)	(272)
<b>Charges et produits financiers.....</b>	<b>(1.175)</b>	<b>512</b>

(a) le montant des intérêts comptabilisés au titre de l'emprunt obligataire convertible s'est élevé à K€ 1.440 sur l'exercice 2004.

## 19. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,33% en 2004 et en 2003) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'euro)	Exercice	
	2004	2003
Produit/(charge) d'impôt théorique au taux légal d'imposition.....	4.068	3.243
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	378	2.803
Impact de la non activation des déficits fiscaux reportables et autres différences temporaires.....	(4.170)	(3.325)
Différences permanentes.....	102	82
<b>Produit/(charge) d'impôt effectif.....</b>	<b>378</b>	<b>2.803</b>

L'impôt différé actif et passif de la Société est principalement composé des éléments suivants:

(en milliers d'euro)	Exercice	
	2004	2003
Impôts différés actifs :		
Déficits fiscaux reportables.....	14.628	10.761
Autres différences temporaires.....	135	(66)
Impôts différés actifs, net.....	14.763	10.695
Provision pour dépréciation.....	(14.763)	(10.695)
<b>Impôts différés nets .....</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

La loi de finance 2004 précise que les déficits restant à reporter à la clôture de l'exercice précédant le premier exercice ouvert à compter du 1er janvier 2004 sont reportables sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2004, la Société dispose de déficits reportables en France d'environ K€ 40.877 sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2004, la Société dispose de déficits reportables d'environ K€ 1.750 au titre des pertes réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

## 20. REMUNERATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION

Les rémunérations allouées aux membres des organes d'administration de la Société se sont élevées à K€ 580 au cours de l'exercice 2004.

## 21. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux de la Société au 31 décembre 2004 est présentée dans les tableaux suivants :

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Dettes à long terme (a)	10.950	7.653	3.297	-
Obligations en matière de location-financement (b)	602	360	242	-
Contrats de location simple (c)	1.916	584	1.166	166
Obligations d'achat irrévocables	-	-	-	-
Autres obligations à long terme	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>13.468</b>	<b>8.597</b>	<b>4.705</b>	<b>166</b>

Autres engagements commerciaux (en milliers d'euros)	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Lignes de crédit	-	-	-	-
Lettres de crédit	-	-	-	-
Garanties (d)	550	366	184	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>550</b>	<b>366</b>	<b>184</b>	<b>-</b>

(a) Cf.. note 11.

(b) Il s'agit des redevances futures à payer au titre des contrats de crédit-bail. Cf. note 13.

(c) Il s'agit des obligations de la société en matière de location de longue durée de véhicules et de location immobilière. Les deux baux commerciaux contractés par la Société sont renouvelés sur l'exercice 2004 pour une durée de trois ans.

(d) Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde certaines garanties dont les plus significatives au 31 décembre 2004 sont les suivantes :

- 42 SICAV ayant une valeur de K€ 82 au 31 décembre 2004, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société sis rue Brunel à Paris;
- Des valeurs mobilières d'une valeur totale de K€ 102 au 31 décembre 2004 ont été nanties comme garantie d'emprunts bancaires à moyen terme accordés à la Société en 2002 ;
- La Société s'est portée caution solidaire et indivisible à l'égard de Comdisco Equipment Solutions Europe B.V. and Beckman Coulter, pour le remboursement de toutes les sommes qui peuvent ou pourront leur être dues par sa filiale ExonHit Therapeutics, Inc., à concurrence d'une somme de K€ 332 et KUSD 46, respectivement.

## 22. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES ET ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les mouvements ayant affecté la provision pour risques et charges sont résumés dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	Solde au 1 <sup>er</sup> janvier 2004	Dotations de l'exercice 2004	Reprise de l'exercice 2004 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Changement de méthode	Solde au 31 décembre 2004
Provision pour retraite (a)	-	29	-	-	84	113
Provision pour litiges sociaux (b)	-	167	-	-	-	167
<b>Total des provisions</b>	-	<b>196</b>	-	-	<b>84</b>	<b>280</b>

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation		196				196
-------------------------	--	-----	--	--	--	-----

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, la Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France.

La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ.

Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite.

Une évaluation actuarielle des engagements de la société française a été effectuée pour la première fois au 1er janvier 2004. Le calcul intègre les hypothèses de probabilité de maintien de personnel dans le groupe, d'évolutions salariales (entre 2 et 4% pour le personnel cadre et entre 3 et 5% pour le personnel non cadre) ainsi qu'une hypothèse de départ à la retraite à l'initiative des salariés à 61 ans pour le personnel non cadre et à 65 ans pour le personnel cadre. Le taux d'actualisation retenu est de 4,5%. Les engagements relatifs au personnel français ont été calculés au 1er janvier 2004 et au 31 décembre 2004 en prenant en considération les dispositions de la loi sur les retraites du 21 août 2003 et ont été provisionnés pour la première fois dans les comptes de l'exercice 2004. Conformément à la recommandation n°2003-R01 du CNC, la comptabilisation de la provision pour indemnités de départ à la retraite dans les comptes de l'exercice 2004 a été traitée comme un changement de méthode et la provision a été imputée sur les capitaux propres pour la partie correspondant au montant de la provision calculée au 1er janvier 2004 (soit 84 K€) et en charge pour 29 K€ sur l'exercice 2004 pour la partie imputable à cette période.

(b) La Société avait au 31 décembre 2004 des litiges prud'homaux avec deux de ses anciens employés. Devant l'incertitude de l'issue de ces litiges, la Société a décidé de provisionner les montants généralement versés dans le cas d'une condamnation de la Société.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser

jusqu'à 12 % de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2004, ce plafond a été fixé à 13 KUSD. L'abondement de la société est limité à 3,4 KUSD par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers % versés par le salarié, puis de 50% pour les deux % suivants. L'abondement net versé au plan par la filiale américaine s'élève à K€ 26 au cours de l'exercice 2004.

### **23. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Conformément aux résolutions votées lors des Assemblées Générales des Actionnaires et des Obligataires du 14 décembre 2005, la Société a proposé le remboursement anticipé aux détenteurs d'OCABSA qui devaient faire connaître leur décision avant le 15 janvier 2005. La Société a procédé le 26 janvier 2005 à un paiement pour un montant total de € 6.832.554,24 au titre du remboursement du principal et du paiement des intérêts échus aux détenteurs d'OCABSA ayant opté pour ce remboursement anticipé. Suite à ce remboursement, il reste 653.335 OCABSA.

Le 25 janvier 2005, la Société et Agilent Technologies, Inc ont signé une série de contrats afin d'offrir un service de biopuces épissage, puces qui seront fabriquées par Agilent. Exonhit Therapeutics Inc, devient un centre de service agréé par Agilent.

Le 14 mars 2005, la Société et Allergan ont amendé leur contrat de collaboration signé en décembre 2002 (voir note 3). Les deux sociétés ont décidé par cet amendement de préciser certaines clauses du contrat initial et de proroger dès cette date la collaboration jusqu'en décembre 2007. A la signature de cet amendement, Allergan a réalisé un paiement irrévocable qui sera reconnu sur la durée résiduelle du contrat.

5.3.1.3.2 Rapports des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2002, 2003 et 2004

**EXONHIT THERAPEUTICS, S.A.**  
**Exercice clos le 31 décembre 2002**

**Rapport du commissaire aux comptes**  
**Comptes consolidés**

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la Société EXONHIT THERAPEUTICS S.A., relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2002, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à 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 consolidés sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Par ailleurs, nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris, le 1er avril 2003

Le Commissaire aux Comptes

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jegourel



**Exonhit Therapeutics, S.A.**  
**Exercice clos le 31 décembre 2003**

**Rapport du commissaire aux comptes**  
**sur les comptes consolidés**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société Exonhit Therapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2003, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

**I. Opinion sur les comptes consolidés**

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 consolidés 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 consolidés sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

**II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, introduites par la loi de sécurité financière du 1er août 2003 et applicables pour la première fois à cet exercice, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé, pour émettre l'opinion ci-dessus sur les comptes consolidés pris dans leur ensemble, et qui ont porté 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.

### **III. Vérification spécifique**

Par ailleurs, nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Le 7 mai 2004

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jégourel

### **EXONHIT THERAPEUTICS, S.A. Exercice clos le 31 décembre 2004**

#### **Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes consolidés**

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société EXONHIT THERAPEUTICS relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2004, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### **I. Opinion sur les comptes consolidés**

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 consolidés 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 consolidés sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les entreprises comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le point suivant exposé dans la note 2.11 de l'annexe concernant les provisions pour risques et charges et engagements de retraite :

- une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée pour la première fois sur l'exercice 2004 comme un changement de méthode conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC.

## **II. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, ainsi que sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion sans réserve, exprimée dans la première partie de ce rapport.

## **III. Vérification spécifique**

Par ailleurs, nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 2 mai 2005

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Alain Wernert

Jean-Yves Jégourel

### **5.3.2 Rapports spéciaux des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour les exercices clos les 31 décembre 2002, 2003 et 2004**

#### **EXONHIT THERAPEUTICS, S.A.**

Exercice clos le 31 décembre 2002.

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. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés de la convention qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de cette convention en vue de son 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.

#### **Avec Monsieur Gilles Brisson, membre du Conseil de Surveillance**

##### ***Nature et objet***

Le 14 mars 2002, le conseil de surveillance a approuvé la signature d'un contrat de consultant avec Monsieur Brisson. Cet accord prévoit que les honoraires versés à Monsieur Brisson s'élèveront à 2.300 euros par jour de consultation.

##### ***Modalités***

Le montant total des honoraires versés à Monsieur Brisson au titre de cette convention s'est élevé à 1.150 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2002.

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

## **Avec BioMérieux Pierre Fabre**

***Membre du Conseil de surveillance intéressé : Monsieur Jean-Luc Bélingard***

### ***Nature et objet***

Le Conseil de surveillance de votre société a autorisé le 13 septembre 2001 la signature d'un contrat de collaboration avec la société BioMérieux Pierre Fabre dans le domaine du diagnostic et de la pharmacogénomique des cancers. Monsieur Jean-Luc Bélingard était, à la date de signature du contrat, membre du Directoire et Directeur Général de BioMérieux Pierre Fabre. BioMérieux Pierre Fabre a effectué un paiement non remboursable à la signature de la collaboration, qui est reconnu sur la durée de vie du contrat. BMPF effectuera (i) pendant les deux premières années à chaque début de trimestre un paiement correspondant aux jours-hommes dédiés à la collaboration, dans la limite de 14 hommes-mois, (ii) des paiements correspondant à l'atteinte de jalons et (iii) des paiements lors de la livraison par la Société des sélections de clones. Ce contrat a été achevé par anticipation en date du 31 décembre 2002.

### ***Modalités***

Le chiffre d'affaires comptabilisé au titre de cette collaboration s'est élevé à 1.730 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2002.

## **Avec les sociétés Comdisco, Comtech et Beckman Coulter**

***Membre du Directoire intéressé : Monsieur Bruno Tocqué***

### ***Nature et objet***

Le Conseil de surveillance a autorisé le Directoire à consentir des cautions solidaires au nom de la société pour les engagements de sa filiale, ExonHit Therapeutics, Inc. auprès de Comdisco, Comtech et Beckman Coulter en vue de garantir les engagements pris par ExonHit Therapeutics, Inc. dans le cadre de contrats de crédit-bail.

### ***Modalités***

Le montant total des garanties accordées à Comdisco, Comdech et Beckman Coulter s'élève à respectivement 332 034 euros, 35 000 dollars américains et 46 267 dollars américains.

## **Avec Monsieur Belingard, membre du Conseil de Surveillance**

### ***Nature et objet***

Le 17 septembre 1999, la société a conclu un accord de consultation avec Monsieur Belingard, pour une durée de cinq ans, à compter du 1er avril 1999. Cet accord prévoit que les honoraires versés à Monsieur Belingard s'élèveront à 10 000 FRF TTC par jour de consultation et que celui-ci pourra prendre une participation dans le capital social de la société au moyen d'émission d'actions ou de bons de souscription qui lui seraient réservés.

### ***Modalités***

Le montant total des honoraires versés à Monsieur Belinguard au titre de cette convention s'est élevé à 1.150 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2002.

### **Avec ExonHit Therapeutics, Inc.**

#### ***Membre du Directoire intéressé : Monsieur Bruno Tocqué***

#### ***Nature et objet***

Le 8 décembre 2000, la société a consenti à sa filiale, Exonhit Therapeutics, Inc. une avance en compte courant. Cette avance est rémunérée au taux annuel de 6% et est remboursable à tout moment, notamment par voie d'incorporation au capital de la filiale américaine.

### ***Modalités***

Le montant total des intérêts reçus au titre de l'avance en compte courant s'est élevé à 182 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2002.

### **Avec les membres du Conseil de Surveillance**

#### ***Nature et objet***

Le Conseil de surveillance de votre société a autorisé le 11 septembre 2000 la souscription pour le compte de ses dirigeants d'une police d'assurance « BusinessGuard » ayant pour objet de rembourser aux dirigeants et à la société les sinistres résultant de réclamations de tiers fondées sur une faute professionnelle des dirigeants.

### ***Modalités***

Le montant de la prime versée au cours de l'exercice s'est élevée à 6.289 euros pour la période courant du 25 septembre 2002 au 04 septembre 2003, pour un montant garanti s'élevant à 1.600.000 euros.

### **Avec Bruno Tocqué, Président du Directoire, Fabien Schweighoffer, membre du Directoire et Laurent Bracco, membre du Directoire**

#### ***Nature et objet***

Le Conseil d'administration de votre société a autorisé le 27 juillet 1999 la signature d'avenants aux contrats de travail de MM. Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco.

### ***Modalités***

Ces avenants ont pour objet la fixation d'une indemnité contractuelle de départ correspondant à douze mois de salaire brut, étant précisé que l'indemnité est calculée sur la base de la moyenne des douze mois précédant la rupture du contrat de travail.

## **Avec Bruno Tocqué, Président du Directoire**

### ***Nature et objet***

Le Conseil d'administration de votre société a autorisé le 22 novembre 1999 la signature d'un avenant au contrat de travail de M. Bruno Tocqué.

### ***Modalités***

Cet avenant précise les modalités selon lesquelles M. Bruno Tocqué rend habituellement compte au Directoire (antérieurement conseil d'administration) de votre société de l'avancement de ses fonctions techniques de Directeur de la Recherche et du Développement.

Le 1<sup>er</sup> avril 2003

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jégourel

## **EXONHIT THERAPEUTICS, S.A.**

Exercice clos le 31 décembre 2003.

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. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés de la convention qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient selon les termes de l'article 117 du décret du 23 mars 1967, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de cette convention en vue de son 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.

#### **Avec certains actionnaires de votre société**

Oxford Bioscience II LP, au titre de 266.667 OCABSA

Sofinnova Capital II, au titre de 40.000 OCABSA

Banexi Ventures Partners, au titre de 346.668 OCABSA

Bruno Tocqué, au titre de 2.667 OCABSA

#### ***Nature et objet***

Émission le 17 octobre 2003 d'un emprunt obligataire d'un montant de EUR 2.460.007,50 divisé en 656.002 obligations de EUR 3,75 de nominal chacune convertibles à tout moment, au gré des porteurs, en actions de catégorie C série C3 assorties chacune d'un bon de souscription E3 et d'un bon de souscription F3 détachables (les "OCABSA"). L'emprunt obligataire a été réalisé définitivement le 30 janvier 2004 par le dépôt des fonds par les souscripteurs d'OCABSA.

#### ***Modalités***

Les modalités principales de l'émission sont les suivantes :

- Le contrat d'émission prévoit que l'obligataire aura la faculté de souscrire un nombre "NA" d'action(s) nouvelle(s) de catégorie C, série C3, égal au résultat de la formule suivante :

$$NA = \frac{(\text{Nom} + I)}{Pc}$$

**Nom** étant égal à la valeur nominale unitaire des OCABSA de la Société.

**I** étant égal au montant des intérêts échus au jour de la conversion.

**Pc** étant égal au prix unitaire de conversion des OCABSA en vigueur au jour de la conversion.

- Les bons E3 et F3 présentent les mêmes caractéristiques que les bons E1, E2, F1 et F2 attachés aux actions de catégorie C, séries C1 et C2, émises dans le cadre de l'augmentation de capital du 29 novembre 2001.
- Aucun bon de souscription d'action n'est attaché aux actions de catégorie C, série C3, issues de l'exercice des bons E3 et F3.



- Le taux d'intérêts des OCABSA est fixé à 20 % par an et la date de maturité est fixée au 31 juillet 2006 avec possibilité d'un remboursement anticipé.

Le détail des autres modalités figure dans le rapport du directoire du 26 septembre 2003.

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

#### **I. Avec les sociétés Comdisco, Comtech et Beckman Coulter**

##### ***Nature et objet***

Le conseil de surveillance a autorisé le directoire à consentir des cautions solidaires au nom de la société pour les engagements de sa filiale, ExonHit Therapeutics, Inc. auprès de Comdisco, Comtech et Beckman Coulter en vue de garantir les engagements pris par ExonHit Therapeutics, Inc. dans le cadre de contrats de crédit-bail.

##### ***Modalités***

Le montant total des garanties accordées à Comdisco, Comtech et Beckman Coulter s'élève respectivement à EUR 332.034, USD 35.000 et USD 46.267.

#### **II. Avec Bruno Tocqué, président du directoire, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco membres du directoire**

##### ***Nature et objet***

Le conseil d'administration de votre société a autorisé le 27 juillet 1999 la signature d'avenants aux contrats de travail de MM. Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco.

##### ***Modalités***

Ces avenants ont pour objet la fixation d'une indemnité contractuelle de départ correspondant à douze mois de salaire brut, étant précisé que l'indemnité est calculée sur la base de la moyenne des douze mois précédant la rupture du contrat de travail.

#### **III. Avec M Jean-Luc Bélingard, membre du conseil de surveillance**

##### ***Nature et objet***

Le 17 septembre 1999, la société a conclu un accord de consultation avec M Bélingard, pour une durée de cinq ans, à compter du 1er avril 1999. Cet accord prévoit que les honoraires versés à M Bélingard s'élèveront à EUR 1.524 toutes taxes comprises par jour de consultation, et que celui-ci pourra prendre une participation dans le capital social de la société au moyen d'émission d'actions ou de bons de souscription qui lui seraient réservés.

### ***Modalités***

Aucuns honoraires n'ont été versés à Monsieur Bélingard au titre de cette convention au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

### **IV. Avec M Gilles Brisson, membre du conseil de surveillance**

#### ***Nature et objet***

Le 14 mars 2002, le conseil de surveillance a approuvé la signature d'un contrat de consultant avec M Brisson. Cet accord prévoit que les honoraires versés à M Brisson s'élèveront à EUR 2.300 par jour de consultation.

### ***Modalités***

Aucuns honoraires n'ont été versés à M Brisson au titre de cette convention au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

### **V. Avec ExonHit Therapeutics, Inc.**

#### ***Nature et objet***

Le 8 décembre 2000, votre société a consenti à sa filiale, ExonHit Therapeutics, Inc. une avance en compte courant. Cette avance est rémunérée au taux annuel de 6 % et est remboursable à tout moment, notamment par voie d'incorporation au capital de la filiale américaine.

### ***Modalités***

Le montant total des intérêts reçus au titre de l'avance en compte courant s'est élevé à EUR 209.000 au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

### **VI. Avec les membres du conseil de surveillance**

#### ***Nature et objet***

Le conseil de surveillance de votre société a autorisé le 11 septembre 2000 la souscription, pour le compte de ses dirigeants, d'une police d'assurance " BusinessGuard " ayant pour objet de rembourser aux dirigeants et à la société les sinistres résultant de réclamations de tiers fondées sur une faute professionnelle des dirigeants.

### ***Modalités***

Le montant de la prime versée au cours de l'exercice s'est élevée à EUR 6.289 pour la période courant du 25 septembre 2003 au 24 septembre 2004, pour un montant garanti s'élevant à EUR 1.600.000.

Le 7 mai 2004

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jégourel

**EXONHIT THERAPEUTICS, S.A.**

Exercice clos le 31 décembre 2004.

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

En application de l'article L. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient selon les termes de l'article 117 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.

**Avec certains actionnaires de votre société**

Oxford Bioscience II LP, au titre de 266.667 OCABSA.

Sofinnova Capital II, au titre de 40.000 OCABSA.

Banexi Ventures Partners, au titre de 346.668 OCABSA.

M. Bruno Tocqué, au titre de 2.667 OCABSA.

***Nature et objet***

L'assemblée des obligataires et l'assemblée générale des actionnaires du 14 décembre 2004 ont respectivement approuvé et ratifié l'avenant n° 2 au contrat d'émission obligations

convertibles en actions à bons de souscriptions d'actions (OCABSA). Le principe de cet avenant a été débattu en conseil de surveillance le 2 novembre 2004, le conseil de surveillance créant un comité ad hoc chargé d'engager une réflexion avec le directeur financier sur l'élaboration d'une proposition de restructuration de la dette obligataire.

### ***Modalités***

Le taux d'intérêts des OCABSA est désormais fixé à 6 % par an.

Par ailleurs, M. Bruno Tocqué, président du directoire et obligataire, a demandé en janvier 2005 le remboursement anticipé des 2667 OCABSA qui avaient été émises en sa faveur, conformément aux dispositions de l'avenant n° 2 au contrat d'émission approuvé par l'assemblée des obligataires/actionnaires le 14 décembre 2004.

## **I. Avec Monsieur Bruno Tocqué, président du directoire**

### ***Nature et objet***

Le conseil de surveillance lors de sa réunion du 28 janvier 2004 a autorisé la signature d'un avenant au contrat de travail de Monsieur Bruno Tocqué.

### ***Modalités***

Cet avenant scinde en deux la rémunération de Monsieur Tocqué et lui attribue un salaire au titre de son contrat de travail comme directeur de la recherche & du développement et une compensation pour son mandat social.

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

### **Avec certains actionnaires de votre société**

Oxford Bioscience II LP, au titre de 266.667 OCABSA.

Sofinnova Capital II, au titre de 40.000 OCABSA.

Banexi Ventures Partners, au titre de 346.668 OCABSA.

Monsieur Bruno Tocqué, au titre de 2.667 OCABSA.

### ***Nature et objet***

Émission le 17 octobre 2003 d'un emprunt obligataire d'un montant de EUR 2.460.007,50 divisé en 656.002 obligations de EUR 3,75 de nominal chacune convertibles à tout moment, au gré des porteurs, en actions de catégorie C série C3 assorties chacune d'un bon de souscription E3 et d'un bon de souscription F3 détachables (les "OCABSA"). L'emprunt obligataire a été réalisé définitivement le 30 janvier 2004 par le dépôt des fonds par les souscripteurs d'OCABSA.

### ***Modalités***

Les modalités principales de l'émission sont les suivantes :

- Le contrat d'émission prévoit que l'obligataire aura la faculté de souscrire un nombre "NA" d'action(s) nouvelle(s) de catégorie C, série C3, égal au résultat de la formule suivante :

$$NA = \frac{(\text{Nom} + I)}{Pc}$$

Nom étant égal à la valeur nominale unitaire des OCABSA de la société.

I étant égal au montant des intérêts échus au jour de la conversion.

Pc étant égal au prix unitaire de conversion des OCABSA en vigueur au jour de la conversion.

- Les bons E3 et F3 présentent les mêmes caractéristiques que les bons E1, E2, F1 et F2 attachés aux actions de catégorie C, séries C1 et C2, émises dans le cadre de l'augmentation de capital du 29 novembre 2001.
- Aucun bon de souscription d'action n'est attaché aux actions de catégorie C, série C3, issues de l'exercice des bons E3 et F3.
- Le taux d'intérêts des OCABSA est fixé à 20 % par an et la date de maturité est fixée au 31 juillet 2006 avec possibilité d'un remboursement anticipé.

Le détail des autres modalités figure dans le rapport du directoire du 26 septembre 2003.

### **I. Avec les sociétés Comdisco, Comtech et Beckman Coulter**

#### ***Nature et objet***

Le conseil de surveillance a autorisé le directoire à consentir des cautions solidaires au nom de la société pour les engagements de sa filiale, ExonHit Therapeutics, Inc. auprès de Comdisco, Comtech et Beckman Coulter en vue de garantir les engagements pris par ExonHit Therapeutics, Inc. dans le cadre de contrats de crédit-bail.

#### ***Modalités***

Le montant total des garanties accordées à Comdisco, Comtech et Beckman Coulter s'élève respectivement à EUR 332.034, USD 35.000 et USD 46.267.

**II. Avec Monsieur Bruno Tocqué, président du directoire, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco membres du directoire**

*Nature et objet*

Le conseil d'administration de votre société a autorisé le 27 juillet 1999 la signature d'avenants aux contrats de travail de Messieurs Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco.

*Modalités*

Ces avenants ont pour objet la fixation d'une indemnité contractuelle de départ correspondant à douze mois de salaire brut, étant précisé que l'indemnité est calculée sur la base de la moyenne des douze mois précédant la rupture du contrat de travail.

**III. Avec Monsieur Jean-Luc Bélingard, membre du conseil de surveillance**

*Nature et objet*

Le 17 septembre 1999, la société a conclu un accord de consultation avec Monsieur Bélingard, pour une durée de cinq ans, à compter du 1er avril 1999. Cet accord prévoit que les honoraires versés à Monsieur Bélingard s'élèveront à EUR 1.524 toutes taxes comprises par jour de consultation, et que celui-ci pourra prendre une participation dans le capital social de la société au moyen d'émission d'actions ou de bons de souscription qui lui seraient réservés.

*Modalités*

Aucun honoraire n'a été versé à Monsieur Bélingard au titre de cette convention au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

**IV. Avec Monsieur Gilles Brisson, membre du conseil de surveillance**

*Nature et objet*

Le 14 mars 2002, le conseil de surveillance a approuvé la signature d'un contrat de consultant avec Monsieur Brisson. Cet accord prévoit que les honoraires versés à Monsieur Brisson s'élèveront à EUR 2.300 par jour de consultation.

*Modalités*

Aucun honoraire n'a été versé à Monsieur Brisson au titre de cette convention au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

## **V. Avec ExonHit Therapeutics, Inc.**

### ***Nature et objet***

Le 8 décembre 2000, votre société a consenti à sa filiale, ExonHit Therapeutics, Inc. une avance en compte courant. Cette avance est rémunérée au taux annuel de 6 % et est remboursable à tout moment, notamment par voie d'incorporation au capital de la filiale américaine.

### ***Modalités***

Le montant total des intérêts reçus au titre de l'avance en compte courant s'est élevé à EUR 209.000 au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

## **VI. Avec les membres du conseil de surveillance**

### ***Nature et objet***

Le conseil de surveillance de votre société a autorisé le 11 septembre 2000 la souscription, pour le compte de ses dirigeants, d'une police d'assurance " BusinessGuard " ayant pour objet de rembourser aux dirigeants et à la société les sinistres résultant de réclamations de tiers fondées sur une faute professionnelle des dirigeants.

### ***Modalités***

Le montant de la prime versée au cours de l'exercice s'est élevé à EUR 6.289 pour la période courant du 25 septembre 2003 au 24 septembre 2004, pour un montant garanti s'élevant à EUR 1.600.000.

Paris et Paris-La Défense, le 2 mai 2005

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Alain Wernert

Jean-Yves Jégourel

#### 5.4 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE

Le tableau ci-dessous présente les honoraires du Commissaire aux comptes et des membres de son réseau pris en charge par le Groupe en 2003 et 2004 :

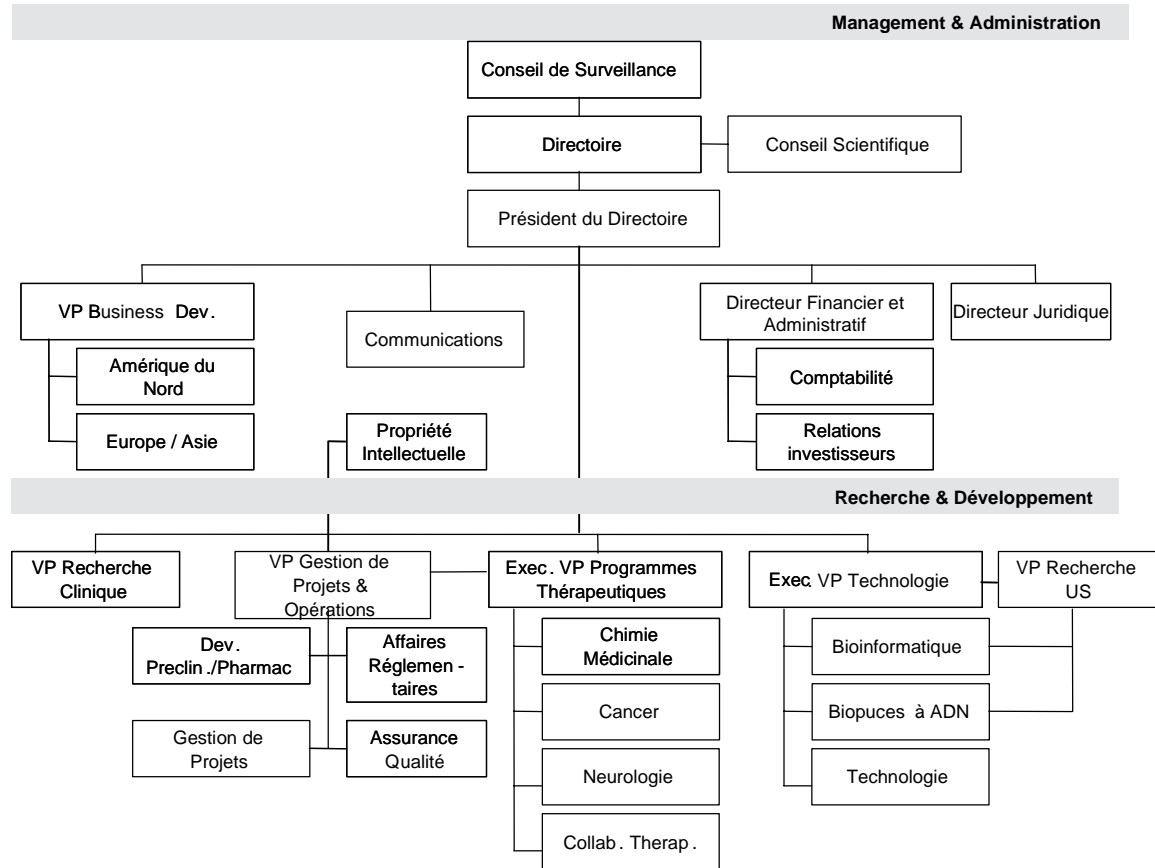
En euros	Ernst & Young Audit			
	Montant		%	
	2004	2003	2004	2003
<b>Audit</b>				
- Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés en normes françaises et américaines	140 309	98 209	100%	93%
- Missions accessoires		7 700		7%
<b>Sous-total</b>		105 909		100%
<b>Autres prestations</b>				
- Fiscal		0		0%
- Autres		0		0%
<b>Sous-total</b>		0		0%
<b>TOTAL</b>	140 309	105 909	100%	100%

En euros	Audit et Diagnostic			
	Montant		%	
	2004	2003	2004	2003
<b>Audit</b>				
- Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés en normes françaises et américaines	23 600	–	91%	
- Missions accessoires	2 200		9%	
<b>Sous-total</b>	25 800		100%	
<b>Autres prestations</b>				
- Fiscal			0%	
- Autres			0%	
<b>Sous-total</b>				
<b>TOTAL</b>	25 800		100%	



## CHAPITRE 6 - GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

De façon à assurer le succès de son développement, la Société a mis en place une organisation structurée avec des dirigeants ayant une grande expérience de l'industrie pharmaceutique et de la biotechnologie :



### 6.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

ExonHit est une société anonyme à Directoire et à Conseil de surveillance. La Société a déjà mis en place un règlement intérieur adopté par son Conseil de surveillance le 5 septembre 2005. La Société a l'intention de se conformer progressivement aux recommandations des rapports Bouton et Viénot en matière de gouvernance d'entreprise.

#### 6.1.1 Composition et fonctionnement du Directoire

##### 6.1.1.1 Composition du Directoire

L'administration d'ExonHit est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. A la date d'enregistrement du présent document de base, le Directoire comprend quatre membres.

Le mandat des membres du Directoire est d'une durée de trois années renouvelable.

La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membre du Directoire, est fixée à 70 ans. Le mandat de tout membre du Directoire ayant atteint cet âge prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé a atteint l'âge de 70 ans.

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques.

Les membres du Directoire sont nommés par le Conseil de surveillance, qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine leur rémunération lors de leur nomination.

Les membres du Directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le Conseil de surveillance. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à l'octroi dommages-intérêts.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir de son prédécesseur.

A la date d'enregistrement du présent document de base, les membres du Directoire de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Date de nomination	Fonctions	Date d'expiration du mandat de membre du Directoire
Bruno Tocqué 49 ans	27 juillet 2000	Président du Directoire Directeur de la recherche et développement CEO d'ExonHit Inc.	2006
Fabien Schweighoffer <sup>(1)</sup> 45 ans	27 juillet 2000	Membre du Directoire Directeur Général, en charge de la recherche thérapeutique	2006
Laurent Bracco <sup>(1)</sup> 44 ans	27 juillet 2000	Membre du Directoire Directeur Général, en charge de la recherche technologique Directeur des opérations d'ExonHit Inc.	2006
Philippe Rousseau 35 ans	25 juillet 2005	Membre du Directoire Directeur Administratif et financier	2008

(1) Le Conseil de surveillance du 23 mai 2003 a nommé Messieurs Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco Directeurs Généraux.

### *Président du Directoire*

#### ***Bruno Tocqué***

Monsieur Bruno Tocqué, Docteur, Directeur de la recherche et développement, âgé de 50 ans, est l'un des fondateurs d'ExonHit. Il est à l'origine du développement de la Société. Il a dirigé les quatre opérations de levées de fonds qui ont permis à la Société de lever au total 48,5 millions d'euros. Il a également joué un rôle clé en développant les opérations aux Etats-Unis. Le Dr. Tocqué a une expérience étendue dans le domaine de la recherche

pharmaceutique en France et aux Etats-Unis. Avant d'avoir participé à la création d'ExonHit en 1997, il a travaillé pendant 12 ans chez Rhône-Poulenc Rorer (RPR, désormais détenue par le groupe Sanofi-Aventis). Le dernier poste qu'il a occupé au sein de ce groupe était celui de *Senior Director* du département de médecine génétique. Il a contribué à la recherche pharmaceutique en identifiant des composés, notamment dans le domaine de l'Oncologie. Les réussites du Dr. Tocqué lui ont valu sept prix. Il est également le coinventeur et le détenteur de plusieurs brevets d'invention. Il est titulaire d'un doctorat d'Etat ès sciences et d'un doctorat de troisième cycle en biochimie de l'Université de Paris. Il a été chercheur-invité à l'Institut National de la Santé à Bethesda (Maryland - Etats-Unis) où il a travaillé sur le décodage des signaux cellulaires.

#### *Autres membres du Directoire*

##### ***Laurent Bracco***

Monsieur Laurent Bracco, Docteur, Directeur général en charge de la recherche technologique, âgé de 45 ans, est l'un des fondateurs d'ExonHit. Le Dr. Bracco a joué un rôle fondamental en développant la technologie DATAS™. Avant de participer à la création d'ExonHit, le Dr. Bracco a travaillé comme chercheur pendant neuf années au sein du Département d'Oncologie Moléculaire de Rhône-Poulenc Rorer où il a dirigé des projets sur le décodage du génome humain. Il a dirigé les recherches sur le *p53* en collaboration avec Introgen. Il est diplômé de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris et est titulaire d'un *Ph.D* en chimie et biochimie de l'Université du Colorado, aux Etats-Unis. Il est également titulaire d'une formation post-doctorale à l'Institut Pasteur à Paris.

##### ***Fabien Schweighoffer***

Monsieur Fabien Schweighoffer, Docteur, Directeur général en charge de la recherche thérapeutique, âgé de 46 ans, est le troisième fondateur d'ExonHit. Au cours des six dernières années, le Dr. Schweighoffer a joué un rôle important en développant la technologie DATAS™ et en renforçant le réseau clinique d'ExonHit. Il est le principal responsable de la stratégie de dépôt de brevets d'invention et de l'ensemble des brevets d'invention et de demande de brevets déposés détenus par la Société. Il dirige aujourd'hui les programmes thérapeutiques d'ExonHit. Avant la fondation d'ExonHit, le Dr. Schweighoffer a été chercheur au sein du Département de biologie Moléculaire de Rhône-Poulenc Rorer pendant dix ans. Il est titulaire d'un doctorat en Biochimie de l'Université de Paris, et a publié plusieurs articles dans des revues scientifiques de renommée internationale, comme *Science* et *Nature*.

##### ***Philippe Rousseau***

Monsieur Philippe Rousseau, Directeur Administratif et Financier, âgé de 35 ans, a rejoint la Société en 2002. Monsieur Philippe Rousseau a débuté sa carrière chez Paribas aux Etats-Unis et en France et a ensuite travaillé comme consultant chez Mars and Co. à Paris. Il a rejoint Genset, société de génomique cotée au Nasdaq et au Nouveau Marché, en tant que Directeur des relations investisseurs puis Directeur Financier. Il a ensuite travaillé chez Canal+Technologies, filiale informatique du groupe Canal+, en tant que directeur des relations investisseurs, et ValiGen, société franco-américaine de génomique fonctionnelle en tant que directeur financier. Il est diplômé en finance de l'école de *Hautes Etudes*

*Commerciales* (HEC, 1994). Pendant sa présence chez Genset, la société gagna deux années de suite le trophée de la meilleure communication financière des entreprises du Nouveau Marché.

#### *6.1.1.2 Fonctionnement du Directoire*

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres, au lieu indiqué par l'auteur de la convocation. Ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire. En son absence, le Directoire désigne un Président de séance.

Le Directoire ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des membres présents. Nul ne peut voter par procuration au sein du Directoire.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le Directoire de la Société s'est réuni à 10 reprises, et le taux de présence de ses membres a été de 90%. Depuis le début de l'exercice 2005, il s'est réuni 7 fois.

#### *6.1.1.3 Pouvoirs du Directoire*

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

Il ne peut ainsi, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance :

- prendre des décisions exceptionnelles, stratégiques et/ou en matière d'investissement de nature à modifier de façon significative le fonctionnement de la Société et/ou la nature et l'étendue de ses activités (rachat de sociétés, joint-ventures, cession des actifs essentiels) ;
- décider l'introduction de la Société à la cote d'une bourse de valeurs ;
- décider la cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle de participations, la constitution de sûretés, ainsi que les cautions, avals et garanties.

Lorsqu'une opération exige l'autorisation du Conseil de surveillance et que celui-ci la refuse, le Directoire peut soumettre le différend à l'assemblée générale des actionnaires qui décide de la suite à donner au projet.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

## **6.1.2 Composition et fonctionnement du Conseil de surveillance**

### *6.1.2.1 Composition du Conseil de surveillance*

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de onze membres au plus. A la date du présent document de base, le Conseil de surveillance de la Société comprend huit membres.

Le mandat des membres est d'une durée de trois ans. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 70 ans.

Le Conseil de surveillance nomme parmi ses membres un Président et un vice-Président qui exercent leurs fonctions pendant toute la durée de leur mandat de membre du Conseil de surveillance. Le Président et le vice-Président doivent être des personnes physiques.

Chaque membre du Conseil de surveillance doit détenir au moins une action de la Société pendant toute la durée de ses fonctions.

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date d'enregistrement du présent document de base, les suivants :

Nom, prénom	Date de début du mandat	Date d'expiration du mandat <sup>1</sup>	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe
Laurent Condomine	2004	2007	Président du Conseil de surveillance	<i>Vice President Business Development and Corporate Strategy</i> de Astra Zeneca (UK)
Edmund Olivier de Vezin	2000	2006	Vice-président du Conseil de surveillance	Associé général d'Oxford BioScience Partners et de Fairfield/Steuben Venture Partners, <i>Director</i> de : - Ceres Inc. - Ebeen - Sosei
Jean-Luc Belingard	2000	2006	Membre du Conseil de surveillance	Président Directeur Général d'IPSEN (France), Administrateur de : - Nicox S.A. (France) - Applera (USA) - Laboratory Corporation of America (USA)
Gilles Brisson	2001	2007	Membre du Conseil de surveillance	Président du Conseil de surveillance d'Aventis Pharma S.A., Membre du Conseil de LEEM (Syndicat industriels pharmaceutiques), Membre du Comité consultatif de CDC Innovation.
CDC Entreprises Innovation, <i>représenté par Hervé de Kergrohen</i>	2000	2006	Membre du Conseil de surveillance	
Dresdner Kleinwort Wasserstein, <i>Représenté par Daniel Green</i>	2003	2006	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur de : - Cyclacel plc. - DJG Advisors LLP - Plasticell Ltd - DJG DJG Ltd
Michel Picot	2004	2007	Membre du Conseil de surveillance	<i>Chairman SB</i> de : - Electrini Telekomunikacija Sp. Administrateur de : - ORNIS SA Membre conseiller du Commerce extérieur de France
Patrick Langlois	2005 <sup>2</sup>	2008	Membre du Conseil de surveillance	Membre de : - Aventis Agriculture (démission en février 2005) - Aventis Behring LLC – USA (démission en 2003) - Aventis Pharma Ltd - UK (démission en décembre 2004) - Aventis Pharma Ireland (démission en juin 2004) - Aventis Pharmaceutical Inc – USA (démission en septembre 2004) - Gencell (démission en septembre 2004) - Aventis Pasteur (démission en février 2004)

Nom, prénom	Date de début du mandat	Date d'expiration du mandat <sup>1</sup>	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carraig Ireland (démission en décembre 2004)</li> <li>- Merial Ltd (démission en février 2005)</li> <li>- FIAC (démission en février 2005)</li> <li>- Fisons Ltd (démission en juin 2004)</li> <li>- Rhodia (démission en avril 2005)</li> </ul>

- (1) La date d'expiration s'entend de la date à laquelle l'assemblée générale annuelle est appelée à se réunir pour statuer sur les comptes de l'exercice concerné.
- (2) L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 9 septembre l'a nommé membre du Conseil de surveillance.

#### *Président du Conseil de surveillance*

##### ***Laurent Condomine***

Monsieur Laurent Condomine est vice-Président du département *Business Development and Corporate Strategy* au sein du groupe AstraZeneca depuis 1999. Monsieur Laurent Condomine est titulaire d'une Maîtrise es-Sciences Economique (1969) et diplômé de l'école de *Hautes Etudes Commerciales* (HEC, 1969). Il est également titulaire d'un *MBA* de l'INSEAD (1970). Il a travaillé ces 20 dernières années dans le secteur pharmaceutique et chimique pour le groupe ICI. Il a été Directeur en stratégie pour le groupe Zeneca avant sa fusion avec la société Astra.

#### *Vice-Président du Conseil de surveillance*

##### ***Edmund Olivier de Vezin***

Monsieur Edmund Olivier de Vezin est associé général (*general partner*) de Oxford BioScience Partners, une société de capital-risque, et associé général (*general partner*) de Fairfield/Steuben Venture Partners depuis 1993. De 1983 à 1993, Monsieur Edmund Olivier de Vezin a été vice-Président de la technologie et de la planification au sein de Diamond Shamroc. Monsieur Olivier de Vezin est membre du Conseil National du Sal Institute et ancien Président du Biotechnology Venture Investors Group. Il est titulaire d'un *B.A.* (1959) et *B.S.* (1960) de l'Université Rice ; et d'un *MBA* de l'Université Harvard.

#### *Autres membres du Conseil de surveillance*

##### ***Jean-Luc Bélingard***

Monsieur Jean-Luc Bélingard est le Président du Groupe Ipsen depuis janvier 2002. Ipsen est une société pharmaceutique européenne indépendante spécialisée dans l'oncologie, l'hématologie, la neurologie et l'endocrinologie. Il est diplômé de l'école de *Hautes Etudes Commerciales* (HEC). Il est également titulaire d'un *MBA* de l'Université Cornell. Il a travaillé ces 28 dernières années dans l'industrie pharmaceutique pour Merck & Co et Roche, où il dirigeait la division des diagnostics. Plus récemment, Monsieur Jean-Luc Bélingard

avait rejoint Pierre Fabre en 1999 en tant que vice-Président et Directeur Général, et, en 2000, avait été nommé Directeur Général de bioMérieux-Pierre Fabre.

### ***Gilles Brisson***

Monsieur Gilles Brisson, a été Président du Directoire de Aventis Pharma Sa depuis 1999 puis Président du Conseil de Surveillance. Monsieur Gilles Brisson a rejoint la branche pharmacie du Groupe Rhône-Poulenc en 1980, a exercé différentes responsabilités opérationnelles en France, en Europe, au Japon et a été aussi *Senior Vice-President Corporate Development* de Rhône-Poulenc Rorer. En charge des opérations commerciales en France pour Aventis, il a exercé aussi la responsabilité de *Corporate Senior Vice President* pour la communication et les affaires publiques au niveau mondial. Il exerce des responsabilités similaires dans société Sanofi-Aventis. Auparavant, il était Directeur du marketing au sein de SMO et Smith Corona-Marchant Corp. Monsieur Gilles Brisson est diplômé de l'école de Hautes Etudes Commerciales (HEC, 1973).

### ***CDC Entreprises Innovation, représenté par Hervé de Kergrohen, Venture Partner.***

CDC Entreprises Innovation est une société de gestion française de capital-risque faisant partie du Groupe Caisse des Dépôts et Consignations (CDC). Le Dr. Hervé de Kergrohen est un médecin ayant une vaste expertise en matière industrielle et qui a administré d'importants fonds d'investissement dans le secteur santé depuis 1995. Il a commencé sa carrière en tant que chirurgien maxillo-facial. Après avoir obtenu le MBA de l'INSEAD (Fontainebleau), il a occupé plusieurs postes en recherche-développement et marketing chez Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ et chez GD Searle, Skokie, IL (Directeur marketing dans la Division Américaine). A son retour en Suisse en 1995, il a travaillé en tant que gérant pour Bellevue Asset Management, Zug la société de gestion de BB Biotech, BB Medtech et BB BioVentures. En 1998, il a rejoint UBS Zurich en qualité de *Senior Health Care Strategist and Fund Manager*. En tant que Directeur de la Recherche de Darier Hentsch & Cie à Genève, il a fondé le DH LifeSciences Fund, un fonds de 570 millions CHF. En 2001, il a formé un partenariat créant sa propre société de gestion, Global Biomedical Partners, avec des bureaux à Zurich et New York, gérant le fonds de capital-risque International (BM) Biomedicine Holdings.

### ***Dresdner Kleinwort Wasserstein, représenté par Daniel Green.***

Dresdner Kleinwort Wasserstein est une banque d'investissement européenne avec une ouverture internationale, qui offre une gamme complète de services, de marchés de capitaux et de conseils. Monsieur Daniel Green est partenaire de DJG Advisors LLP, qui fournit des services de gestion aux fonds. Monsieur Daniel Green a travaillé auparavant chez MVM., fond de Medical Research Council (MRC), où il a travaillé principalement avec de jeunes sociétés. Jusqu'en 1998, Monsieur Daniel Green a été correspondant du Financial Times pour le secteur de la pharmaceutique et de la biotechnologie. Monsieur Daniel Green est titulaire d'un BSc en physique et en philosophie de l'Université Bristol (1979) et d'un MSc en structure et organisation de la science et de la technologie de l'Université de Manchester au Royaume-Uni (1982).

### ***Michel Picot***



Monsieur Michel Picot est *Chairman SB* de Elektrion Telekomunikacija depuis 2001. Il est diplômé de l'école de *Hautes Etudes Commerciales* (HEC, 1974). Il est également titulaire du DECS (1977) et des certificats supérieurs de revision (1983). Monsieur Michel Picot a commencé sa carrière en tant qu'auditeur chez Peat Marwick Mitchell avant de travailler pour une filiale de Paribas, la Société de Négoce International et de Distribution où il a occupé différents postes. Puis il a travaillé pour ECS, Allemagne pendant trois avant de devenir *Senior vice-President Finance* chez Eunetcom. Il a ensuite rejoint Vivendi Telecom International de 1995 à juin 2004 où il a exercé des fonctions de Directeur Général adjoint.

### ***Patrick Langlois***

Monsieur Patrick Langlois est Associé-Gérant de PJI CONSEILS depuis le 1er mars 2005. De janvier 1975 à décembre 1999, il a occupé différents postes dans le Groupe Rhône-Poulenc dont celui de Directeur Financier. De janvier 2000 à fin 2004, il a exercé chez Aventis S.A. les fonctions de Group Executive Vice President, Directeur Financier, et puis en mai 2002 Vice-président du Directoire. Auparavant, il était à la Banque Louis Dreyfus en tant Equity Research Analyst. Il est titulaire d'un diplôme de 3ème cycle en Economie de l'Université de Rennes (1968) et d'un Certificat d'Etudes Supérieures de Banques (1974). Il occupe également les fonctions de Président (non exécutif) de la société DrugAbuse Sciences S.A. depuis le 1er juin 2005 et d'administrateur de la société américaine Coley Pharmaceutical Inc depuis le 1er mai 2005.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien de nature familial entre les mandataires sociaux de la Société (membres du Conseil de surveillance et membres du Directoire de la Société). Il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil de surveillance et membres du Directoire et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par les autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social 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 d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la date du présent document de base, aucun mandataire social n'est lié à la Société, ou à l'une de ses filiales, par un contrat de service qui prévoirait l'octroi d'avantages.

### 6.1.2.2 Règlement intérieur du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance du 5 septembre 2005 a adopté un Règlement intérieur du Conseil. Ce Règlement intérieur décrit l'organisation et le fonctionnement du Conseil et des comités.

*Evaluation du Conseil de surveillance ; indépendance des membres du Conseil de surveillance.*

Le Conseil comprend actuellement cinq membres indépendants qui sont les suivants : Monsieur Laurent Condomine, Monsieur Michel Picot, Monsieur Jean-Luc Belingard, Monsieur Gilles Brisson et Monsieur Patrick Langlois.

Un membre du Conseil est réputé indépendant lorsqu'il n'entretient directement ou indirectement aucune relation de quelque nature que ce soit, sauf celle d'actionnaire, à condition qu'il ne détienne pas plus de 10% des actions de la Société ayant un droit de vote, avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement.

Les critères que devrait examiner le Conseil afin de qualifier un membre du Conseil d'indépendant et de prévenir les risques de conflit d'intérêts entre le membre du Conseil et la direction ou la Société, devraient être les suivants :

- ne pas être salarié ou membre du Directoire de la Société, salarié ou administrateur d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes.
- ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur.
- ne pas être (ou être lié directement ou indirectement à) un client, un fournisseur, un banquier d'affaire, un banquier de financement :
  - significatif de la Société,
  - ou pour lequel la Société représente une part significative de l'activité.
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social.
- ne pas avoir été Commissaire aux comptes de l'entreprise au cours de cinq années précédentes (article L. 225-225 du Code de commerce).
- ne pas être membre du Conseil de la Société depuis plus de douze ans.
- s'agissant des membres du Conseil représentant des actionnaires importants de la Société, ne pas participer au contrôle de la Société.

En revanche, le Conseil de surveillance n'a pas engagé de démarche d'évaluation de son fonctionnement.

#### *6.1.2.3 Fonctionnement du Conseil de surveillance*

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le Conseil de surveillance de la Société s'est réuni à six reprises, et le taux de présence de ses membres a été de 73%. Depuis le début de l'exercice 2005, il s'est réuni 4 fois.

#### *6.1.2.4 Pouvoirs du conseil de surveillance*

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives, en particulier celles énumérées au 6.1.1.3.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

### **6.1.3 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de direction générale**

Le pacte d'actionnaires et ses avenants conclus entre les principaux actionnaires de la Société, en vigueur à la date d'enregistrement du présent document de base, comprennent des stipulations relatives à la composition du Conseil de surveillance de la Société. La composition du Conseil de surveillance nommé à ce jour et la répartition des fonctions en son sein sont conformes aux stipulations de ce pacte d'actionnaires.

A la date d'enregistrement du présent document de base et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit entre les intérêts privés des membres du Conseil de surveillance et des membres du Directoire de la Société et l'intérêt social.

#### **6.1.4 Comités**

Le Conseil d'administration de la Société a mis en place le 17 janvier 2000, deux Comités : le Comité juridique et d'audit et le Comité des rémunérations et des nominations.

Ces Comités ont un rôle d'étude et de préparation de certaines délibérations du Conseil de surveillance. Ils émettent, dans leur domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon les cas.

Créés en application de l'article 115 du décret de 1967, les Comités n'ont qu'un pouvoir consultatif et agissent sous l'autorité du Conseil de surveillance. Ils ne doivent pas se substituer au Conseil de surveillance qui seul prend les décisions. Ils lui rendent compte chaque fois que nécessaire, et en tout état de cause, au moins autant de fois qu'il y a eu de réunions du Comité dans l'année.

##### *Comité juridique et d'audit*

Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance stipule que le Comité comprend au minimum deux membres et au maximum cinq membres, dont une majorité de membres indépendants. A la date d'enregistrement du présent document de base, le Comité juridique et d'audit est composé de:

- Daniel Green
- Michel Picot
- Patrick Langlois

Le Comité Juridique et d'Audit se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au moins 2 fois par an, préalablement à l'examen des comptes annuels et semestriels par le Conseil de Surveillance.

La direction financière et comptable de la Société peut être invitée à participer aux réunions du Comité Juridique et d'Audit, à la discrétion de ce dernier.

Les membres du Comité reçoivent, lors de leur nomination, une information sur les spécificités comptables, financières et opérationnelles en vigueur dans la Société et son groupe.

##### *Mission*

Le Comité juridique et d'audit a pour mission d'assister le Conseil de surveillance dans les domaines de la politique comptable, du reporting et du contrôle interne, notamment à travers l'examen :

- des comptes sociaux et consolidés annuels afin d'en faciliter l'arrêté ou la revue par le Conseil ;

- des comptes consolidés semestriels ;
- des risques, des litiges et des engagements hors bilan significatifs ;
- de la pertinence du choix et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et consolidés annuels ou des comptes consolidés semestriels ;
- de la mise en œuvre des recommandations des Commissaires aux comptes ;
- de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, la formulation d'avis sur le montant des honoraires sollicités pour l'exécution de leur mission de contrôle légal et le contrôle du respect des règles garantissant leur indépendance ;
- de toute question de nature financière ou comptable qui lui est soumise par le Président du Conseil.

Pour l'accomplissement de ses missions, le Comité entend, hors la présence des mandataires sociaux si le Comité le souhaite, les Commissaires aux comptes, les dirigeants de la Société responsables de l'établissement des comptes et du contrôle interne, y compris les directeurs financiers et comptables.

Le Comité dispose d'un délai suffisant en vue de l'examen des comptes de la Société. La présence des Commissaires aux comptes aux réunions du Comité juridique et d'audit examinant les comptes de la Société est nécessaire.

Plus précisément s'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité vérifiera qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il veillera à leur évaluation et, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Les comptes-rendus d'activité au Conseil doivent permettre à ce dernier d'être pleinement informé des recommandations et conclusions de ses travaux.

Pour l'ensemble de ses missions, le Comité présentera ses conclusions, recommandations, propositions ou avis au Conseil à qui il revient de décider.

De plus, le Président du Comité Juridique et d'Audit sera chargé de relire, avant signature, les procès-verbaux des réunions du Conseil, de les communiquer aux membres du Conseil pour observations et d'en communiquer la version finale pour signature au Président et à un membre du Conseil présent à la réunion. Il sera également chargé de relire et de préparer le rapport du Président sur le fonctionnement du Conseil de Surveillance et sur le contrôle interne exigé par la loi.

### *Réunions*

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le Comité juridique et d'audit de la Société s'est réuni à 1 reprise, et le taux de présence a été de 100%. Depuis le début de l'exercice 2005, il s'est réuni 2 fois.

### *Comité des rémunérations et des nominations*

Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance stipule que le Comité des rémunérations et des nominations est composé de trois membres dont une majorité de membres indépendants. A la date d'enregistrement du présent document de base, le Comité des rémunérations et des nominations est composé de :

- Jean-Luc Belingard, *membre indépendant*
- Edmund Olivier de Vezin
- Gilles Brisson, *membre indépendant*

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins 1 fois par an et chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige.

### *Mission*

En matière de rémunération attachée au mandat social des membres du Directoire, le Comité des rémunérations et des nominations a pour missions principales de : (i) recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants, (ii) recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées, (iii) examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et prévoyance, et (iv) proposer au Conseil un montant global pour les jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités.

Le Comité des Rémunérations et des Nominations est également informé de la politique de rémunération des principaux dirigeants non mandataires sociaux.

Concernant la politique de stock-options ou d'actions gratuites, le Comité soumet au Conseil ses observations sur la politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société proposée par le Directoire.

En matière de nomination, le Comité des Rémunérations et des Nominations a pour missions principales de : (i) se prononcer sur la qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil ainsi que l'évaluation des candidats envisagés, (ii) évaluer l'organisation et le fonctionnement du Conseil, (iii) de faire des recommandations sur la composition des comités du Conseil, (iv) prévenir des conflits d'intérêts au sein du Conseil, et (v) se prononcer sur les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction du Groupe.

Pour l'ensemble de ses missions, le Comité des rémunérations et des nominations présentera ses conclusions, recommandations, propositions ou avis au Conseil à qui il revient de décider.

## *Réunions*

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le Comité des rémunérations et des nominations de la Société s'est réuni à 1 reprise. Depuis le début de l'exercice 2005, il s'est réuni 2 fois.

### **6.1.5 Conseil scientifique**

La Société consulte le Conseil scientifique afin que ce dernier l'aide à définir ses stratégies scientifiques. Ce conseil a été mis en place en 1998. Il est actuellement composé des sept membres suivants :

***Bruno Tocqué***, (voir biographie au paragraphe 6.1.1.1 du présent document de base).

***Pierre Chambon***,

Pierre Chambon, Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences, est Président du Conseil scientifique. Il a été Directeur du Laboratoire de Génétique Moléculaire de Eucaryotes (LGME) et Directeur de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de 1977 à 2002. Il occupe aujourd'hui les fonctions de Directeur de l'Institut Clinique de la souris à Strasbourg, et est Professeur honoraire au Collège de France. Le Pr. Chambon est un scientifique de renommée internationale dans le domaine de la Biologie Cellulaire et Moléculaire, entre autres pour ses travaux sur les récepteurs nucléaires et la transcription. Il est lauréat du Prix Lasker 2004 et membre de l'Académie des Sciences de l'Institut de France depuis 1985 et de quinze autres Académies étrangères prestigieuses.

***Pascale Briand***,

Pascale Briand, Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences, a été Directeur du Laboratoire de Génétique Expérimentale et Pathologie à l'Institut Cochin à Paris. Le Dr. Briand préside le "comité ad hoc" chargé d'examiner les demandes d'importation de cellules souches. Par ailleurs, elle vient de passer le relais du pilotage du Plan Cancer à l'Institut National du Cancer nouvellement créé. Elle a été nommée Directrice Générale de l'AFSSA en juillet 2005.

***Pierre Corvol***,

Pierre Corvol, Docteur en Médecine, est Directeur de l'unité INSERM 36 de pathologie vasculaire et d'endocrinologie rénale (depuis 1983), Directeur de l'IFR52 du Collège de France et Professeur de Médecine Expérimentale au Collège de France depuis 1989. Il jouit d'une renommée pour son travail dans le domaine de la Génétique sur l'hypertension humaine et de la recherche cardiovasculaire. Le Pr. Corvol a été également Président du Conseil Scientifique de l'INSERM de 1999 à 2003, est actuellement Président du Conseil Scientifique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et est membre de l'Académie des Sciences de l'Institut de France depuis 1995.

***Edwin Milgrom***,

Edwin Milgrom, Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences, est Professeur de Biochimie à l'Université de Paris XI. Il est notamment, connu pour son travail sur le clonage et la

caractérisation du récepteur de progestérone. Le Dr. Milgrom a été Directeur de l'INSERM U135 et Directeur du Département d'Endocrinologie à l'hôpital du Kremlin Bicêtre.

***Gustavo C. Roman,***

Gustavo C. Roman, Docteur en médecine et Docteur ès Sciences, est Professeur de Neurologie à l'Université du *Texas Health Science Center* à San Antonio depuis 1998. Il est notamment, spécialisé en recherches dans les domaines de la Démence, Démence vasculaire, troubles du sommeil.

***Dominique Stehelin,***

Dominique Stehelin, Docteur en Médecine et Docteur ès Sciences, est Directeur de la division du CNRS spécialisé dans le développement du cancer à l'Institut Pasteur à Lille (France). Il est connu pour son travail sur les molécules du cancer et est membre de l'Académie des Sciences de l'Institut de France.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, le Conseil scientifique de la Société s'est réuni à 1 reprise.

#### **6.1.6 Comité de Direction**

Le Comité de Direction de la Société est composé des membres du Directoire, du Directeur Juridique, du VP de la Gestion des Projets, du VP de la Recherche Clinique, du VP de la Recherche US, du VP Affaires Commerciales. Ce comité se réunit de façon hebdomadaire et traite de tous les problèmes en cours. Cette réunion permet un échange d'information fréquent et rapide au niveau du Management et permet d'appréhender et de régler rapidement tous les problèmes aigus. Tous les mois, une revue de l'avancée des objectifs de la Société est faite au cours de cette réunion du Comité Directeur.

### **6.2 ORGANISATION DES DIFFERENTES ENTITES DE LA SOCIETE**

#### **6.2.1 Organisation et compétences de la Recherche**

La Recherche de la Société compte, au 31 juillet 2005, 41 scientifiques (chercheurs et techniciens qualifiés) qui travaillent dans une organisation matricielle avec 2 départements principaux : les Programmes Thérapeutiques en charge de la découverte et du développement de nouvelles entités chimiques, et la Technologie en charge du développement de nouvelles puces à ADN en exploitant l'épissage alternatif de l'ARN.

Dans le département Programmes Thérapeutiques, il y a 4 unités (toutes basées à Paris). La Chimie Médicinale est responsable de la découverte et de la synthèse de nouvelles entités chimiques. Cette unité travaille de façon très étroite avec les trois autres unités : la Neurologie, le Cancer et les Collaborations Thérapeutiques. Ces trois unités sont en charge, chacune dans leur aire thérapeutique, soit pour le portefeuille propre de la Société, soit pour celui de collaborateurs pharmaceutiques, d'identifier et de sélectionner de nouvelles cibles thérapeutiques à partir de la technologie DATAS™ et en exploitant l'épissage alternatif de l'ARN, de réaliser des études de biologie moléculaire et de pharmacologie in vitro de façon à déterminer le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques des produits synthétisés par l'unité de Chimie Médicinale. Toutes les études de pharmacologie in vivo sont sous-



traitées à des équipes académiques ou à des centres sous-contrat sous la supervision scientifique des unités de Neurologie ou de Cancer. En aval, ces unités travaillent de façon étroite avec les unités internes de Développement (voir ci-dessous).

Dans le département de Technologie, il y a 3 unités. Celle des Puces à ADN (basée à Paris et à Gaithersburg) est en charge du développement de nouvelles puces et de la réalisation des activités de service pour SpliceArray et Safe-Hit. L'unité de Bioinformatique (basée à Paris et à Gaithersburg) supporte cette unité. L'unité de Technologie (basée à Paris) est en charge de suivre la littérature et la technologie dans le domaine d'expertise de la Société et d'assurer une mise à jour permanente de la technologie utilisée par la Société.

## **6.2.2 Organisation et compétences du Développement**

La création de l'activité de Développement de la Société remonte au début 2001. Cette activité est prise en charge par 4 personnes expérimentées et ayant une grande expérience de développement dans l'industrie pharmaceutique. Au cours de ces 4 dernières années, cette équipe a montré son savoir-faire en amenant un produit jusqu'à la phase III clinique et à l'industrialisation et un autre jusqu'à la phase I clinique.

L'objectif de cette activité est d'assurer que les études de développement réalisées pour les produits de la Société soient faites de telle manière qu'elles remplissent les requis réglementaires nécessaires in fine à un enregistrement à la fois en Europe et aux USA. Tous les projets sont avancés de façon très étroite avec les équipes de Recherche, mais aussi avec des experts médicaux et réglementaires externes à la Société. Des panels d'experts médicaux internationaux ont ainsi été réunis de façon à mettre en place les plans de développement cliniques les plus adaptés. Les autorités réglementaires sont également régulièrement contactées à propos des plans de développement pharmaceutiques, précliniques et cliniques.

L'équipe de Développement est responsable d'amener les produits de la Recherche vers la Clinique avec toutes les études pharmaceutiques et précliniques nécessaires. Toutes ces activités sont sous-traitées à des organismes de recherche sous-contrat certifiés sous la supervision scientifique et technique de l'équipe de Développement.

En 2002, la Société a décidé de mettre en place une organisation interne d'Assurance de la Qualité de façon à mettre en place une structure garantissant que les activités de Recherche et de Développement sont réalisées selon les critères exigés pour des produits pharmaceutiques. Cet effort de qualité a initialement démarré sur les activités R&D (Procédures Opératoires Standards, Méthodes, audits) et a ensuite été étendu aux activités financières et administratives de la Société.

Très tôt dans son développement, la Société a décidé de mettre en place une organisation R&D conduite par des projets et non pas par des fonctions. Le Département Gestion de Projets est en charge de la coordination et de l'avancée de tous les projets et programmes scientifiques de la Société. Toutes les activités R&D sont divisées en équipes projets encadrées soit par des Responsables de groupes de recherche (pour les projets au stade de la Recherche) ou par le VP de la Gestion de Projets (pour les projets au stade du Développement). Tous les projets de la Société sont pilotés en accord avec des procédures (voir ci-dessous) et des recommandations mises en place suite à une longue expérience dans l'industrie pharmaceutique.

Pour chaque projet, sont mises en place des réunions régulières multidisciplinaires de l'équipe projet et auxquelles participent la Direction de la Recherche et du Développement. L'objectif de ces réunions est de faire un état de l'avancée des projets et de discuter et régler les problèmes spécifiques. Un agenda et un compte-rendu sont systématiquement préparés par le Chef de Projet.

De façon régulière pour chaque projet (au démarrage et une à deux fois par an), un Plan de Recherche et de Développement est préparé par l'équipe projet et validé par la Direction de la Recherche et du Développement. L'objectif de ce Plan est d'avoir un programme d'activités clair et consistant pour les 6 à 12 mois à venir. Ce Plan est composé de deux grandes parties. Le résumé du Projet qui reprend tout ce qui est connu à ce stade : contexte scientifique et rationnel, statut du projet (avec les données chimiques, pharmacologiques, toxicologiques, pharmaceutiques, métabolisme, clinique, réglementaire – en fonction du stade du projet), brevet, besoin médical, environnement compétitif, profil du produit, analyse SWOT. Le Plan de Recherche et Développement proprement dit décrit toutes les activités prévues pour le projet jusqu'au prochain jalon clé (pre-IND, clinique,...) avec un coût estimé, des points de décision et un planning général sous forme de diagramme de Gantt.

Chaque année, des objectifs sont définis pour chaque projet. Ces objectifs découlent des objectifs de la Société. Ils sont revus régulièrement au cours de l'année de façon à s'assurer de leur progression et/ou de façon à pouvoir les adapter si nécessaire. En parallèle, un projet de budget de dépenses sous-traitées est préparé par la Direction de la Recherche et du Développement et le Directeur Administratif et Financier. Une fois approuvé, ce budget est ensuite revu mensuellement avec le Contrôleur Financier.

Tous les trimestres, la Direction de la Recherche et du Développement revoit l'ensemble des activités R&D à l'aide d'un Rapport d'Activités préparé par les Chefs de Projet et supervisé par le VP Gestion de Projets. Ce Rapport d'environ 20 pages recense de façon exhaustive toutes les activités R&D en cours, classées par projet. Pour chaque activité, il existe une courte description, le nom de la personne responsable, les délais à tenir, le statut et les problèmes potentiels. L'objectif de ce rapport et de cette réunion est de revoir de façon synthétique l'ensemble des activités de la R&D, de pouvoir identifier facilement les activités qui n'avancent pas comme prévu et aborder les problèmes potentiels. Cet outil permet d'avoir une vision très fine et précise de l'activité de la Société.

Pour chaque projet impliqué dans une collaboration (soit académique, soit industrielle), un Chef de Projet est nommé et a la responsabilité d'assurer une bonne interface et une bonne communication avec le collaborateur. Des comptes-rendus sont systématiquement écrits après chaque réunion de façon à formaliser clairement les décisions prises et que les actions à faire soient claires pour tous en terme de délais et de responsabilités. En fonction des collaborations des Plans de Recherche et Développement et/ou des Rapports d'Activités sont écrits et mis en place comme cela est fait pour les projets propres d'ExonHit.

### **6.2.3 Organisation et compétences du Business**

Le département Commercial compte au 30 juin 2005 deux personnes, une en France et l'autre aux Etats-Unis qui travaillent en étroite collaboration avec la R&D et la Direction Générale. Leur mission est bien entendu de formaliser les rendez-vous commerciaux, de profiler les offres et d'aboutir à un compromis commercial. Une partie de leur mission consiste

également à représenter ExonHit dans les réunions regroupant des spécialistes scientifiques et commerciaux et à maintenir un niveau de satisfaction élevé des clients de la Société en effectuant régulièrement des audits des clients de la Société.

#### **6.2.4 Organisation et compétences des Finances et de l'Administration**

Le département Finance et Administration compte, au 30 juin 2005, neuf personnes dont sept en France et deux aux Etats-Unis. Ce département regroupe en interne les compétences dans les domaines suivants : ressources humaines, juridique, achats, contrôle de gestion, comptabilité et communication.

#### **6.2.5 Procédures de contrôle interne**

*6.2.5.1 Rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place par la Société (article L. 225-68 du Code de commerce).*

Ce rapport a été présenté à l'assemblée générale des actionnaires de la Société du 27 mai 2005 qui a approuvé les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

En application des dispositions de l'article L. 225-37, alinéa 6, du code du commerce, je vous rends compte aux termes du présent rapport :

- des conditions de préparation et d'organisation des travaux de votre Conseil de Surveillance au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004 ;
- des procédures de contrôle interne mise en place par la société ;
- de l'étendue des pouvoirs du président et des membres du directoire.

### **PREPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AU COURS DE L'EXERCICE 2004**

#### **COMPOSITION DU CONSEIL**

Votre Conseil de Surveillance est composé de neuf membres. La liste des membres du conseil de la société, incluant les fonctions qu'ils exercent dans d'autres sociétés, est la suivante :

- *M. Laurent Condomine ; Président du Conseil de Surveillance;* en dehors de son mandat de membre et de Président du Conseil de Surveillance de la Société, M. Laurent Condomine ne détient aucun autre mandat social ou fonction en tant que membre du Conseil de sociétés en France.
- *M. Edmund Olivier de Vezin ; Vice-Président du Conseil de Surveillance ;* en dehors de son mandat de Vice Président du Conseil de Surveillance de la Société, M. Edmund Olivier de Vezin est également administrateur de EntoMed S.A.
- *Banexi Ventures Partners S.A.* ayant comme représentante permanente Mme Sophie Pierrin-Lépinard; en dehors de son mandat de représentant permanent de Banexi

Ventures Partners comme membre du Conseil de Surveillance de la Société, Mme Pierrin Lépinard, est également (i) à titre personnel membre du Directoire de Banexi Ventures Partners S.A., (ii) en tant que représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de LMD S.A, MERISTEM S.A et de SYNTEM S.A et (iii) en son nom propre membre du Conseil d'Administration de APOXIS S.A.

- *Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd.* ayant pour représentant permanent M. Daniel Green ; M. Daniel Green ne détient aucun mandat social ou fonction en France autre que son mandat de représentant permanent de Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd. au Conseil de Surveillance de la Société.
- *Mme Deborah Choate* ; Mme Deborah Choate ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société en France.
- *M. Michel Picot* ; outre son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, M. Michel Picot est également administrateur de la société Ornis SA.
- *M. Gilles Brisson* ; en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, M. Brisson ne détient aucun autre mandat ou fonction dans des sociétés en France.
- *M. Jean-Luc Bélingard* ; M.Bélingard, Président Directeur Général du Groupe Ipsen, détient outre son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société un mandat d'administrateur de NiCox S.A. en France.
- *CDC Entreprises Innovation* ayant comme représentant permanent Hervé de Kergrohen ; en dehors de son mandat de représentant permanent de CDC Entreprises Innovation comme membre du Conseil de Surveillance de la Société, M. de Kergrohen est également représentant permanent de CDC Entreprises Innovation aux conseils de Praxim S.A, GenOway S.A. et Biométhodes S.A.

## **FREQUENCE DES REUNIONS**

Au cours de l'exercice écoulé, votre Conseil de Surveillance s'est réuni à six reprises afin de contrôler la gestion de la société par le Directoire. L'article 17 des statuts prévoit que le conseil doit se réunir au moins une fois par trimestre pour entendre le rapport du directoire sur le gestion de la société, conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du code de commerce.

Les agendas des réunions du conseil ont été les suivants:

- 28 janvier 2004 :
  - Présentation et examen du rapport trimestriel du Directoire pour le quatrième trimestre de l'exercice 2003 ;

- Présentation de la situation de la Société par rapport au budget de l'exercice 2003 ;
  - Présentation de la situation trimestrielle de la Société en ce qui concerne la R&D et les projets commerciaux ;
  - Point sur le statut du tour de financement décidé par l'Assemblée Générale du 23 mai 2003 et confirmé par l'Assemblée Générale du 2 septembre 2003 ;
  - Rapport des travaux du Comité des Rémunérations ;
  - Questions diverses.
- 29 avril 2004 :
    - Examen et contrôle des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2003 arrêtés par le Directoire, de la proposition d'affectation du résultat dudit exercice, ainsi que du projet de rapport de gestion aux Actionnaires;
    - Examen et contrôle des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2003 arrêtés par le Directoire et du projet de rapport de gestion du groupe ;
    - Présentation et approbation des comptes rendus des travaux du Comité des Rémunérations et du Comité Juridique et d'Audit ;
    - Communication et autorisation de Conventions Réglementées, en tant que de besoin ;
    - Observations du Conseil de Surveillance sur le rapport de gestion du Directoire aux Actionnaires ;
    - Préparation du rapport du Président aux Actionnaires sur le fonctionnement du Conseil de Surveillance et le contrôle interne ;
    - Discussions sur la possibilité d'ouvrir le capital de la société par une offre publique ;
    - Présentation et examen du rapport trimestriel du Directoire relatif au premier trimestre de l'exercice 2004 ;
    - Présentation de la situation de la Société par rapport au budget de l'exercice 2004;
    - Présentation de la situation trimestrielle de la Société en ce qui concerne la R&D et les projets commerciaux.
  - 21 juillet 2004 :
    - Présentation et examen du rapport trimestriel du Directoire concernant la marche des affaires sociales pour le deuxième trimestre de l'exercice 2004 ;

- Présentation de la situation de la Société par rapport au budget de l'exercice 2004 ;
- Présentation de la situation trimestrielle de la Société en ce qui concerne la R&D et les projets commerciaux.
- 20 septembre 2004 :
  - Constatation de la démission de tous les membres du Directoire et nomination de nouveaux membres du Directoire de d'un Président du Directoire ;
  - Autorisation à donner au Directoire conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, en vue de réaliser au mieux des circonstances une nouvelle levée de fonds pouvant prendre au choix du Directoire une des trois formes suivantes : (a) admission des titres de la société aux négociations sur un marché réglementé d'Euronext Paris, (b) placement privé auprès d'un groupe restreint d'investisseurs, ou (c) opération de fusion acquisition ;
  - Autorisation à donner au Directoire conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts en vue de créer une filiale ayant le statut d'établissement pharmaceutique pour la distribution d'Ikomio® ;
  - Adoption d'un Règlement Intérieur du Conseil de Surveillance.
- 2 novembre 2004 :
  - Conseil de Surveillance Présentation du rapport trimestriel du Directoire concernant la marche des affaires sociales pour le 3<sup>ème</sup> trimestre de l'exercice 2004 ;
  - Présentation de la situation de la Société par rapport au budget de l'exercice 2004;
  - Présentation de la situation trimestrielle de la Société en ce qui concerne la R & D et les projets commerciaux ;
  - Point sur les discussions en cours avec les porteurs d'OCABSA ;
  - La société et ses objectifs après l'échec d'Ikomio ;
  - Renouvellement de la présidence du Conseil de Surveillance
- 16 décembre 2004 :
  - Rapport au Conseil de Surveillance des travaux des comités *ad-hoc* créés pour éclairer le conseil sur le développement du composé EHT 0202 et les possibilités de refinancement de la société, notamment en ce qui concerne les OCABSA ;

- Examen de la lettre des Commissaires aux Comptes au président du Directoire attirant son attention sur les faits susceptibles de compromettre la continuité de l'exploitation et conséquences à en tirer ;
- Examen des résultats du vote des obligataires et des actionnaires sur les propositions d'amendement du contrat d'émission des OCABSA et conséquences à en tirer ;
- Constatation de la démission d'un membre du Conseil de Surveillance ;
- Débat et décision à prendre sur le remplacement du Président du Conseil de Surveillance.

### **CONVOCATION ET INFORMATION DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

Conformément à l'article 16 des statuts, les membres du Conseil de Surveillance peuvent être convoqués par tous les moyens même verbaux. Cependant les dates prévisionnelles des réunions du Conseil de Surveillance sont connues plusieurs mois à l'avance des membres du conseil et une convocation leur est en général envoyée par écrit au moins une semaine avant la date de la réunion. Tous les documents, dossiers techniques et informations nécessaires à la mission des administrateurs leur ont été communiqués en moyenne une semaine avant la tenue des réunions.

Conformément à l'article L. 225-238 du code du commerce, les commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du conseil qui ont examiné et arrêté les comptes.

### **TENUE DES REUNIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

Toutes les réunions du Conseil de Surveillance se sont tenues au siège social de la Société, sauf la réunion du 21 juillet 2004 qui s'est tenue au siège de l'établissement secondaire de la société, 65 boulevard Masséna, 75013 Paris, France.

Aucune réunion du Conseil de Surveillance ne s'est tenue par visioconférence, bien que les statuts le permettent.

### **COMITES SPECIALISES**

Les comités spécialisés du conseil mis en place sont les suivants :

- Comité des rémunérations :

Les membres de ce comité sont au 31 décembre 2004 M. Jean-Luc Bélingard, M. Edmund Olivier de Vezin et M. Gilles Brisson. Le comité des rémunérations se prononce une fois par an sur la politique de rémunération de la société. Il fait des recommandations au Conseil de Surveillance quant aux rémunérations des mandataires sociaux pour chaque exercice et à la mise en place de nouveaux plans de stock options.

- Comité juridique et d'audit :

Les membres de ce comité sont au 31 décembre 2004, Mme Deborah Choate en tant qu'expert, M. Daniel Green et M. Michel Picot.

Le comité juridique et d'audit assiste le Conseil de Surveillance, il veille plus particulièrement aux procédures d'établissement des comptes de la société et à :

- à l'intégrité des chiffres financiers communiqués ;
- au respect des règles et des lois ; et,
- au travail des commissaires aux comptes.

Le comité juridique et d'audit se réunit au minimum une fois par an afin de vérifier les travaux comptables liés à la clôture de l'exercice. Le comité juridique et d'audit assiste également le président du Conseil de Surveillance dans la revue du contrôle interne et la conformité de la société à la Loi sur la Sécurité Financière.

- Comités spécialisés *ad-hoc* :

Conseil de Surveillance a décidé lors de sa réunion du 2 novembre 2004, la création de deux comités spécialisés *ad-hoc* ayant chacun la mission suivante :

Comité financier *ad-hoc* :

Engager une réflexion avec le Directeur Financier pour élaborer une proposition de restructuration de la dette obligataire et en rapporter au Conseil de Surveillance pour sa réunion du 16 décembre 2004 ;

Une proposition de restructuration de la dette obligataire constituée par les OCABSA a été approuvée par l'assemblée générale des obligataires et ratifiée par les actionnaires le 14 décembre 2004, ce que le comité financier *ad-hoc* a été en mesure de rapporter au Conseil.

Comité scientifique *ad-hoc* :

Vérifier avec les membres du conseil scientifique et les experts cliniques de la société que toutes les conditions préalables au lancement des essais cliniques de Phase IIa sur le composé EHT 0202 ont été bien remplies et éclairer le Conseil de Surveillance sur le bien-fondé de la décision d'engager des essais cliniques par la remise d'un rapport avec leur conclusion lors de la réunion du Conseil de Surveillance du 16 décembre 2004.

Lors de la sa réunion du 16 décembre 2004, le Conseil de Surveillance a constaté que le Comité scientifique *ad-hoc* n'avait pas suivi la méthodologie recommandée par le Conseil de Surveillance et qu'il n'était pas en mesure d'éclairer pleinement et valablement le Conseil comme il en avait la mission. En conséquence, le Conseil a décidé de revenir sur la question lors de sa prochaine réunion prévue en janvier 2005.

Il serait souhaitable que de tels comités spécialisés, constitués *ad-hoc* de façon ponctuelle pour répondre à une question ou à un besoin ponctuel, reçoivent des instructions précises de la part du Conseil de Surveillance sur la mission qui leur est impartie, de façon à éviter les erreurs ou les interférences avec le management de la société qui incombe entièrement au Directoire.



## **DECISIONS ADOPTEES**

Au cours de l'exercice écoulé, le Conseil de Surveillance a pris les décisions suivantes :

- Approbation des propositions de rémunération annuelle des membres du Directoire faites par le Comité des rémunérations et autorisation d'apporter un amendement au contrat de travail du Président du Directoire ; approbation d'un bonus et d'une attribution aux membres du Directoire de stock-options (28 janvier 2004) ;
- Approbation de l'arrêté des comptes, de la proposition d'affectation du résultat, du rapport de gestion et des projets de résolutions du Directoire à soumettre à l'assemblée générale annuelle ; approbation de l'arrêté des comptes consolidés et du rapport de gestion du groupe à présenter par le Directoire à l'assemblée ; approbation du rapport du Président du Conseil de Surveillance à l'assemblée sur l'organisation des travaux du Conseil de Surveillance et sur le contrôle interne (29 avril 2004) ;
- Nomination d'un nouveau membre du comité juridique et d'audit (21 juillet 2004) ; et
- Création de comités spécialisés *ad-hoc* décrits ci-dessus (2 novembre 2004).

Il a été également rappelé aux membres du Conseil de Surveillance qu'ils étaient tenus à la stricte confidentialité quant aux débats, discussions et décisions prises lors des réunions des Conseils.

## **PROCES VERBAUX DES REUNIONS DU CONSEIL**

Les procès-verbaux des réunions du Conseil de Surveillance sont établis à l'issue de chaque réunion et communiqués dans les meilleurs délais à tous les membres du Conseil de Surveillance.

## **PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE**

La société a mis en place un ensemble de procédures de contrôle interne afin d'assurer une gestion financière rigoureuse et la maîtrise des risques, et afin d'élaborer les informations financières données aux actionnaires sur la situation financière et les comptes.

## **ORGANISATION GENERALE**

*Qualité présente à toutes les étapes*

Les procédures de contrôle interne s'appuient sur l'effort global de qualité initié par la société il y a plusieurs années. Un département qualité créé au sein de la société joue un rôle clé de structuration dans le travail de tous les intervenants de la société. Ce département a principalement travaillé sur la partie R&D au cours de l'exercice 2002, les autres départements ont été visés par cet effort à partir de 2003.

Ce département a organisé au cours de l'exercice 2003 une formation « qualité » avec le cabinet *Siqualis* qui a été suivie par la totalité des employés de la société.

Un manuel qualité reprenant toutes les procédures validées est disponible et donne ainsi une vision globale du système qualité mis en place.

Le suivi des affaires réglementaires est également assuré par la société avec l'assistance d'un cabinet spécialisé recruté à l'extérieur.

#### *Responsabilités bien identifiées*

La société dispose d'organigrammes R & D qui permettent à tout employé d'identifier son supérieur hiérarchique et ses responsabilités. Pour les aider, ces organigrammes sont mis à jour, approuvés tous les trimestres et diffusés auprès de l'ensemble des employés grâce à un système de partage informatique.

#### *Manuel de procédure disponible et à jour*

Un manuel des procédures de contrôle interne, est disponible auprès des contrôleurs financiers en France comme aux Etats-Unis. Ce manuel est mis à jour régulièrement par chacun des intervenants sous le contrôle du département qualité.

Ce manuel regroupe notamment toutes les procédures couvrant les opérations relatives à l'élaboration et au traitement des informations comptables. Il inclut, entre autres, les procédures suivantes pour ne citer que quelques exemples :

- *Cycle achat* : cette procédure décrit toutes les opérations de l'identification du besoin, à l'autorisation, la comptabilisation, la vérification à la livraison et jusqu'au règlement du fournisseur. Cette procédure s'appuie sur une nouvelle organisation des achats de la société mise en place en 2003.
- *Cycle paie* : cette procédure décrit toutes les opérations de l'envoi des instructions au prestataire paie externe, à la vérification en retour des informations, le règlement et les comptabilisations générales et analytiques. Cette procédure s'appuie sur la Responsable des Ressources humaines recrutée en 2003 et fait appel à des personnes différentes pour chacune des étapes du processus.
- *Dépenses de R&D externalisées* : cette procédure et outils associés ont été mis en place pour répondre à la spécificité des opérations de la société. En effet, dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, la société fait appel à de nombreuses expertises extérieures qui entraînent la mise en place d'un nombre croissant de contrats de service ou de sous-traitance. Ces contrats sont tous revus par la Directrice Juridique avant signature par un Directeur Général et leur mise en œuvre fait l'objet d'un suivi par les responsables scientifiques et le contrôleur financier qui permet de suivre l'avancement des prestations.

Ces procédures sont des exemples des procédures contenues dans le manuel décrit ci-dessus.

Seuls les trois membres du Directoire ont la possibilité d'engager la société dans les limites décrites dans les statuts. Seules deux personnes ont le pouvoir de signature sur les comptes bancaires de la société en France : le Président du Directoire et le Directeur Financier, et trois aux Etats-Unis, le responsable administratif dans la limite de USD 7.000, le Directeur Financier et le Président du Directoire.

### *Social*

Les organes de représentation du personnel, délégués du personnel, comité d'entreprise et comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail sont en place et fonctionnent régulièrement. Un représentant du comité d'entreprise assiste depuis décembre 2003 aux réunions du Conseil de Surveillance.

La société dispose également d'un comité des rémunérations et des nominations et d'un comité juridique et d'audit.

### **MISE EN ŒUVRE DU CONTROLE INTERNE**

Les procédures de contrôle internes couvrent tous les mécanismes de décision dans lesquels une simple erreur pourrait entraîner des informations erronées ainsi que tous ceux dans lesquels la répétition des opérations fait qu'une petite erreur répétée à plusieurs reprises peut entraîner des erreurs substantielles.

L'application de ces procédures s'est appuyée sur la création de nouveaux outils de suivi des comptes clés (achats, paies, dépenses externalisées, collaborations...). Ces outils couvrent principalement le contrôle opérationnel, le reporting financier, le contrôle de gestion, et le suivi des actifs.

Par la taille réduite de ses équipes, la société ne s'est pas pour le moment dotée d'une structure d'audit interne distincte. La société s'est cependant appliquée à mettre en place une séparation stricte des tâches à chaque fois que cela était possible. La forte implication de chaque responsable dans la gestion quotidienne des opérations apparaît actuellement comme étant la meilleure garantie contre tout comportement non conforme.

L'application de ces procédures qui sont mises à jour régulièrement a permis d'augmenter la fiabilité des informations et permet d'identifier les erreurs très en amont dans les cycles comptables.

L'un des objectifs du système de contrôle interne est de prévenir et maîtriser les risques résultant de l'activité de l'entreprise et les risques d'erreurs ou de fraudes, en particulier dans les domaines comptable et financier. Comme tout système de contrôle, il ne peut cependant fournir une garantie absolue que ces risques sont totalement éliminés.

## **ELABORATION ET CONTROLE DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIERE**

Les contrôleurs financiers au niveau de la société mère et de la filiale américaine assistent le directeur financier et sont les personnes chargées de l'élaboration des comptes et du contrôle de l'information financière diffusée aux actionnaires.

La société communique de manière mensuelle et trimestrielle à ses actionnaires et Conseil de Surveillance des *comptes de résultats* consolidés et une situation de trésorerie. Ces comptes sont présentés sous le même format que le budget approuvé chaque année par le Conseil de Surveillance, et systématiquement comparé à celui-ci. Tous les écarts sont analysés.

Le Comité juridique et d'audit dont la composition est décrite plus haut se réunit avec la direction générale de la société et les commissaires aux comptes dans les trois mois de la clôture de l'exercice pour contrôler la tenue des comptes annuels et des comptes consolidés de l'exercice écoulé et l'adéquation des procédures de contrôle interne utilisées pour l'élaboration et le traitement de l'information comptable et financière.

Au cours de l'exercice 2004, la société a fait l'objet d'une revue des comptes sociaux et consolidés intermédiaires arrêtés au 30 juin 2004 réalisée par ses commissaires aux comptes. Ces auditeurs ont conclu que les informations comptables et financières disponibles étaient pertinentes.

D'une manière générale, l'information et les relations avec les commissaires aux comptes se font très régulièrement afin de pouvoir anticiper sur tous les points d'incertitude.

## **POUVOIRS DU DIRECTOIRE ET DE SES MEMBRES**

L'article 15 des statuts apporte aux pouvoirs du directoire les limitations décrites ci-dessous.

Le directoire ne peut, sans y être autorisé préalablement par le Conseil de Surveillance :

- embaucher, licencier ou modifier la rémunération des cadres dont le salaire annuel brut excéderait par cadre € 183.000 charges patronales incluses ;
- modifier la rémunération des membres du directoire à quelque titre que ce soit ;
- prendre des décisions exceptionnelles, stratégiques et/ou de nature à modifier de façon significative le fonctionnement de la société et/ou la nature et l'étendue de ses activités (rachat de sociétés, joint-ventures, cession des principaux actifs) ;
- prendre toute décision d'investissement pour un montant supérieur à € 200.000 ;
- décider l'introduction de la société à la cote d'une bourse de valeurs ;
- décider le déclenchement ou la conduite d'un contentieux n'entrant pas dans le cadre d'une gestion normale de la société.

En outre, le directoire doit informer les membres du Conseil de Surveillance de l'embauche, du licenciement et de toutes modifications de la rémunération des salariés de la société et de sa filiale dont le salaire annuel brut excéderait € 100.000, charges patronales non incluses.

Par ailleurs, le Conseil de Surveillance a attribué des pouvoirs de représentation de la société à deux membres du directoire qui portent le titre de « directeur général » et approuvé une répartition des tâches et responsabilités au sein du directoire lors d'une réunion du 14 mars 2002.

*6.2.5.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour les exercices clos le 31 décembre 2003 et le 31 décembre 2004*

### **Exonhit Therapeutics, S.A.**

Exercice clos le 31 décembre 2003

**Rapport du commissaire aux comptes, établi en application du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil de surveillance de la société Exonhit Therapeutics S.A., pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Exonhit Therapeutics S.A. et en application des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

Sous le contrôle du conseil de surveillance, il revient au directoire de définir et de mettre en œuvre des procédures de contrôle interne adéquates et efficaces. Il appartient au président du conseil de surveillance de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations et déclarations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations et déclarations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, présentés dans le rapport du président ;
- prendre connaissance des travaux sous-tendant les informations ainsi données dans le rapport.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations et déclarations données concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du président du conseil de surveillance, établi en application des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Le 7 mai 2004

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jégourel

## **EXONHIT THERAPEUTICS, S.A.**

Exercice clos le 31 décembre 2004

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Exonhit Therapeutics, et en application des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

Il appartient au président du conseil de surveillance de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations données dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle

interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des objectifs et de l'organisation générale du contrôle interne, ainsi que des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, présentés dans le rapport du président ;
- prendre connaissance des travaux sous-tendant les informations ainsi données dans le rapport.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations données concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du président du conseil de surveillance, établi en application des dispositions du dernier alinéa de l'article de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Paris et Paris-La Défense, le 2 mai 2005

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Alain Wernert

Jean-Yves Jégourel

### **6.3 PERSPECTIVES D'AVENIR ET STRATEGIE**

Voir le paragraphe 5.2.8 « Perspectives d'avenir » du présent document de base.

### **6.4 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES**

La Société n'est partie à aucune procédure judiciaire ou arbitrale en cours susceptible d'avoir ou ayant eu dans un passé récent une incidence sur sa situation financière, son activité, son résultat et le cas échéant, sur son Groupe.

Au 30 juin 2005, le montant provisionné pour litiges concernant des anciens salariés dans les comptes consolidés semestriels s'élève à 217 k euros (voir note 8 des notes annexes aux comptes semestriels clos le 30 juin 2005).

### **6.5 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE DE LA SOCIETE DEPUIS LE SEMESTRE CLOS LE 30 JUIN 2005**

La Société n'a pas eu de changement significatif de sa situation financière ou commerciale depuis le semestre clos le 30 juin 2005.

## 6.6 INTERETS ET REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS

### 6.6.1 Intérêts des dirigeants<sup>1</sup> dans le capital de la Société et des sociétés du Groupe

Au 31 août 2005, la participation de chaque dirigeant dans le capital de la Société se présente comme suit :

Intérêts des dirigeants dans le capital de la Société au 31 août 2005	Nombre d'actions	%
<b>Membres du Directoire</b>		
Bruno Tocqué	1 252 996	6,50%
Fabien Schweighoffer	1 249 000	6,49%
Laurent Bracco	1 249 000	6,49%
Philippe Rousseau	0	0,00%
<b>Membres du Conseil de surveillance</b>		
CDC Entreprises Innovation, représenté par Monsieur Hervé de Kergrohen	3 037 000	15,78%
Dresdner Kleinwort Wasserstein, représenté par Monsieur Daniel Green	2 666 660	13,85%
Gilles Brisson	20 321	0,11%
Jean-Luc Belingard	20 000	0,10%
Edmund Olivier de Vezin	1 000	0,01%
Laurent Condomine	1 <sup>2</sup>	0,00%
Michel Picot	1 <sup>2</sup>	0,00%
Patrick Langlois	1 <sup>2</sup>	0,00%

1. Le terme dirigeants désigne les membres du Directoire et les membres du Conseil de surveillance de la Société tels que présentés au chapitre 6 du présent document de base.

2. Prêts de consommation.

### 6.6.2 Montant global des rémunérations et avantages en nature versés aux mandataires sociaux<sup>1</sup>

Le tableau ci-dessous fait apparaître les rémunérations brutes versées par la Société et les sociétés du Groupe aux mandataires sociaux au cours de l'exercice 2003 et de l'exercice 2004 :

Nom	Fonctions	2003		2004	
		Rémunération (en euros)	Avantages de toute nature (en euros)	Rémunération (en euros)	Avantages de toute nature (en euros)
Bruno Tocqué	Président du Directoire Directeur de la recherche et développement	228 469	4 290	230 300	4 308
Laurent Bracco	Membre du Directoire Directeur général en charge de la recherche technologique	165 352	4 290	166 588	4 308
Fabien	Membre du Directoire	165 352	4 290	170 000	4 308

<sup>1</sup> Le terme mandataire social vise les membres du Directoire et les membres du Conseil de surveillance de la Société.



Nom	Fonctions	2003		2004	
		Rémunération (en euros)	Avantages de toute nature (en euros)	Rémunération (en euros)	Avantages de toute nature (en euros)
Schweighoffer	Directeur général en charge de la recherche thérapeutique				
Philippe Rousseau <sup>(1)</sup>	Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	-	-	153 300	2 712

<sup>(1)</sup> Monsieur Philippe Rousseau a été nommé membre du Directoire par le Conseil de surveillance de la Société le 25 juillet 2005.

Le montant de la rémunération versée à chaque membre du Directoire au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004 comprend une partie fixe (80% du total versé) et une partie variable (20% du total versé). La partie variable de la rémunération des membres du Directoire repose sur des critères de développement de la Société présentés chaque année par le Directoire au Conseil de surveillance pour approbation.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, la Société n'a versé aucun jeton de présence aux membres du Conseil de surveillance.

Le montant total des rémunérations et des avantages de toute nature versés au titre de l'exercice 2004 par la Société et ses filiales aux cadres dirigeants s'est élevé à 735 824 euros.

Messieurs Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer et Laurent Bracco bénéficient d'une indemnité contractuelle de départ correspondant à douze mois de leur salaire brut, étant précisé que cette indemnité est calculée sur la base de la moyenne des douze mois précédant la rupture de leur contrat de travail.

Les membres du Directoire bénéficient du régime général des retraites.

### 6.6.3 Options de souscription d'actions consenties aux mandataires sociaux et options levées par ces derniers

Le tableau ci-dessous présente les informations sur les options de souscription consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux en 2004 et depuis le début de l'exercice 2005 jusqu'au 31 août 2005.

Option de souscription d'actions consenties à chaque mandataire social					
Bénéficiaires	Date d'octroi	Nombre d'options attribuées	Prix d'exercice (€)	Date d'échéance	Plan 2001
Bruno Tocqué	31/03/04	25 000	3,75	31/03/14	29/11/01
Laurent Bracco	31/03/04	20 000	3,75	31/03/14	29/11/01
Fabien Schweighoffer	31/03/04	20 000	3,75	31/03/14	29/11/01
Philippe Rousseau	31/03/04	24 000	3,75	31/03/14	29/11/01

*Options de souscription exercées par les mandataires sociaux en 2004 et depuis le début de l'exercice 2005 jusqu'au 31 août 2005.*

Néant.

#### **6.6.4 Informations sur les opérations conclues avec les membres des organes d'administration, de direction et avec les principaux actionnaires de la Société**

Voir rapport spécial du Commissaire aux comptes sur les conventions réglementées présenté au paragraphe 5.3.2.3 du présent document.

Depuis le début de l'exercice 2005, le Conseil de surveillance de la Société a autorisé la conclusion de deux séries de conventions réglementées le 5 septembre 2005 : (i) les actes de cession à la Société des Bons E et Bons F détachables des ABSA émis par la Société sur la base de la décision de l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001, et (ii) les actes de cession à la Société des futurs Bons F qui seraient susceptibles d'être émis et seraient attachés aux actions nouvelles issues de la conversion des OCABSA dans la mesure où certains de leurs porteurs siègent au Conseil de surveillance ou au Directoire de la Société.

#### **6.6.5 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration et de direction**

Néant.

### **6.7 INTERESSEMENT DU PERSONNEL**

#### **6.7.1 Contrats d'intéressement et de participation**

##### *6.7.1.1 Plan d'Epargne d'entreprise*

La Société a mis en place le 2 mars 1999 un plan d'épargne d'entreprise par octroi qui a été modifié le 11 mars 2000.

Tous les salariés de l'entreprise peuvent participer au plan sans condition d'ancienneté. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, l'intéressement éventuel, la participation lorsqu'un accord de participation le prévoit, l'abondement de l'entreprise ainsi que par les comptes bloqués arrivés à échéance.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à verser, trimestriellement une somme déterminée qui ne peut annuellement être inférieure à 152,45 euros. La résiliation de l'engagement est automatique et immédiate lorsque l'adhérent cesse d'être salarié de l'entreprise. Une résiliation de l'engagement est possible à la fin de chaque année par lettre parvenue avant le 5 janvier au service du personnel.

L'abondement de l'entreprise est égal à 100% du versement du salarié, limité à 762,25 euros par an et par salarié. Ce montant est révisable chaque année.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du dernier jour du sixième mois de l'année au cours de laquelle ont été effectués les versements (ou du dernier jour du 3<sup>ème</sup> mois lorsque la participation est gérée dans le cadre du plan d'épargne). Les sommes versées sont affectées immédiatement et en totalité à la souscription de parts de fonds commun de placement (trois fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan).

## 6.7.2 Options conférées au personnel sur des actions de la Société

### 6.7.3 Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions

Il existe actuellement trois plans d'options de souscription d'actions au sein de la Société.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 9 septembre 2005 a autorisé le Directoire à consentir des options de souscription ou d'achat d'actions dans la limite d'un nombre maximal de 200 000 actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux de la Société ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-180 du Code de commerce.

A la date du présent document de base, aucune option n'a été octroyée dans le cadre de cette autorisation.

#### PLAN 1998

Date de l'assemblée générale	26 janvier 1998
	Tranche n° 1
Date du Conseil d'administration	27 janvier 1999
Nombre d'options autorisées	dans la limite d'un montant nominal maximal de 15 244,90 euros
Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(1)</sup>	952 806 actions au maximum
Nombre d'options attribuées <sup>(2)</sup>	238 000
Nombre d'options caduques <sup>(2)</sup>	109 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées <sup>(1)</sup> dont :	129 000
- mandataires sociaux (au total)	90 000
- non mandataires sociaux	39 000
Point de départ d'exercice des options	27 janvier 2000
Date ultime d'exercice	27 janvier 2009
Prix de souscription par action <sup>(1)</sup>	0,016 euro
Nombre d'actions souscrites au 31 août 2005 <sup>(1)</sup>	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 août 2005 <sup>(1)</sup>	129 000

(1) Ce nombre a été ajusté afin de tenir compte de la division de la valeur nominale de l'action intervenue le 28 mai 2001.

(2) Le solde des options non encore octroyées a été annulé par l'assemblée générale des actionnaires de la Société du 2 février 2000.

## PLAN 2000

Date de l'assemblée générale	2 février 2000		
	Tranche n° 1	Tranche n° 2	Tranche n° 3
Date du Conseil d'administration/Directoire	9 mai 2000	8 janvier 2001	29 mars 2001
Nombre d'options autorisées	Dans la limite d'un montant nominal maximal de 15 244,90 euros		
Nombre total d'actions pouvant être souscrites <sup>(1)</sup>	952 806 actions au maximum		
Nombre d'options attribuées <sup>(2)</sup>	441 000	60 000	189 000
Nombre d'options caduques <sup>(2)</sup>	50 000	6 000	39 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuée	391 000	54 000	150 000
dont : - mandataires sociaux (au total)	90 000	0	0
- non mandataires sociaux	301 000	54 000	150 000
Point de départ d'exercice des options	9 mai 2001	8 janvier 2002	29 mars 2002
Date ultime d'exercice	9 mai 2010	8 janvier 2011	29 mars 2011
Prix de souscription par action <sup>(1)</sup>	1,25 euro	4,29 euros	4,29 euros
Nombre d'actions souscrites au 31 août 2005 <sup>(1)</sup>	0	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 août 2005 <sup>(1)</sup>	391 000	54 000	150 000

(1) Ce nombre a été ajusté afin de tenir compte de la division de la valeur nominale de l'action intervenue le 28 mai 2001.

(2) Le solde des options non encore octroyées a été annulé par l'assemblée générale des actionnaires de la Société du 29 novembre 2001.

## PLAN 2001

Date de l'assemblée générale	29 novembre 2001					
	Tranche n° 1	Tranche n° 2	Tranche n° 3	Tranche n° 4	Tranche n° 5	Tranche n° 6
Date du Conseil d'administration/Directoire	5 mars 2002	9 juillet 2002	3 décembre 2002	31 mars 2003	5 décembre 2003	31 mars 2004
Nombre d'options autorisées	Dans la limite d'un montant nominal maximal de 16 000 euros					
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	1 000 000 actions au maximum					
Nombre d'options attribuées	308 900	54 900	77 000	201 300	13 000	252 392
Nombre d'options caduques	35 267	6 600	0	42 000	0	41 632
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées	273 633	48 300	77 000	159 300	13 000	210 760
dont : - mandataires sociaux (au total)	39 000	0	72 000	45 000	0	89 000
- non mandataires sociaux	235 633	54 900	5 000	114 300	13 000	121 760
Point de départ d'exercice des options	5 mars 2003	9 juillet 2003	3 décembre 2003	31 mars 2004	5 décembre 2004	31 mars 2005
Date ultime d'exercice	5 mars 2012	9 juillet 2012	3 décembre 2012	31 mars 2013	5 décembre 2013	31 mars 2014
Prix de souscription par action	3,75 euros					
Nombre d'actions souscrites au 31 août 2005	0	0	0	0	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 août 2005	273 633	48 300	77 000	159 300	13 000	210 760

### 6.7.3.1 Options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés de la Société (non mandataires sociaux) et options levées par ces derniers en 2004 et depuis le début de l'exercice 2005 jusqu'au 31 août 2005

Le tableau ci-dessus présente le nombre total d'options de souscription d'actions attribuées aux dix salariés (non-mandataires sociaux) pour l'exercice 2004 et depuis le début de l'exercice 2005 :

Nombre total d'options attribuées	Prix moyen pondéré	Plan 2001
148.000	3,75 euros	29/11/2001

Ces options ont représenté 58,64% du total des options attribuées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 juillet 2005.

*Levée d'options de souscription d'actions par les dix salariés (non mandataires sociaux) dont le nombre d'actions ainsi souscrites est le plus élevé en 2004 et depuis le début de l'exercice 2005 jusqu'au 31 août 2005.*

Néant.

## GLOSSAIRE

Acétylcholinesterase.....	Enzyme qui catalyse spécifiquement l'hydrolyse de l'acétylcholine (composé transmettant des signaux entre cellules nerveuses dans le cerveau) en acide acétique et en choline.
ADN .....	Acide DésoxyriboNucléique. Macromolécule de poids moléculaire élevé, formée de polymères de nucléotides, qui se présente sous forme d'une double chaîne hélicoïdale dont les deux brins sont complémentaires, et qui constitue le génome de la plupart des organismes vivants.
Agoniste .....	Composé qui stimule ou déclenche une activité biologique, agissant communément sur un récepteur.
AMPc .....	Acide adénosine Mono Phosphate cyclique : une molécule régulatrice de la viabilité et de la différenciation neuronale.
Antagoniste.....	Composé qui inhibe une activité biologique par compétition avec un agoniste.
ARN .....	Acide RiboNucléique. Une substance chimique qui se trouve dans le noyau et le cytoplasme des cellules ; il joue un rôle clé dans la synthèse des protéines et dans d'autres activités biochimiques de la cellule. La structure de l'ARN est similaire à celle de l'ADN. Il y a plusieurs classes de molécules d'ARN, incluant l'ARN messenger, l'ARN de transfert, l'ARN ribosomal et d'autres petits ARN, chacun ayant des fonctions bien spécifiques et différentes.
ARN messenger.....	Molécule d'ARN mature transcrite à partir de l'ARN pré-messenger, et qui sert de modèle pour la traduction d'une protéine par l'action des ribosomes.
ARN pré-messenger .....	Molécule d'ARN transcrite à partir de l'ADN d'un gène, et qui doit subir plusieurs transformations (dont fait partie l'épissage) pour générer un ARN messenger.
Assurance de la qualité.....	Ensemble d'actions systématiques et planifiées qui sont mise en oeuvre pour s'assurer qu'une activité (par exemple la fabrication d'un produit ou les essais cliniques) est réellement réalisée et que les données générées et documentées le sont en accord avec les réglementations en vigueur.
Autorisation de Mise sur le Marché.....	Autorisation de commercialisation d'une substance médicamenteuse accordée par une Autorité réglementaire (EMA, 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, et qui traite de l'application de l'informatique aux sciences biologiques.
Biopuce à ADN .....	<i>Micro-array</i> . Arrangement ordonné, sur un support miniaturisé de verre, de silicium ou de polymère, de centaines ou de milliers de sondes moléculaires dont la séquence nucléotidique est connue, et dont la fonction est de reconnaître, dans un mélange, leurs séquences nucléotidiques complémentaires.
Biotechnologie .....	Application des techniques qui utilisent des organismes vivants ou certains de leurs composants à des fins pratiques, techniques ou industrielles.
Cascade ou chemin de signalisation.....	Séquence de réactions chimiques ou biologiques par lesquelles une substance est convertie en une autre.
Chimie médicinale.....	Discipline qui a pour objet la découverte, la conception, l'identification et la préparation de substances biologiquement actives.
Cible thérapeutique .....	Composant cellulaire (récepteur, enzyme,...) qui constitue la cible de médicaments.
Cognition.....	Désigne l'ensemble des activités mentales (pensée, perception, action, volonté, mémorisation, rappel, apprentissage) impliquées dans la relation de l'être humain à son environnement et qui lui permettent d'acquérir et de manipuler des connaissances (associations, rétroaction, traitement de l'information, résolution de problèmes, prise de décision etc.).
Commission Européenne.....	Corps Exécutif de l'Union Européenne.
DATAS <sup>TM</sup> .....	<i>Differential Analysis of Transcripts with Alternative Splicing</i> – Analyse Différentielle des Transcrits par l'Épissage Alternatif : une technologie brevetée de biologie moléculaire dédiée à l'identification et la caractérisation d'événements d'épissage alternatif permettant de fournir des informations clés sur la détection, le diagnostic et le traitement des maladies.
Dégénérescence maculaire .....	Altération de la zone centrale de la rétine permettant la vision fine et précise (macula) provoquant une perte

progressive de la vision.

Démence.....	Détérioration globale des fonctions cognitives chez une personne ayant un état de conscience normal.
Démence vasculaire.....	Syndrome démentiel résultant de la mort neuronale consécutive à des accidents cérébro-vasculaires unique ou répétés, se caractérisant par une installation par paliers, associée à des signes neurologiques focaux.
Développement clinique.....	Processus de démonstration chez l'homme de l'innocuité, de l'efficacité et de l'utilité d'un principe pharmacologiquement actif. Ce processus comprend des études initiales de sécurité chez le volontaire sain, puis des études de complexité croissante d'efficacité et de sécurité dans des groupes de patients atteints de la maladie cible. Ces essais sont classés en Phases, de la Phase I à la Phase IV.
Double aveugle.....	Méthode utilisée lors des essais cliniques comparatifs afin d'éviter les biais pouvant survenir dans la mesure de l'efficacité et/ou de la sécurité du produit à l'étude. Ni le patient ni le médecin ne savent à quel groupe de traitement (placebo ou produit à l'étude) le patient appartient.
Efficacité .....	Qualité d'un médicament qui améliore les symptômes, ou l'évolution d'une maladie.
EHT 0101 .....	Médicament candidat d'ExonHit actuellement en cours de développement pré-clinique pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique.
EHT 0202 .....	Médicament candidat d'ExonHit actuellement en essai clinique de Phase I pour le traitement de différentes maladies neurodégénératives et dans le domaine de l'ophtalmologie.
EHT 0204 .....	Médicament candidat d'ExonHit qui est actuellement en cours de développement pré-clinique pour le traitement de différentes maladies dans le domaine de l'ophtalmologie
EHT 0205 .....	Médicament candidat d'ExonHit actuellement en cours de développement pré-clinique pour le traitement de différentes maladies dans le domaine de l'ophtalmologie.
EHT 0206 .....	Médicament candidat d'ExonHit actuellement en cours de développement pré-clinique pour le traitement de différentes maladies neurodégénératives



EMEA.....	<i>European Medicines Agency</i> . Autorité réglementaire Européenne qui contrôle le développement et la mise sur le marché des médicaments.
Enzyme.....	Macromolécule généralement de nature protéique qui est caractérisée par son activité catalytique gouvernant des réactions biochimiques spécifiques au sein de l'organisme.
Epissage alternatif .....	Processus naturel générant la production (transcription) de deux ou de plusieurs ARNs messagers différents à partir d'un seul gène.
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine (« ESB ») ou maladie de la « vache folle »
Essai .....	Procédé quantitatif ou qualitatif capable de mesurer ou de détecter une substance particulière.
Effet/Evénement indésirable .....	Tout événement nocif chez un patient ou un participant à un essai clinique, qu'il y ait ou non administration d'un produit à l'étude.
Excitotoxicité	Propriété qu'ont certains acides aminés excitateurs (tel le glutamate) de pouvoir provoquer l'intoxication et la mort de certaines cellules ou de certains tissus par excès de stimulation de leurs récepteurs.
Exon .....	Fragment codant d'un gène qui persiste dans l'ARN messager.
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i> . Autorité réglementaire américaine qui contrôle le développement et la mise sur le marché des médicaments.
Gène .....	Séquence ordonnée de nucléotides qui occupe une position précise sur un chromosome déterminé et qui constitue une information génétique dont la transmission est héréditaire.
GABA.....	Acide Gamma-AminoButyrique. Substance synthétisée à partir de l'acide glutamique, présente dans le cerveau, et qui est un neuromédiateur ayant un effet inhibiteur rapide sur la neurotransmission.
Génome .....	Totalité du matériel génétique porté par l'ensemble des chromosomes d'un organisme.
Génomique .....	Discipline scientifique qui a pour objet d'inventorier l'ensemble des gènes d'un organisme vivant et d'en étudier les fonctions.

<i>In vitro</i> .....	Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une réaction qui se produit en tube à essai, hors d'un organisme vivant.
<i>In vivo</i> .....	Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une exploration qui est observée ou pratiquée dans l'organisme vivant.
IND.....	<i>Investigational New Drug</i> . Nouveau Médicament de Recherche qui peut être utilisé dans un essai clinique après avoir reçu l'approbation de la FDA sur la base de la soumission d'un dossier réglementaire contenant des données relatives à ce nouveau médicament de recherche.
Intron .....	Segment de gène situé entre des exons qui est excisé avant la traduction de l'ARN messenger et qui ne sert pas au codage de la synthèse protéique.
Ischémie .....	Occlusion des vaisseaux sanguins dans le cerveau induisant une carence en oxygène du tissu cérébral entraînant la lésion de ce dernier.
Leucémie myéloïde chronique.....	Forme de leucémie chronique qui atteint surtout les adultes, caractérisée par une prolifération de type leucémique portant essentiellement sur les granulocytes neutrophiles au stade de myélocytes, accessoirement sur les cellules d'autres séries myéloïdes.
Maladie d'Alzheimer.....	Maladie dégénérative du système nerveux central responsable d'un syndrome démentiel (diminution de la mémoire et du jugement, perte des capacités cognitives). C'est la plus fréquente des démences.
Maladie de Parkinson.....	Maladie dégénérative du système dopaminergique du cerveau, responsable du syndrome extrapyramidal associant tremblement de repos, rigidité et akinésie. Ce syndrome est responsable de perturbations de la marche et s'accompagne de troubles de l'adaptation posturale, provoquant des chutes. Un syndrome démentiel est observé dans 30% des cas.
Maladie neurodégénérative .....	Groupe de maladies du système nerveux central caractérisé par une perte graduelle et progressive du tissu nerveux.
Mécanisme d'action .....	Méthode par laquelle un médicament produit son effet.
Médicament.....	Substance ou composition présentant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies ou pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical.

NMDA.....	N-méthyl-D-aspartate. Acide amine excitotoxique qui se lie sélectivement aux récepteurs du glutamate sur les neurones.
Ophthalmologie.....	Branche de la médecine qui se consacre à l'étude anatomique, physiologique et pathologique de l'œil et de ses annexes ainsi qu'au traitement de leurs affections.
Pharmacocinétique .....	Étude des différentes étapes du devenir des substances pharmacologiquement actives dans l'organisme : absorption, distribution, localisation, transformation et excrétion, en fonction du temps et de la dose administrée.
PK.....	Pharmacocinétique.
Placebo .....	Substance dépourvue de toute activité pharmacologique, mais pouvant agir par un mécanisme psychologique chez certains patients lorsqu'elle est substituée à un médicament.
Profil de sécurité.....	Terme utilisé en relation avec les effets indésirables produits par un médicament.
Promoteur .....	Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.
Protéine.....	Une molécule composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés assemblés dans un ordre spécifique ; cet ordre est déterminé par la séquence des nucléotides sur le gène ou les gènes codant pour cette protéine. Les protéines sont nécessaires à la structure, la fonction et la régulation des cellules, des tissus et des organes et chaque protéine a une ou des fonctions uniques. Les hormones, les enzymes et les anticorps sont des exemples de protéines.
Protocole.....	Document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai.
Récepteur.....	Molécule localisée dans la cellule ou à sa surface, sur laquelle un agoniste ou un antagoniste va se fixer pour induire ou bloquer une réponse biologique.
Rétinite pigmentaire .....	Affection d'origine héréditaire résultant de la dégénérescence progressive des cellules visuelles, débutant dans les bâtonnets de la périphérie puis envahissant toute la rétine, aboutissant à une cécité totale.
Rétinopathie diabétique.....	Affection rétinienne chez les patients diabétiques.

Safe-Hit™ .....	Outil de recherche qui permet aux chercheurs de classer des composés sur la base de leur toxicité. Cet outil est constitué d'une bibliothèque d'évènements d'épissage spécifiques de la toxicité.
Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) .....	Plus généralement toute forme de maladie du motoneurone, dénommée par ailleurs maladie de Charcot ou de Lou Gehrig. Maladie neurodégénérative progressive caractérisée par l'atteinte sélective des cellules motrices de la moelle épinière, du tronc cérébral et des voies corticospinales, qui entraîne un déficit moteur périphérique, des fasciculations, une amyotrophie et des troubles respiratoires. Selon le mode de début, on distingue deux formes : (i) bulbaire dans laquelle l'atteinte clinique porte plus particulièrement sur les neurones du Tronc Cérébral responsables de la phonation et de la déglutition, et (ii) périphérique dans laquelle les territoires initialement affectés sont les membres supérieurs (mains) ou inférieurs (pieds). Les formes périphériques évoluent souvent vers l'atteinte bulbaire et respiratoire associées.
SpliceArray.....	Nouvelle génération de biopuces permettant la détection de tous les événements de transcription et d'épissage.
Thérapeutique.....	Qui possède des propriétés susceptibles de guérir une maladie.
Toxicologie.....	L'étude, dans des systèmes biologiques, des effets indésirables et toxiques de médicaments reliés à l'administration de ces substances à des doses bien supérieures à celles utilisées dans la pratique médicale classique.
Transcription .....	Passage de l'information génétique de l'ADN à l'ARN, sous forme de ribonucléotides complémentaires, survenant durant la synthèse de l'ARN simple brin à partir d'une matrice d'ADN par l'action d'une ARN polymérase.

## **ANNEXE A - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2002**

**EXONHIT THERAPEUTICS S.A.**  
**Société anonyme à directoire et conseil de surveillance**  
**au capital de 307 968,32 euros**  
**Siège social : 26, rue Brunel**  
**75017 Paris**  
**RCS Paris 414 488 171**

-----

### **ASSEMBLEE GENERALE DU 23 MAI 2003, RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE SUR LES OPERATIONS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2002**

Chers Actionnaires,

Nous vous avons réunis en assemblée générale ordinaire annuelle en application des statuts et de la loi sur les sociétés commerciales pour vous rendre compte de l'activité de la société et de sa filiale au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2002, des résultats de cette activité et des perspectives d'avenir, et soumettre à votre approbation les comptes annuels et consolidés dudit exercice.

Les convocations prescrites par la loi vous ont été régulièrement adressées et tous les documents et pièces prévus par la réglementation en vigueur ont été tenus à votre disposition dans les délais impartis.

#### **SITUATION ET ACTIVITE DE LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE 2002**

Nous traversons une situation économique extrêmement défavorable au développement de sociétés de haute technologie et les perspectives de redémarrage de l'investissement et de la croissance sont encore éloignées. De nombreuses sociétés de biotechnologie doivent faire face à des problèmes de trésorerie et tentent de répondre à ces difficultés par des opérations de rapprochement dont l'issue pourrait bien être incertaine. Dans ce contexte difficile ExonHit Therapeutics est dans une situation privilégiée car elle dispose de fonds propres et d'une forte capacité de croissance organique.

La société a mené à bien les différents objectifs affichés pour l'année 2002 dans le rapport de gestion de l'année précédente :

- **Recherche et Développement :**

Nous avons engagé les essais cliniques de phase II avec la molécule EHT 0201 pour le traitement de patients atteints de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). Il s'agit d'une étude clinique européenne, regroupant 12 centres de recherche clinique situés en France, en

Angleterre, en Allemagne et en Belgique. Les 400 patients de l'étude ont été recrutés avec succès en quatre mois, d'octobre 2002 à début février 2003.

Dans le même temps, la société a engagé des démarches auprès des autorités réglementaires européennes afin de faire reconnaître la molécule EHT 0201 comme traitement d'une pathologie « orpheline ».

La molécule EHT 0202 a passé avec succès les tests réglementaires pré-cliniques et pourrait entrer en étude de Phase I dès 2003, avec comme objectif l'évaluation de son efficacité et de sa tolérance pour le traitement de maladies neurodégénératives comme la SLA, ou bien de rétinopathies.

Nous avons consolidé notre programme de recherche dans les cancers, en collaboration avec des réseaux d'experts internationaux et abouti aux résultats suivants :

- le programme de découverte dans l'angiogénèse tumorale a permis la découverte de cibles thérapeutiques et la synthèse de nombreux dérivés de la série EHT 0101 (accord de l'office américain des brevets sur le dossier 10/085,141) ;
- nous avons découvert et protégé de nouveaux variants du « Prostate Specific Antigen » (PSA) ;
- nous avons engagé un programme de recherche en collaboration avec l'hôpital Lahey Clinic de Boston, USA, dans le domaine du diagnostic du cancer du colon ;
- nous avons obtenu l'accord de l'office des brevets américains pour l'utilisation de notre procédé de découverte dans le domaine des diagnostics sanguins.

- **Affaires commerciales**

Nous avons poursuivi nos projets commerciaux et signé les contrats de recherche que nous espérons :

- Un contrat de recherche, de co-développement et de co-commercialisation a été conclu en fin d'année avec la société Allergan dans le domaine des maladies neurodégénératives (ophtalmologie, douleur neuropathique, maladie d'Alzheimer et SLA). Ce nouvel accord permet à la société d'augmenter sa ligne de revenus avec une visibilité accrue au moins sur les trois prochaines années et offre la possibilité de gonfler le portefeuille de produits. Cette collaboration signale également aux sociétés pharmaceutiques qu'ExonHit Therapeutics est un partenaire de choix ;
- Deux contrats de recherche avec la société Roche Diagnostics ont été signés dans le domaine des diagnostics vétérinaires, encéphalopathie spongiforme bovine et « scrapie » du mouton ;
- Des contrats complémentaires relatifs à notre plate-forme de service Safe-Hit ont été signés avec les sociétés Servier et Pierre Fabre Médicament.

Ces différents accords génèrent des flux de revenus récurrents à la Société et lui permettent ainsi de diminuer les risques liés aux perspectives d'investissement pour nos actionnaires dans un avenir à moyen terme.

- **Financement et Infrastructure**

En ce qui concerne le financement :

- Le 15 janvier 2002, le Directoire a constaté la réalisation d'une augmentation de capital d'un montant total de 4.500.000 euros (prime d'émission incluse) suite à la souscription de 1.200.000 actions privilégiées de catégorie C série C2, auxquelles sont attachés des bons de souscription E2 et F2 détachables. Cette augmentation de capital avait été approuvée par l'assemblée générale mixte qui s'est tenue le 29 novembre 2001. Les fonds ont été déposés à la Banque BNP Paribas, laquelle a délivré le 15 janvier 2002 le certificat du dépositaire prévu par la loi.
- De la même manière, le Directoire a constaté le 22 juillet 2002 la réalisation d'une augmentation de capital réservée à un investisseur, M. Gilles Brisson, d'un montant total de 76.200 euros (prime d'émission incluse) suite à la souscription de 20.320 actions ordinaires de catégorie A. Les fonds ont été déposés à la banque Société Générale, laquelle a délivré le 22 juillet 2002 le certificat du dépositaire prévu par la loi.

En ce qui concerne les infrastructures :

- Le laboratoire de recherche situé boulevard Masséna a été agrandi d'une surface de 150 m<sup>2</sup> permettant de mettre en place un laboratoire de chimie analytique et de synthèse organique.
- Dans le but de mettre en place un processus Qualité et Objectifs de Sécurité, la société a recruté un consultant extérieur afin d'auditer les procédures qualité et sécurité de la société. Suite à cet audit, la Société s'est lancée dans un processus visant à augmenter la sécurité, notamment par la mise en place d'un processus de contrôle de qualité.

## **ACTIVITE DE LA FILIALE AMERICAINE AU COURS DE L'EXERCICE 2002**

La signature en décembre 2001 d'un contrat avec la société IDEC Pharmaceutical Corporation pour la mise au point d'anticorps thérapeutiques pour le traitement des tumeurs de la prostate a permis à la société ExonHit Therapeutics, Inc., filiale américaine de la Société, de commencer à générer du chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2002. L'activité du laboratoire de Gaithersburg ouvert en 2002 a consisté essentiellement au déroulement du programme de recherche prévu par ce contrat.

## **RESULTATS ECONOMIQUES ET FINANCIERS**

### *Résultats économiques et financiers de l'ensemble consolidé*

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et ceux de sa filiale américaine, Exonhit Therapeutics, Inc. La date de clôture des comptes consolidés est le 31 décembre 2002.

Au cours de l'année 2002 :

- le chiffre d'affaires consolidé s'est élevé à 3.328 milliers d'euros contre 618 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. La contribution de chacune des sociétés au chiffre d'affaires consolidé est la suivante:
  - ExonHit Therapeutics S.A. 2.762 K€
  - ExonHit Therapeutics, Inc. 566 K€
- les subventions de recherche et développement se sont élevées à 178 milliers d'euros contre 80 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent;
- les dépenses opérationnelles du groupe se sont élevées à 13.436 milliers d'euros contre 8.016 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. La croissance des charges est principalement liée à l'augmentation des travaux de recherche, la hausse des effectifs et le lancement de l'essai clinique de phase II de la molécule EHT 0201 pour le traitement de la SLA;
- le résultat d'exploitation consolidé se solde par une perte de 9.930 milliers d'euros contre 7.318 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Compte tenu d'un résultat financier net de 501 milliers d'euros (contre un produit de 308 milliers d'euros pour l'exercice 2001), d'une perte de change de 726 milliers d'euros (contre un gain de 176 milliers d'euros au titre de l'exercice 2001), et d'un résultat exceptionnel de 17 milliers d'euros, le résultat avant impôt de l'exercice 2002 se solde par une perte de 10.138 milliers d'euros (contre une perte de 6.834 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent).

Le crédit d'impôt recherche se monte à 1.717 milliers d'euros pour l'exercice 2002 contre 296 milliers d'euros pour l'exercice 2001.

Compte tenu de ces éléments, le résultat net consolidé de l'année 2002 se solde par une perte nette de 8.421 milliers d'euros contre une perte nette de 6.538 milliers d'euros au titre de l'exercice 2001.

#### *Résultats économiques et financiers de la Société*

Au cours de l'exercice 2002, la Société a réalisé un chiffre d'affaires net de 2.762.209 euros contre 618.000 euros au cours de l'exercice précédent.

La perte d'exploitation s'est élevée à 7.715.572 euros contre une perte de 6.039.079 euros au cours de l'exercice précédent. L'augmentation de la perte d'exploitation est principalement liée à une très forte progression des efforts de recherche et développement de la Société.

#### **AFFECTATION DU RESULTAT**

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 9.643.406 euros que nous vous proposons de reporter à nouveau en totalité.



## **EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Suite à la scission intervenue au sein de la société bioMérieux Pierre Fabre, la Société a dû renégocier les termes de son accord stratégique de recherche et de développement dans le domaine des diagnostics des cancers du sein et du colon. Un nouvel accord stratégique, d'une durée de dix huit mois et limité au diagnostique du cancer du sein a été signé le 10 février 2003 avec prise d'effet au 1er janvier de l'année 2003. Cet accord annule et remplace le contrat précédant.

## **EVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES POUR L'EXERCICE 2003**

Compte tenu des accords signés, les revenus de l'année 2003 seront en progression très significative par rapport à ceux des exercices écoulés.

Nous allons poursuivre notre développement selon les plans débattus par le Directoire et approuvés par le Conseil de Surveillance avec l'objectif de construire une société de découverte pharmaceutique essentiellement par croissance interne.

## **OPÉRATIONS RÉALISÉES AU TITRE DES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS**

En application des dispositions de l'Article L.225-184 du Code de Commerce et de l'article D.174-20 du décret du 23 mars 1967, nous vous informons qu'au cours de l'exercice indiqué, notre Directoire a consenti 440.800 options de souscription d'actions sur la base de l'autorisation qui lui a été conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 au bénéfice des salariés de la Société et de sa filiale à un prix d'exercice de € 3,75.

Le détail de ses opérations est explicité dans le rapport spécial sur les options de souscription d'actions joint.

Par ailleurs, conformément au mandat donné au Président du Directoire par les dispositions du Pacte d'Actionnaires en date du 29 novembre 2001, les salariés de la Société et de sa filiale, ainsi que la plupart des membres du Conseil Scientifique ont signé la Convention (« Petit Pacte ») prévue à l'Article 10.2 du Pacte d'Actionnaires.

## **TITULAIRES DE PARTICIPATIONS SIGNIFICATIVES DANS LA SOCIETE**

Par application des dispositions de l'Article L. 233-13 du Code de Commerce, nous vous informons que, suite aux augmentations de capital ayant eu lieu en 2001 et 2002 et décrites plus haut, l'identité des personnes physiques et morales détenant directement ou indirectement une participation significative dans la société est la suivante:

- Les fondateurs, Messieurs Tocqué, Bracco et Schweighoffer qui détiennent, chacun, 6,5% du capital ;
- Le groupe Dresdner Kleinwort qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 13,9% du capital ;
- Le groupe BNP Paribas qui détient par l'intermédiaire fonds qu'il contrôle 17,0% du capital ;

- Le Groupe CDC IXIS Innovation qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 15,8% du capital ;
- Le Groupe Oxford Bioscience Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 11,0% du capital ;
- Le Groupe Sofinnova Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 9,6% du capital.

A la clôture de l'exercice, en dehors des membres du groupe fondateur, les salariés de la Société ne détenaient aucune part dans le capital de la Société.

## **MANDATAIRES SOCIAUX**

Les mandataires sociaux de la Société sont :

### **Conseil de Surveillance**

M. Denis Lucquin, *Président du Conseil de Surveillance*, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée ;

Banexi Ventures Partners ayant comme représentante permanente Mme Sophie Pierrin-Lépinard, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée ;

Mme Jane Fiskén ;

Mme Deborah Choate, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée ;

M. Gilles Brisson ;

M. Jean-Luc Belingard, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée ;

CDC IXIS Innovation ayant comme représentant permanent Hervé de Kergrohen, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée ;

M. Edmund Olivier de Vezin, dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée.

Les mandats de certains des membres du Conseil de Surveillance venant à expiration, nous soumettons à votre vote les propositions du Conseil de Surveillance relatives à la composition du Conseil et à la ré-élection de ses membres

### **Directoire**

Bruno Tocque, *Président du Directoire*

Laurent Bracco, *Directeur Général*

Fabien Schweighoffer, *Directeur Général*

Les mandats des membres du Directoire venant également à expiration, il conviendra que le Conseil de Surveillance procède à leur renouvellement.

### **MANDAT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES**

En ce qui concerne les Commissaires aux Comptes, leur mandat vient à expiration après la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire qui statue sur les comptes du sixième exercice clos le 31 décembre 2002 et nous soumettons également à votre vote le renouvellement des mandats de Messieurs Ernst & Young Audit, Commissaires aux Comptes titulaires et de Monsieur Bruno Perrin, Commissaire aux Comptes suppléant.

### **REMUNERATION ET AVANTAGES EN NATURE DES MANDATAIRES SOCIAUX**

Par application des dispositions de l'Article L. 225-102-1 al.1 du Code de Commerce, nous vous informons que la rémunération totale et les avantages en nature versés durant l'exercice à chacun des mandataires sociaux sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Membres du Directoire	Rémunération et avantages en natures (€)
M. Bruno TOCQUE	190.350
M. Laurent BRACCO	141.519
M. Fabien SCHWEIGHOFFER	141.362

En ce qui concerne les membres du Conseil de Surveillance, aucune rémunération ni aucun avantage en nature n'ont été versés. Cependant, au cours de l'exercice, M. Bélingard a facturé 1.150 euros au titre de son Contrat de Consultant et M. Gilles Brisson a facturé 1.150 euros au titre de son Contrat de Consultant.

Ces mandataires sociaux n'ont reçu au cours de l'exercice aucune rémunération ni aucun avantage en nature de la part de la filiale américaine.

### **LISTE DES MANDATS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHACUN DES MANDATAIRES SOCIAUX**

Par application des dispositions de l'Article L. 225-102-1 al.3 du Code de Commerce, nous vous informons que l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun de ces mandataires au cours de l'exercice se décompose comme suit :

1. Les Membres du Directoire désignés ci-dessus ne détiennent aucun autre mandat, ni aucune autre fonction au sein d'une entreprise autre que la Société.

2. En ce qui concerne les Membres du Conseil de Surveillance la liste des mandats ou fonctions détenus par ces personnes est donnée ci-après. Il est rappelé que, par application des dispositions de l'Article L. 225-95-1 du Code de Commerce, la limitation légale au nombre de mandats s'appliquant aux personnes physiques ne prend pas en compte les mandats de représentant permanent des sociétés de capital-risque, de sociétés financières d'innovation ou de société de gestion habilitées à gérer des fonds communs de placement.

M. Denis Lucquin, en dehors de son mandat de Président du Conseil de Surveillance de la Société, est administrateur de Sofinnova Partners S.A. et remplit la fonction de représentant permanent de Sofinnova Partners S.A., société de gestion de fonds commun de placement à risque, comme membre du Conseil de plusieurs sociétés ayant leur siège en France, notamment CAREX S.A., NEURO 3 D S.A., IDM S.A. et INNATE Pharma SAS.

M. Jean-Luc Bélingard, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, détient les mandats et fonctions suivants dans des sociétés en France : Président Directeur Général de Beaufour-Ipsen, Administrateur de NiCox S.A.

M. Hervé de Kergrohen n'a pas d'autres mandats ou fonctions en dehors de son mandat de représentant permanent de CDC IXIS Innovation, membre du Conseil de Surveillance de la Société.

Mme Deborah Choate ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société.

M. Edmund Olivier de Vezin, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, est également administrateur de EntoMed S.A.

Mme Sophie Pierrin Lépinard, en dehors de son mandat de représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de la Société est également (i) à titre personnel membre du Directoire de Banexi Ventures Partners S.A. et (ii) en tant que représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de LMD S.A., MERISTEM S.A et de SYNTEM S.A et membre du Conseil d'Administration de APOXIS S.A.

Mme Jane Fiskén ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société.

M. Gilles Brisson, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, détient les mandats de Président du Directoire d'Aventis Pharma S.A., Administrateur et Président Directeur Général de Laboratoire Aventis S.A., Administrateur d'Aventis Propharm S.A., Administrateur de Théraplix S.A. et de représentant permanent d'Aventis Pharma S.A. au Conseil d'Administration d'Aventis Pharma Recherche-Développement S.A. La société Aventis Pharma S.A contrôle, au sens de l'Article 233-16 du Code de Commerce, les sociétés Laboratoire Aventis, Aventis Propharm, Théraplix et Aventis Pharma Recherche-Développement.

Il est rappelé également que les mandats et fonctions énumérés ci-dessus ne concernent que des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français.

### **CONVENTIONS REGLEMENTEES ET CONVENTIONS COURANTES**

Par application des dispositions de l'Article L.225-88 du Code de Commerce, les conventions réglementées conclues au cours de l'exercice vont être soumises à votre approbation suite à la présentation du rapport spécial du Commissaire aux Comptes.

Vous ont été présentées également, par application des dispositions de l'Article 225-115 n°6 du Code de Commerce, la liste et l'objet des opérations portant sur des conventions courantes conclues à des conditions normales au cours de l'exercice par la Société avec des membres du Directoire ou du Conseil de Surveillance, ou avec des actionnaires disposant de plus de 5% des droits de vote dans la Société, ou avec les sociétés qui les contrôlent.

Au titre des dispositions de l'Article 243 bis du Code Général des Impôts, nous vous informons qu'aucun dividende n'a été versé par la société au titre des trois exercices précédents.

Conformément aux dispositions des articles 223 quater et 223 quinquies du Code des impôts, nous vous précisons que les comptes de la Société de l'exercice écoulé ne prennent pas en charge de dépenses non déductibles du résultat fiscal.

Nous espérons que ce qui précède recevra votre agrément.

Le 31 mars 2003

---

Bruno Tocqué, Président du Directoire

**Annexe : Tableau des résultats de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices**

**RESULTATS (ET AUTRES ELEMENTS CARACTERISTIQUES) DE LA SOCIETE  
AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES EN EUROS**

Nature des indications	Exercice 31/12/1998	Exercice 31/12/1999	Exercice 31/12/2000	Exercice 31/12/01 (1)	Exercice 31/12/2002
<b>1. CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social .....	76 225	114 337	171 490	288 443	307 968
Nombre des actions ordinaires existantes .....	5 000	7 500	11 249	18 027 700	19 248 020
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes					
Nombre maximal d'actions futures à créer .....	1 475	942	804	9 265 440	9 706 240
Par conversion d'obligations .....					
Par exercice de droits de souscription .....	1 475	942	804	9 265 440	9 706 240
<b>2. OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes .....	276 314	898 814	587 746	617 914	2 762 209
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-618 415	-1 195 923	-2 792 429	-5 272 431	-6 571 700
Impôts sur les bénéfices .....	-259 310	-254 245	-591 788	-295 710	-1 716 822
Participation des salariés due au titre de l'exercice .....					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-410 701	-1 043 365	-2 555 694	-5 166 049	-9 643 406
Résultat distribué .....					
<b>3. RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions .....	-71.82	-125.56	-195.63	-0.28	-0.25
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-82.14	-139.12	-227.19	-0.29	-0.50
Dividende attribué à chaque action .....					
<b>4. PERSONNEL</b>					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice .....	6	17	31	43	57
Montant de la masse salariale de l'exercice .....	378 643	937 041	1 363 025	2 309 554	3 460 088
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales) .....	154 613	400 464	606 636	987 844	1 485 302

(1) Après division du nominal des actions par 1000

## **ANNEXE B - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2003**

**EXONHIT THERAPEUTICS S.A.**  
**Société anonyme à directoire et conseil de surveillance**  
**au capital de 307 968,32 euros**  
**Siège social : 26, rue Brunel**  
**75017 Paris**  
**RCS Paris 414 488 171**

-----

### **ASSEMBLEE GENERALE DU 25 MAI 2004, RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE SUR LES OPERATIONS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2003**

Chers Actionnaires,

Nous vous avons réunis en assemblée générale ordinaire annuelle en application des statuts et de la loi sur les sociétés commerciales pour vous rendre compte de l'activité de la société et de sa filiale au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003, des résultats de cette activité et des perspectives d'avenir, et soumettre à votre approbation les comptes annuels et consolidés dudit exercice.

Les convocations prescrites par la loi vous ont été régulièrement adressées et tous les documents et pièces prévus par la réglementation en vigueur ont été tenus à votre disposition dans les délais impartis.

#### **SITUATION, ACTIVITE, PROGRES REALISES ET DIFFICULTES RENCONTREES PAR LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE 2003**

L'activité de la société au cours de l'exercice 2003 a été profondément marquée par la signature d'une levée de fonds de 8 274 112,50 € sous forme d'émission d'obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (OCABSA) souscrite par les actionnaires de la société, ainsi que deux nouveaux investisseurs, le Fonds de Co-Investissement pour les Jeunes Entreprises (FCJE) et le FCPI AGF Innovation 3. Cette levée de fonds est un fait particulièrement notable eu égard au contexte économique difficile rencontré par les sociétés de biotechnologie au cours de l'année 2003 pour lever des fonds en France.

Les conditions de cette levée de fonds et des revenus 2003 légèrement inférieurs aux prévisions ont poussé la société à revoir l'allocation de ses ressources pour les concentrer sur les programmes les plus générateurs de valeur pour nos actionnaires. Dans l'incapacité de financer l'intégralité de ses programmes de recherche, la société a décidé de concentrer ses

ressources sur les programmes thérapeutiques les plus avancés et de chercher des partenaires pour développer les programmes diagnostiques qui étaient jusqu'alors financés sur fonds propres. Aussi la société a du mettre en œuvre un licenciement économique lié à l'arrêt de certains de ses programmes.

Outre ces faits marquants, les autres événements importants de l'année 2003 sont les suivants :

- **Recherche et Développement :**

Les essais cliniques de phase II/III relatifs à la molécule EHT 0201, Ikomio™, pour le traitement de patients atteints de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) se sont poursuivis. Dans le même temps, la société a engagé des études pour réaliser une nouvelle formulation du produit mieux adaptée à ce type de patients.

La molécule EHT 0202 pour le traitement de maladies neurodégénératives comme les démences séniles, ou des rétinopathies est entrée en Etude de Phase I dès Novembre 2003. Le produit est administré à des volontaires sains avec comme objectif l'évaluation de sa tolérance chez l'homme. La fin de l'Etude est prévue pour le deuxième trimestre 2004. Deux molécules issues de la chimie d'ExonHit ont été sélectionnées pour des études de toxicité pré-cliniques.

La recherche en collaboration avec Allergan s'est poursuivie de manière très satisfaisante et a permis de sélectionner cent vingt trois cibles pour la « Rolling List » dont dix neuf ont été retenues pour validation et deux choisies comme pouvant faire l'objet de traitements thérapeutiques contre la douleur

Il a été décidé d'arrêter la recherche interne dans le domaine du diagnostique en France. Les efforts de recherche sont poursuivis aux Etats-Unis par la filiale de Gaithersburg.

Vingt brevets supplémentaires ont été déposés ce qui porte à cinquante quatre le nombre de brevets déposés par la société depuis sa création. Quatre brevets ont été accordés dont deux aux Etats Unis. La demande de brevet sur l'usage d'oligonucléotides de jonctions intron-exon permettant de détecter des variants d'épissage a été accordée en Australie. Ce brevet ouvre des perspectives commerciales dans le domaine des biopuces.

- **Affaires commerciales**

Nous avons poursuivi nos projets commerciaux relatifs aux contrats de recherche que nous avons en collaboration avec des partenaires:

- Suite à la scission de la société bioMérieux Pierre Fabre, un nouveau contrat avec bioMérieux a été signé le 10 février 2003 ;
- Il a été mis fin à la collaboration avec IDEC;
- Les contrats passés avec Roche Diagnostics ont donné des résultats qui sont en cours de validation et les contacts se poursuivent pour la prise éventuelle d'une licence dans le domaine du diagnostique de la maladie de la vache folle;



- Deux contrats de service en toxicologie Safe-Hit™ ont été conclus avec les sociétés Mitsubishi Pharmaceuticals et Pierre Fabre Médicaments.
- Un accord a été passé avec les services de recherche de la société Merck afin de leur permettre d'évaluer la nature des informations biologiques fournies par la technologie d'ExonHit par rapport à leur propre plateforme de recherche.

Ces différents accords génèrent des flux de revenus récurrents et permettent ainsi de diminuer les risques liés aux perspectives d'investissement pour nos actionnaires dans un avenir à moyen terme.

- **Financement et Infrastructure**

En ce qui concerne le financement :

- La société a mis fin au litige qui l'opposait à l'administration fiscale et a eu gain de cause. Elle a reçu la totalité des remboursements réclamés au titre des créances du Crédit d'Impôt Recherche pour les années 1998 et 1999 ;
- La levée de fonds sous forme d'émission d'OCABSA a été signée par tous les actionnaires et les nouveaux investisseurs les 17 octobre et 17 novembre 2003.

A la fin de l'année 2003, la trésorerie consolidée du groupe était de 16.790 milliers d'euros avant émission des OCABSA. Cette trésorerie est suffisante à la société pour financer ses opérations, au moins jusqu'en 2006.

En ce qui concerne les infrastructures :

- La mise en place de la structure de prix de transfert à l'intérieur du groupe a été réalisée conformément aux objectifs ;
- Un programme de contrôle qualité et de contrôle interne a été mis en place conformément aux exigences de la loi du 1er août 2003 sur la sécurité financière et le contrôle interne;
- Un Comité d'Entreprise a également été mis en place en décembre 2003 et les actions poursuivies en ce qui concerne l'hygiène et la sécurité au sein de l'entreprise.

## **ACTIVITE DE LA FILIALE AMERICAINE AU COURS DE L'EXERCICE 2003**

L'activité du laboratoire de Gaithersburg a consisté essentiellement au déroulement de programmes de recherche dans les domaines du diagnostique du cancer du colon, dans l'identification de cibles pour la préparation d'anticorps thérapeutiques et de vaccins dans le domaine des cancers et dans la préparation de contenus pour de futures bio-puces.

## **RESULTATS ECONOMIQUES ET FINANCIERS**

### *Résultats économiques et financiers de l'ensemble consolidé*

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et ceux de sa filiale américaine, ExonHit Therapeutics, Inc. La date de clôture des comptes consolidés est le 31 décembre 2003.

Au cours de l'année 2003 :

- le chiffre d'affaires consolidé s'est élevé à 5.155 milliers d'euros contre 3.328 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. La contribution de chacune des sociétés au chiffre d'affaires consolidé est la suivante:
  - ExonHit Therapeutics S.A. 4.780 K€
  - ExonHit Therapeutics, Inc. 375 K€
- les subventions de recherche et développement se sont élevées à 242 milliers d'euros comme pour l'exercice précédent ;
- les dépenses opérationnelles du groupe se sont élevées à 14.369 milliers d'euros contre 13.436 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. La croissance des charges est principalement liée à l'augmentation des travaux de recherche, une année pleine des essais cliniques de phase II/III de la molécule EHT 0201 pour le traitement de la SLA et le lancement des essais de Phase I pour la molécule EHT 0202 ;
- le résultat d'exploitation consolidé se solde par une perte de 8.972 milliers d'euros contre 9.930 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Compte tenu d'un résultat financier net de 512 milliers d'euros (contre un produit de 501 milliers d'euros pour l'exercice 2002) et d'une perte de change de 987 milliers d'euros (contre une perte de seulement 726 milliers d'euros au titre de l'exercice 2003), le résultat avant impôt de l'exercice 2003 se solde par une perte de 9.447 milliers d'euros (contre une perte de 10.138 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent).

Le crédit d'impôt recherche se monte à 2.803 milliers d'euros pour l'exercice 2003 contre 1.717 milliers d'euros pour l'exercice 2002.

Compte tenu de ces éléments, le résultat net consolidé de l'année 2003 se solde par une perte nette de 6.644 milliers d'euros, en nette amélioration par rapport à la perte nette de 8.421 milliers d'euros au titre de l'exercice 2002.

#### *Résultats économiques et financiers de la Société Française*

Au cours de l'exercice 2003, la Société a réalisé un chiffre d'affaires net de 4.379.860 euros contre 2.762.209 euros au cours de l'exercice précédent.

La perte d'exploitation s'est élevée à 9.786.770 euros contre une perte de 7.715.570 euros au cours de l'exercice précédent. L'augmentation de la perte d'exploitation est principalement liée à la mise en place d'accords de recherche entre la Société et sa filiale américaine.

## **AFFECTATION DU RESULTAT**

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 6.383.587 euros que nous vous proposons de reporter à nouveau en totalité.

## **EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

En ce qui concerne les essais cliniques relatifs à la molécule EHT 0201 pour lequel la dénomination Ikomio™ a été retenue, le Comité Indépendant de Contrôle des Données a recommandé le 19 janvier 2004 la poursuite de l'Etude engagée. L'Office des Brevets américain a notifié son accord du brevet relatif à l'utilisation de la molécule dans le traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique à la date du 24 février 2004.

A la date du 2 février 2004, le Directoire a, au vu de l'attestation fournie par la Société Générale, constaté la réalisation définitive de l'émission des OCABSA.

## **EVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES POUR L'EXERCICE 2004**

Nous allons poursuivre notre développement selon les plans débattus par le Directoire et approuvés par le Conseil de Surveillance avec l'objectif de construire une société de découverte pharmaceutique essentiellement par croissance interne.

Les résultats des essais cliniques engagés depuis Octobre 2002 relativement à l'Ikomio™ (EHT 0201) sont attendus pour la fin de l'année 2004. De même, les résultats de l'étude entreprise pour l'EHT 0202 devraient être connus dans le courant de l'année 2004. Le portefeuille de produits susceptibles d'entrer en phase d'essais cliniques devrait également être étoffé au vu des tests de toxicité pré-cliniques réalisés pour les molécules EHT0101 et EHT0204. Des indications thérapeutiques complémentaires seront également évaluées pour nos molécules.

Les efforts pour l'obtention de contrats de collaboration avec des partenaires industriels devraient être poursuivis :

- licence des programmes de diagnostics ;
- licence commerciale sur l'utilisation du EHT 0202 dans le domaine des maladies neurodégénératives ;
- partenariat dans le domaine privilégié des biopuces .

Nous étudierons la possibilité de faire une nouvelle levée de fonds si les marchés boursiers se redressent et si le climat général de l'investissement dans les sociétés en croissance forte s'améliore en cours d'année.

## **OPÉRATIONS RÉALISÉES AU TITRE DES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS**

En application des dispositions de l'Article L.225-184 du Code de Commerce et de l'article D.174-20 du décret du 23 mars 1967, nous vous informons qu'au cours de l'exercice indiqué, notre Directoire a consenti 214.300 options de souscription d'actions sur la base de

l'autorisation qui lui a été conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 au bénéfice des salariés de la Société et de sa filiale à un prix d'exercice de € 3,75.

Le détail de ses opérations est explicité dans le rapport spécial sur les options de souscription d'actions joint. Aucune des options détenues par les employés de la société n'a été exercée.

Au cours des trois dernières années, l'Assemblée Générale Extraordinaire a, conformément aux dispositions de l'article L.225-129 VII du Code de Commerce, eu l'occasion à deux reprises (AGE du 30 avril 2002 et AGE du 23 Mai 2003) de se prononcer sur des propositions de résolutions visant à effectuer des augmentations de capital répondant aux conditions de l'article L. 443-5 du Code du travail réservée aux employés adhérant au plan d'épargne entreprise.

## **TITULAIRES DE PARTICIPATIONS SIGNIFICATIVES DANS LA SOCIETE**

Par application des dispositions de l'Article L. 233-13 du Code de Commerce, nous vous informons que l'identité des personnes physiques et morales détenant directement ou indirectement une participation significative dans la société est la suivante:

- Les fondateurs, Messieurs Tocqué, Bracco et Schweighoffer qui détiennent, chacun, 6,5% du capital et qui sont salariés de l'entreprise ;
- Le groupe Dresdner Kleinwort Wasserstein qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 13,9% du capital ;
- L'ensemble des entités du groupe BNP Paribas qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 17,0% du capital ;
- Le Groupe CDC IXIS Innovation qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 15,8% du capital ;
- Le Groupe Oxford Bioscience Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 11,0% du capital ;
- Le Groupe Sofinnova Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 9,6% du capital.

Cependant la souscription des OCABSA est susceptible en cas d'exercice de la faculté de conversion par les souscripteurs d'affecter cette répartition.

A la clôture de l'exercice, en dehors des membres du groupe fondateur, les salariés de la Société ne détenaient aucune part dans le capital de la Société.

## **MANDATAIRES SOCIAUX**

Les mandataires sociaux de la Société sont :

### **Conseil de Surveillance**

M. Jean-Luc Bélingard, *Président du Conseil de Surveillance*, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

M. Edmund Olivier de Vezin, *Vice Président du Conseil de Surveillance*, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans ;

M. Denis Lucquin, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

Banexi Ventures Partners ayant comme représentante permanente Mme Sophie Pierrin-Lépinard, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd, ayant comme représentant permanent M. Daniel Green, élu par l'assemblée du 2 septembre 2003 pour une durée de trois ans ;

Mme Deborah Choate, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

CDC IXIS Innovation ayant comme représentant permanent Hervé de Kergrohen, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

M. Gilles Brisson dont le mandat vient à expiration à l'issue de cette Assemblée.

Le mandat de M. Brisson, membre du Conseil de Surveillance, venant à expiration, nous soumettons à votre vote les propositions du Conseil de Surveillance relatives à sa ré-élection.

## **Directoire**

Bruno Tocque, *Président du Directoire*

Laurent Bracco, *Directeur Général*

Fabien Schweighoffer, *Directeur Général*

Les mandats des membres du Directoire ont été renouvelés par le Conseil de Surveillance du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans.

## **MANDAT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES**

En ce qui concerne les Commissaires aux Comptes, leur mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de six années expirant à l'issue de l'assemblée générale annuelle qui sera appelée à se tenir en 2009 pour statuer sur les comptes de l'exercice 2008.

Conformément aux dispositions de l'article L.820-3 du Code de Commerce, nous vous informons que le montant des honoraires versés à nos Commissaires aux Comptes au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003 s'élève à 78.700€.

## **LISTE DES MANDATS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHACUN DES MANDATAIRES SOCIAUX**

Par application des dispositions de l'Article L. 225-102-1 al.3 du Code de Commerce, nous vous informons que l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun de ces mandataires au cours de l'exercice se décompose comme suit :

1. Les Membres du Directoire désignés ci-dessus ne détiennent aucun autre mandat, ni aucune autre fonction au sein d'une entreprise autre que la Société.
2. En ce qui concerne les Membres du Conseil de Surveillance la liste des mandats ou fonctions détenus par ces personnes est donnée ci-après. Il est rappelé que, par application des dispositions de l'Article L. 225-95-1 du Code de Commerce, la limitation légale au nombre de mandats s'appliquant aux personnes physiques ne prend pas en compte les mandats de représentant permanent des sociétés de capital-risque, de sociétés financières d'innovation ou de société de gestion habilitées à gérer des fonds communs de placement.
3. M. Jean-Luc Bélingard, en dehors de son mandat de Président du Conseil de Surveillance de la Société, détient en France le mandat d'administrateur de NiCox S.A.

M. Edmund Olivier de Vezin, en dehors de son mandat de Vice Président du Conseil de Surveillance de la Société, est également administrateur de EntoMed S.A.

M. Denis Lucquin, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, est administrateur de Sofinnova Partners S.A. et remplit la fonction de représentant permanent de Sofinnova Partners S.A., société de gestion de fonds commun de placement à risque, comme membre du Conseil de plusieurs sociétés ayant leur siège en France, NEURO 3 D S.A. et INNATE Pharma SAS.

M. Hervé de Kergrohen en dehors de son mandat de représentant permanent de CDC IXIS Innovation (SAS), membre du Conseil de Surveillance de la Société, est membre du Directoire de CDC Ixis Innovation (SAS) et exerce d'autres mandats de représentant permanent de cette société dans des sociétés de gestion de FCPR qui ne sont pas soumis aux règles de cumul des mandats de l'article L. 225-95-1 al.1 du Code de Commerce.

Mme Deborah Choate ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société.

Mme Sophie Pierrin Lépinard, en dehors de son mandat de représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de la Société est également (i) à titre personnel membre du Directoire de Banexi Ventures Partners S.A et (ii) en tant que représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de LMD S.A, MERISTEM S.A et de SYNTEM S.A.

M. Daniel Green ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de représentant permanent de Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd. au Conseil de Surveillance de la Société.

M. Gilles Brisson, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, détient les mandats de Président du Conseil de Surveillance d'Aventis Pharma S.A, Administrateur et Président Directeur Général de Laboratoire Aventis S.A., Administrateur d'Aventis Propharm S.A., Administrateur de Théraplix S.A. et de représentant permanent d'Aventis Pharma S.A. au Conseil d'Administration d'Aventis Pharma Recherche-Développement S.A. La société Aventis Pharma S.A contrôle, au sens de l'Article 233-16 du Code de Commerce, les sociétés Laboratoire Aventis, Aventis Propharm, Théraplix et Aventis Pharma Recherche-Développement.

Il est rappelé également que les mandats et fonctions énumérés ci-dessus ne concernent que des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français.

## **CONVENTIONS REGLEMENTEES ET CONVENTIONS COURANTES**

Par application des dispositions de l'Article L.225-88 du Code de Commerce, les conventions réglementées conclues au cours de l'exercice vont être soumises à votre approbation suite à la présentation du rapport spécial du Commissaire aux Comptes.

Vous ont été présentées également, par application des dispositions de l'Article 225-115 n°6 du Code de Commerce, la liste et l'objet des opérations portant sur des conventions courantes conclues à des conditions normales au cours de l'exercice par la Société avec des membres du Directoire ou du Conseil de Surveillance, ou avec des actionnaires disposant de plus de 10 % des droits de vote dans la Société, ou avec les sociétés qui les contrôlent.

## **INFORMATIONS DIVERSES**

Au titre des dispositions de l'Article 243 bis du Code Général des Impôts, nous vous informons qu'aucun dividende n'a été versé par la société au titre des trois exercices précédents.

Conformément aux dispositions des articles 39-4 et 223 quater du Code des impôts, nous vous précisons que les comptes de la Société de l'exercice écoulé ne prennent pas en charge de dépenses non déductibles du résultat fiscal.

Par application des dispositions de la loi sur la sécurité financière et le contrôle interne, un rapport annexe du Président du Conseil de Surveillance va vous être présenté pour vous rendre compte des conditions de préparation et d'organisation du Conseil de Surveillance, ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la société. Ce rapport indiquera en outre les éventuelles limitations que le Conseil de Surveillance apporte au pouvoirs du Directoire.

Nous espérons que ce qui précède recevra votre agrément.

Le 31 mars 2004

---

Bruno Tocqué, Président du Directoire

**Annexe : Tableau des résultats de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices**

**RESULTATS (ET AUTRES ELEMENTS CARACTERISTIQUES) DE LA SOCIETE  
AU COURS DES CINO DERNIERS EXERCICES EN EUROS**

Nature des indications	Exercice 31/12/1999	Exercice 31/12/2000	Exercice 31/12/01 (1)	Exercice 31/12/2002	Exercice 31/12/2003
<b>1. CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social .....	114 337	171 490	288 443	307 968	307 968
Nombre des actions ordinaires existantes .....	7 500	11 249	18 027 700	19 248 020	19 248 020
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes					
Nombre maximal d'actions futures à créer .....	942	804	2 726 740	3 138 940	3 045 940
Par conversion d'obligations .....					
Par exercice de droits de souscription .....	942	804	2 726 740	3 138 940	3 045 940
<b>2. OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes .....	898 814	587 746	617 914	2 762 209	4 379 860
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-1 195 923	-2 792 429	-5 272 431	-6 571 700	-8 367 837
Impôts sur les bénéfices .....	-254 245	-591 788	-295 710	-1 716 822	-2 803 287
Participation des salariés due au titre de l'exercice .....					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-1 043 365	-2 555 694	-5 166 049	-9 643 406	-6 383 587
Résultat distribué .....					
<b>3. RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions .....	-125.56	-195.63	-0.28	-0.25	-0.29
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	-139.12	-227.19	-0.29	-0.50	-0.33
Dividende attribué à chaque action .....					
<b>4. PERSONNEL</b>					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice .....	17	31	43	57	61
Montant de la masse salariale de l'exercice .....	937 041	1 363 025	2 309 554	3 460 088	3 641 023
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales) .....	400 464	606 636	987 844	1 485 302	1 618 089

(1) Après division du nominal des actions par 1000



## **ANNEXE C - Rapport de gestion du Directoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2004**

**EXONHIT THERAPEUTICS S.A.**  
**Société anonyme à directoire et conseil de surveillance**  
**au capital de 307 968,32 euros**  
**Siège social : 26, rue Brunel**  
**75017 Paris**  
**RCS Paris 414 488 171**

-----

### **ASSEMBLEE GENERALE DU 27 MAI 2005, RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE SUR LES OPERATIONS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2004**

Chers Actionnaires,

Nous vous avons réunis en assemblée générale ordinaire annuelle en application des statuts et de la loi sur les sociétés commerciales pour vous rendre compte de l'activité de la société et de sa filiale au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, des résultats de cette activité et des perspectives d'avenir, et soumettre à votre approbation les comptes annuels et consolidés dudit exercice.

Les convocations prescrites par la loi vous ont été régulièrement adressées et tous les documents et pièces prévus par la réglementation en vigueur ont été tenus à votre disposition dans les délais impartis.

#### **SITUATION, ACTIVITE, PROGRES REALISES ET DIFFICULTES RENCONTREES PAR LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE 2004**

Au cours de l'exercice 2004, l'activité de la société a été profondément marquée par :

- La réalisation, le 31 janvier 2004, de la levée de fonds de 8 274 112,50 € sous forme d'émission d'obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (OCABSA) souscrite par les actionnaires de la société, ainsi que deux nouveaux investisseurs, le Fonds de Co-investissement pour les Jeunes Entreprises (FCJE) et le FCPI AGF Innovation 3. ;
- L'abandon de l'offre de rachat d'un portefeuille de médicaments auprès de la société Aventis ;
- L'initiation puis l'abandon du processus de cotation de la société sur le marché d'Euronext Paris ;

- Les « notices of allowance » (notifications d'accord) reçues de l'USPTO et l'OEB sur la deuxième vague de revendications du brevet DATAS™ ;
- Les résultats des essais cliniques de Phase II/III relatifs à la molécule EHT 0201, Ikomio®, pour le traitement de patients atteints de la SLA qui n'ont pas montré d'activité de ce produit chez l'homme et ont mené à l'arrêt de ce projet ;
- Une procédure d'alerte sur la continuité d'exploitation de la société initiée par les commissaires aux comptes; et,
- L'offre de la Société de proposer un remboursement anticipé du principal et des intérêts échus aux détenteurs des OCABSA émises le 31 janvier 2004.

Outre ces faits marquants, les autres événements importants de l'exercice sont les suivants :

- **Recherche et développement**

Les essais cliniques de Phase I de la molécule EHT 0202 pour le traitement des maladies neuro-dégénératives comme les démences séniles se sont poursuivis et la dose maximale d'administration unique et répétée a été identifiée. Nous avons reçu de la part d'un Comité d'Experts et de certains membres du Conseil Scientifique de la Société le feu vert pour initier une Phase IIa pour évaluer l'efficacité de cette molécule chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans le même temps, nous avons continué la recherche d'autres applications potentielles de cette molécule, et découvert notamment sa pertinence comme traitement de la maladie de Parkinson.

Nous avons sélectionné deux molécules issues de la chimie d'ExonHit qui ont été testées in vivo et les études de toxicologies ont été initiées.

La collaboration de recherche avec Allergan s'est poursuivie de manière très satisfaisante et a permis de sélectionner 27 cibles pour la « Rolling List », dont 10 ont été retenues pour validation et 3 choisies comme pouvant faire l'objet de traitements thérapeutiques (« Collaboration Designated Targets »). Enfin, 1 molécule synthétisée par ExonHit a été désignée comme « Collaboration Development Compound » et approuvée par la Direction R&D d'Allergan comme pouvant démarrer le processus nécessaire pour être testée lors d'essais cliniques chez l'homme.

21 brevets supplémentaires ont été déposés, ce qui porte à 75 le nombre de brevets déposés par la société depuis sa création. 11 brevets ont été accordés. Nous avons reçu la « notice of allowance » sur la demande de brevet sur l'usage d'oligonucléotides de jonctions intron-exon permettant de détecter des variants d'épissage. Ce brevet ouvre des perspectives commerciales dans le domaine des biopuces.

- **Affaires commerciales**

Nous avons poursuivi nos projets commerciaux relatifs aux contrats de recherche que nous avons en collaboration avec des partenaires, en particulier Allergan. De plus,

- Un contrat de service en toxicologie Safe-Hit™ a été conclu avec la société Mitsubishi Pharmaceuticals et sur la base des résultats, Mitsubishi a décidé de prendre une licence de 6 mois sur cet outil et de l'intégrer dans son processus de R&D ;
- Un accord a été passé avec Agilent Technologies pour le développement d'un prototype de biopuce optimisé pour la détection d'évènements d'épissage alternatif ;

Les contrats de service et de recherche génèrent des revenus et permettent ainsi de diminuer les risques liés aux perspectives d'investissement pour nos actionnaires dans un avenir à moyen terme.

- **Financement et Infrastructure**

En ce qui concerne le financement :

La levée de fonds sous forme d'OCABSA a été réalisée et la totalité des fonds reçus au 31 janvier 2004. Si les termes de ces instruments étaient acceptables dans la perspective d'un refinancement à court terme, sans un tel refinancement, ils faisaient courir un risque important sur la continuité d'exploitation de la société.

Au vu du développement de la société et des conditions de marché, la société a initié un processus d'introduction de ses titres à la cote du marché d'Euronext Paris, afin de lever de nouveaux fonds et d'offrir la liquidité aux actionnaires existants. Suite aux résultats de la Phase II/III d'Ikomio® et des conditions de marché, ce processus a été stoppé.

Sans cette nouvelle source de financement, les termes du contrat d'émission des OCABSA faisaient porter sur la continuité de l'exploitation de la société un risque suffisamment important pour déclencher une procédure d'alerte initiée par les commissaires aux comptes. Un processus pour restructurer cette dette a été lancé et a débouché par les résolutions votées par les actionnaires et les obligataires le 14 décembre 2004, proposant soit le remboursement anticipé des OCABSA à leurs détenteurs en principal et intérêts échus à cette date et ce avant le 31 janvier 2005, soit la modification des termes du contrat d'émission sous forme d'un Avenant N° 2 pour ceux qui souhaitaient conserver leurs instruments. La restructuration de cette dette a été achevée le 31 janvier 2005.

A la fin de l'exercice 2004, la trésorerie consolidée du groupe était de 16.575 milliers d'euros avant remboursement anticipé des OCABSA. Postérieurement à la clôture de l'exercice, la demande de remboursement anticipé de la part des obligataires s'est montée à 6.833 milliers d'euros. Si ce remboursement était intervenu avant le 31 décembre 2004, la trésorerie consolidée de la société à cette date aurait été de 9.742 milliers d'euros. En conséquence, la société a décidé de mettre en suspend tout développement clinique en 2005 en l'absence de nouvelles ressources et ainsi de fortement diminuer ses dépenses opérationnelles. Grâce à la génération de nouveaux cash-flows principalement par la vente de services « SpliceArray » offerts à des sociétés pharmaceutiques ou des laboratoires académiques, cette trésorerie nous semble suffisante pour financer les opérations au cours des 18 prochains mois.

En ce qui concerne les infrastructures, aucun fait marquant n'est à souligner sur l'exercice 2004.

## **ACTIVITE DE LA FILIALE AMERICAINE AU COURS DE L'EXERCICE 2004**

L'activité du laboratoire de Gaithersburg a consisté essentiellement au déroulement de programmes de recherche dans les domaines du diagnostique du cancer du colon, dans l'identification de cibles pour la préparation d'anticorps thérapeutiques et de vaccins dans le domaine des cancers et dans la préparation de contenus pour de futures bio-puces.

## **RESULTATS ECONOMIQUES ET FINANCIERS DE CETTE ACTIVITE**

### *Résultats économiques et financiers de l'ensemble consolidé*

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et ceux de sa filiale américaine, ExonHit Therapeutics, Inc. La date de clôture des comptes consolidés est le 31 décembre 2004.

Au cours de l'exercice 2004 :

- le chiffre d'affaires consolidé s'est élevé à 4.031 milliers d'euros contre 5.155 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. La contribution de chacune des sociétés au chiffre d'affaires consolidé est la suivante:
  - ExonHit Therapeutics S.A. 4.031 K€
  - ExonHit Therapeutics, Inc. 0 K€

La diminution du chiffre d'affaires s'explique par la combinaison de deux facteurs (i) la fin de certains contrats de recherche entre ces deux exercices et (ii) la dépréciation du dollar US par rapport à l'euro qui impacte négativement notre principale source de revenus libellée en dollars US et provenant du contrat de collaboration avec Allergan.

- les subventions de recherche et développement se sont élevées à 200 milliers d'euros contre 242 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent;
- les dépenses opérationnelles du groupe se sont élevées à 14.378 milliers d'euros contre 14.369 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. Cette stabilité des charges s'explique par l'augmentation des travaux de recherche et notamment des activités cliniques sous-traitées (phase II/III de la molécule EHT 0201 et Phase I pour l'EHT 0202) et des frais de conseil qui sont compensées par une diminution des charges de personnel liées à une diminution du nombre d'employés dans le laboratoire parisien et à l'application du statut de Jeune Entreprise Innovante.
- le résultat d'exploitation consolidé se solde par une perte de 10.147 milliers d'euros contre 8.972 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Le résultat financier net affiche une perte de 1.175 milliers d'euros contre un produit de 512 milliers d'euros pour l'exercice 2003. Cette évolution est principalement due aux intérêts comptabilisés sur les OCABSA émises le 31 janvier 2004.

Compte tenu d'une perte de change de 529 milliers d'euros (contre une perte de 987 milliers d'euros au titre de l'exercice 2003), le résultat avant impôt de l'exercice 2004 se solde par une

perte de 11.851 milliers d'euros (contre une perte de 9.447 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent).

Le crédit d'impôt recherche s'est élevé à 378 milliers d'euros pour l'exercice 2004 contre 2.803 milliers d'euros pour l'exercice précédent.

Compte tenu de ces éléments, le résultat net consolidé de l'année 2004 se solde par une perte nette de 11.473 milliers d'euros en comparaison avec la perte nette de 6.644 milliers d'euros enregistrée lors de l'exercice précédent.

#### *Résultats économiques et financiers de la Société Française*

Au cours de l'exercice 2004, la Société a réalisé un chiffre d'affaires net de 4.032.874 euros contre 4.379.860 euros au cours de l'exercice précédent.

La perte d'exploitation s'est élevée à 10.161.890 euros contre une perte de 9.786.772 euros au cours de l'exercice précédent.

#### **AFFECTATION DU RESULTAT**

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 11.223.045 euros que nous vous proposons de reporter à nouveau en totalité.

#### **ANALYSE DE L'EVOLUTION DES AFFAIRES, DES RESULTATS, DE LA SITUATION FINANCIERE ET DE L'ENDETTEMENT DE LA SOCIETE**

Si la levée de fonds réalisée auprès de nos actionnaires et de certains nouveaux investisseurs sous forme d'OCABSA se justifiait pour donner à la Société une certaine visibilité, en revanche il était impératif qu'un refinancement s'effectue à court terme par une levée de fonds supplémentaires qui a été préparée au cours de l'été 2004 avec pour objectif une cotation sur le marché d'Euronext Paris. L'absence d'efficacité du composé Ikomio (EHT 0201) pour le traitement de la SLA mis en évidence par les essais cliniques de Phase III et des conditions de marché défavorables ont mis fin à cet effort et ont contraint la Société à rechercher au plus vite une restructuration des conditions financières des OCABSA, le poids des intérêts de cet instrument financier constituant à terme relativement proche une menace sérieuse pour la continuité de l'exploitation de l'entreprise, menace qui a été mise clairement en évidence par la procédure d'alerte déclenchée par les commissaires aux comptes. Tout a été mis en œuvre par le management pour redresser cette situation dans les quelques mois qui ont suivi l'abandon de la tentative de cotation sur Euronext et il a été possible d'y remédier avant la clôture de l'exercice.

#### **EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

Conformément aux demandes de remboursement anticipé reçues de certains investisseurs, la société a procédé le 26 janvier 2005 au remboursement d'OCBASA et intérêts échus pour un montant total de 6.832.554,24 euros.

En date du 26 janvier 2005, ExonHit Therapeutics Inc. et Agilent Technologies ont signé une série d'accords permettant à ExonHit d'offrir un service de « SpliceArray » sur la base de la plateforme Agilent.

Le 14 mars 2005, la Société et Allergan ont signé un amendement au contrat de collaboration conclu en décembre 2002. Les deux sociétés ont par cet amendement modifié certaines clauses du contrat initial et décidé de proroger dès à présent la durée de la collaboration jusqu'en décembre 2007. A la signature de cet amendement, Allergan a de plus effectué un paiement supplémentaire irrévocable à la Société.

## **EVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES POUR L'EXERCICE 2005**

Nous allons poursuivre notre développement selon les plans présentés par le Directoire et approuvés par le Conseil de Surveillance au mois de janvier, avec l'objectif de poursuivre la construction de la Société en tant que société de découverte pharmaceutique essentiellement par croissance interne.

### **Recherche et développement**

En 2005, la Société mettra l'accent sur le lancement et le développement de l'activité de service « SpliceArray » à partir de sa filiale américaine. Dans le même temps, nous nous emploierons à faire progresser notre partenariat avec la société Allergan.

Sans accès à de nouvelles ressources, nous ne commencerons pas de nouveaux essais cliniques et nous nous emploierons à étoffer notre portefeuille thérapeutique jusqu'à la fin du stade pré-clinique.

### **Affaires commerciales**

Les principaux efforts commerciaux seront concentrés sur la commercialisation du service « SpliceArray ».

Nous rechercherons également la signature d'un nouveau contrat de recherche dans le domaine de la maladie de Parkinson et une licence commerciale sur l'utilisation du EHT 0202 dans le domaine des maladies neuro-dégénératives.

### **Finance**

Notre action sera de diminuer notre consommation de trésorerie et nous étudierons toutes les possibilités qui permettront de procurer à la Société les ressources dont elle a besoin pour son développement.

## **ETAT DE LA PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL ; PARTICIPATION DANS LE CADRE DU PLAN D'EPARGNE ENTREPRISE**

La Société a mis en place un Plan d'Epargne Entreprise (« PEE ») entré en vigueur le 1er mars 1999. Aucune augmentation de capital réservée aux salariés dans le cadre du PEE et proposée aux actionnaires sur le fondement de l'article L. 225-138-1 du Code de Commerce et de l'article L. 444-5 du Code du travail n'a été autorisée par eux.

Chaque année, le Directoire consent au profit des salariés et des mandataires sociaux des options de souscription d'actions dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte ordinaire et extraordinaire des actionnaires du 29 novembre 2001. Cette autorisation, valable pour une durée de 38 mois, est arrivée à expiration le 28 février 2005 et n'a pas été renouvelée.

A la clôture de l'exercice, les salariés (hors membres du Directoire, fondateurs de la Société) ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société, ni dans le cadre du PEE ni par exercice d'options de souscription d'actions qui leur ont été consenties.

## **OPÉRATIONS RÉALISÉES AU TITRE DES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS**

En application des dispositions de l'Article L.225-184 du Code de Commerce et de l'article D.174-20 du décret du 23 mars 1967, nous vous informons qu'au cours de l'exercice indiqué, notre Directoire a consenti 252.392 options de souscription d'actions sur la base de l'autorisation qui lui a été conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 29 novembre 2001 au bénéfice des salariés de la Société et de sa filiale à un prix d'exercice de € 3,75 par action.

Le détail de ses opérations est explicité dans le rapport spécial sur les options de souscription d'actions joint. Aucune des options détenues par les employés de la société n'a été exercée.

## **TITULAIRES DE PARTICIPATIONS SIGNIFICATIVES DANS LA SOCIETE**

Par application des dispositions de l'Article L. 233-13 du Code de Commerce, nous vous informons que l'identité des personnes physiques et morales détenant directement ou indirectement une participation significative dans la société est la suivante:

- Les fondateurs, Messieurs Tocqué, Bracco et Schweighoffer qui détiennent, chacun, 6,5% du capital ;
- Le groupe Dresdner Kleinwort Wasserstein qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 13,9% du capital ;
- Le groupe BNP Paribas qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 17,0% du capital ;
- Le Groupe CDC Entreprises Innovation qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 15,8% du capital ;
- Le Groupe Oxford Bioscience Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 11,0% du capital ;
- Le Groupe Sofinnova Partners qui détient par l'intermédiaire de fonds qu'il contrôle 9,6% du capital.

Cependant la souscription des OCABSA est susceptible en cas d'exercice de la faculté de conversion par les souscripteurs d'affecter cette répartition.

A la clôture de l'exercice, en dehors des membres du groupe fondateur, les salariés de la Société ne détenaient aucune part dans le capital de la Société.

## **MANDATAIRES SOCIAUX**

A la date de clôture de l'exercice 2004, les mandataires sociaux de la Société sont :

## Conseil de Surveillance

M. Laurent Condomine, Président du Conseil de Surveillance, nommé pour trois ans par l'assemblée générale du 21 juillet 2004 ;

Jean-Luc Bélingard, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

M. Edmund Olivier de Vezin, Vice Président du Conseil de Surveillance, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans ;

Banexi Ventures Partners ayant comme représentante permanente Mme Sophie Pierrin-Lépinard, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd, ayant comme représentant permanent M. Daniel Green, élu par l'assemblée du 2 septembre 2003 pour une durée de trois ans ;

Mme Deborah Choate, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans ;

M. Michel Picot nommé pour trois ans par l'assemblée générale du 21 juillet 2004.

CDC Entreprises Innovation ayant comme représentant permanent M. Hervé de Kergrohen, dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans;

M. Gilles Brisson dont le mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2004 pour une durée de trois ans.

M. Denis Lucquin a donné sa démission en tant que membre du Conseil de Surveillance à dater du 23 novembre 2004.

Postérieurement à la clôture de l'exercice 2004, les membres du Conseil de Surveillance ont désigné M. Laurent Condomine comme Président du Conseil le 28 janvier 2005 en remplacement de M. Bélingard.

Par ailleurs, Madame Deborah Choate a pour des raisons personnelles remis sa démission de membre du Conseil et, par voie de conséquence, de membre du Comité Juridique et d'Audit, à dater du 23 mars 2005.

## Directoire

Bruno Tocque, *Président du Directoire*

Laurent Bracco, *Directeur Général*

Fabien Schweighoffer, *Directeur Général*



Les mandats des membres du Directoire ont été renouvelés par le Conseil de Surveillance du 25 mai 2003 pour une durée de trois ans.

## **MANDAT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES**

En ce qui concerne les Commissaires aux Comptes, leur mandat a été renouvelé par l'assemblée générale du 25 mai 2003 pour une durée de six années expirant à l'issue de l'assemblée générale annuelle qui sera appelée à se tenir en 2009 pour statuer sur les comptes de l'exercice 2008.

Un co-Commissaire aux Comptes, Audit et Diagnostic, a été nommé par l'assemblée générale du 21 juillet 2004 pour une durée de six années expirant à l'issue de l'assemblée générale annuelle qui sera appelée à se tenir en 2010 pour statuer sur les comptes de l'exercice 2009.

## **LISTE DES MANDATS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHACUN DES MANDATAIRES SOCIAUX**

Par application des dispositions de l'Article L. 225-102-1 al.3 du Code de Commerce, nous vous informons que l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun de ces mandataires au cours de l'exercice se décompose comme suit :

1. Les Membres du Directoire désignés ci-dessus ne détiennent aucun autre mandat, ni aucune autre fonction au sein d'une entreprise autre que la Société.
2. En ce qui concerne les Membres du Conseil de Surveillance la liste des mandats ou fonctions détenus par ces personnes est donnée ci-après. Il est rappelé que, par application des dispositions de l'Article L. 225-95-1 du Code de Commerce, la limitation légale au nombre de mandats s'appliquant aux personnes physiques ne prend pas en compte les mandats de représentant permanent des sociétés de capital-risque, de sociétés financières d'innovation ou de société de gestion habilitées à gérer des fonds communs de placement.

M. Laurent Condomine, en dehors de son mandat de membre et de Président du Conseil de Surveillance de la Société, ne détient aucun autre mandat social ou fonction en tant que membre du Conseil de société en France.

M. Jean-Luc Bélingard, Président Directeur Général du Groupe Ipsen, détient outre son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, les mandats et fonctions suivants dans des sociétés en France : administrateur de NiCox S.A.

Outre son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, M. Michel Picot est également administrateur de la société Ornis SA.

M. Edmund Olivier de Vezin, en dehors de son mandat de Vice Président du Conseil de Surveillance de la Société, est également administrateur de EntoMed S.A.

M. Hervé de Kergrohen en dehors de son mandat de représentant permanent de CDC EntreprisesInnovation, membre du Conseil de Surveillance de la Société est également représentant permanent de CDC Entreprises Innovation aux conseils de Praxim S.A, GenOway S.A. et Biométhodes S.A

Mme Deborah Choate ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société.

Mme Sophie Pierrin Lépinard, en dehors de son mandat de représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de la Société est également (i) à titre personnel membre du Directoire de Banexi Ventures Partners S.A., (ii) en tant que représentant permanent de Banexi Ventures Partners, membre du Conseil de Surveillance de LMD S.A, MERISTEM S.A et de SYNTEM S.A et (iii) en son nom propre membre du Conseil d'Administration de APOXIS S.A.

M. Daniel Green ne détient aucun mandat social ou fonction autre que son mandat de représentant permanent de Dresdner Kleinwort Wasserstein Ltd. au Conseil de Surveillance de la Société.

M. Gilles Brisson, en dehors de son mandat de membre du Conseil de Surveillance de la Société, ne détient aucun autre mandat ou fonction dans des sociétés en France.

Il est rappelé également que les mandats et fonctions énumérés ci-dessus ne concernent que des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français.

## **CONVENTIONS REGLEMENTEES ET CONVENTIONS COURANTES**

Par application des dispositions de l'Article L.225-88 du Code de Commerce, les conventions réglementées conclues au cours de l'exercice vont être soumises à votre approbation suite à la présentation du rapport spécial du Commissaire aux Comptes.

Vous ont été présentées également, par application des dispositions de l'Article 225-115 n° 6 du Code de Commerce, la liste et l'objet des opérations portant sur des conventions courantes conclues à des conditions normales au cours de l'exercice par la Société avec des membres du Directoire ou du Conseil de Surveillance, ou avec des actionnaires disposant de plus de 10% des droits de vote dans la Société, ou avec les sociétés qui les contrôlent.

## **INFORMATIONS DIVERSES**

Au titre des dispositions de l'Article 243 bis du Code Général des Impôts, nous vous informons qu'aucun dividende n'a été versé par la société au titre des trois exercices précédents.

Conformément aux dispositions des articles 39-4 et 223 quater du Code des impôts, nous vous précisons que les comptes de la Société de l'exercice écoulé ne prennent pas en compte les charges non déductibles du résultat fiscal.

Par application des dispositions de la loi sur la sécurité financière et le contrôle interne, un rapport annexe du Président du Conseil de Surveillance va vous être présenté pour vous rendre compte des conditions de préparation et d'organisation du Conseil de Surveillance, ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la société. Ce rapport indiquera en outre les éventuelles limitations que le Conseil de Surveillance apporte aux pouvoirs du Directoire.

Par application des dispositions des articles L 225-100-4 du Code de Commerce, un tableau récapitulatif des délégations de pouvoirs et de compétence en cours de validité pendant

l'exercice clos le 31 décembre 2004, accordées par l'assemblée au Directoire dans le domaine des augmentations de capital est annexé au présent rapport.

Nous espérons que ce qui précède recevra votre agrément.

Le 29 mars 2005

---

Bruno Tocqué, Président du Directoire

**Annexes :**

- **Tableau des résultats de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices**
- **Tableau des délégations de pouvoirs et de compétence en cours de validité pendant l'exercice, accordées par l'assemblée en matière d'augmentation de capital**

**RESULTATS (ET AUTRES ELEMENTS CARACTERISTIQUES) DE LA SOCIETE  
AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES EN EUROS**

Nature des indications	Exercice 31/12/2000	Exercice 31/12/01 (1)	Exercice 31/12/2002	Exercice 31/12/2003	Exercice 31/12/2004
<b>1. CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social .....	171 490	288 443	307 968	307 968	307 968
Nombre des actions ordinaires existantes .....	11 249	18 027 700	19 248 020	19 248 020	19 248 020
Nombre des actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes					
Nombre maximal d'actions futures à créer .....	804	2 726 740	3 138 940	3 045 940	6 266 155
Par conversion d'obligations .....					3 108 490
Par exercice de droits de souscription .....	804	2 726 740	3 138 940	3 045 940	3 157 665
<b>2. OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes .....	587 746	617 914	2 762 209	4 379 860	4 032 874
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	(2 792 429)	(5 272 431)	(6 571 700)	(8 367 837)	(10 860 902)
Impôts sur les bénéfices .....	(591 788)	(295 710)	(1 716 822)	(2 803 287)	(378 218)
Participation des salariés due au titre de l'exercice .....					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	(2 555 694)	(5 166 049)	(9 643 406)	(6 383 587)	(11 223 045)
Résultat distribué .....					
<b>3. RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions .....	(196)	(0)	(0)	(0)	(1)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions .....	(227)	(0)	(1)	(0)	(1)
Dividende attribué à chaque action .....					
<b>4. PERSONNEL</b>					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice .....	31	43	57	61	48
Montant de la masse salariale de l'exercice .....	1 363 025	2 309 554	3 460 088	3 641 023	3 018 804
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales) .....	606 636	987 844	1 485 302	1 618 089	696 602

(1) Après division du nominal des actions par 1000

**EXONHIT THERAPEUTICS S.A.**  
**Société anonyme à directoire et conseil de surveillance**  
**au capital de 307.968,32 euros**  
**Siège social : 26, rue Brunel**  
**75017 Paris**  
**RCS Paris 414 488 171**

Tableau récapitulatif des délégations de pouvoir et de compétence  
en matière d'augmentation de capital  
(Article L 225-129 du Code de Commerce)

Délégation en cours durant l'exercice clos le 31 décembre 2004

- Autorisation donnée par l'assemblée au Directoire le 29 novembre 2001 d'émettre des options de souscription d'actions au profit des salariés et des mandataires sociaux de la société et des sociétés qui lui sont liées dans la limite d'un montant nominal maximum de 16,000€. Durée de 38 mois, expirant le 28 février 2005.

Commentaire : la liste des personnes et le nombre des options de souscription d'actions accordées par le directoire au cours de l'exercice sont décrits dans le rapport spécial relatif aux stock-options.

## TABLE DE CONCORDANCE

Afin de faciliter la lecture du présent document de base, la table thématique suivante permet d'identifier les informations requises par l'Annexe I du Règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission du 29 avril 2004 mettant en œuvre la directive 2003/71/CE du Parlement européen et du Conseil

1.	PERSONNES RESPONSABLES	DOCUMENT DE BASE Paragraphe/Pages
1.1	Déclarer toutes les personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement et, le cas échéant, de certaines parties de celui-ci – auquel cas ces parties doivent être indiquées. Lorsque les personnes responsables sont des personnes physiques, y compris des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de l'émetteur, indiquer leur nom et leur fonction ; lorsqu'il s'agit de personnes morales, indiquer leur dénomination et leur siège statutaire.	Chapitre 1 Sections 1.1 et 1.5
1.2	Fournir une déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans le document d'enregistrement sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée. Le cas échéant, fournir une déclaration des personnes responsables de certaines parties du document d'enregistrement attestant que, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, les informations contenues dans la partie du document d'enregistrement dont elles sont responsables sont, à leur connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.	Chapitre 1 Section 1.2
2.	<b>CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES</b>	
2.1	Donner le nom et l'adresse des contrôleurs légaux des comptes de l'émetteur, pour la période couverte par les informations financières historiques (indiquer aussi l'appartenance à un organisme professionnel).	Chapitre 1 Section 1.3
2.2	Si des contrôleurs légaux ont démissionné, ont été écartés ou n'ont pas été re-désignés durant la période couverte par les informations financières historiques, divulguer les détails de cette information, s'ils sont importants.	N/A
3.	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES</b>	
3.1	Présenter les informations financières historiques sélectionnées pour l'émetteur, pour chaque exercice de la période couverte par ces informations financières historiques et pour toute période intermédiaire ultérieure, dans la même monnaie.  Les informations financières historiques sélectionnées doivent contenir les informations-clés résumant la situation financière de l'émetteur.	Chapitre 5 Sections 5.1, 5.2 et 5.3
3.2	Si des informations financières ont été sélectionnées pour des périodes intermédiaires, des données comparatives couvrant la même période de l'exercice précédent doivent également être fournies ; la présentation des	Chapitre 5 Sections 5.2.2 et 5.3.1.1

	bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilanciennes comparables.	
<b>4.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUE</b>  Mettre en évidence, dans une section intitulée « facteurs de risque », les facteurs de risque propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité.	Chapitre 4 Section 4.2
<b>5.</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR</b>	
<b>5.1</b>	<b><u>Histoire et évolution de la société</u></b>	
<b>5.1.1</b>	Indiquer : la raison sociale et le nom commercial de l'émetteur ;	Chapitre 3 Section 3.1.1
<b>5.1.2</b>	Le lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur ;	Chapitre 3 Section 3.1.5
<b>5.1.3</b>	la date de constitution et la durée de vie de l'émetteur, lorsqu'elle n'est pas indéterminée ;	Chapitre 3 Section 3.1.3
<b>5.1.4</b>	le siège social et la forme juridique de l'émetteur, la législation régissant ses activités, son pays d'origine, l'adresse et le numéro de téléphone de son siège statutaire (ou de son principal lieu d'activité, s'il est différent de son siège statutaire) ;	Chapitre 3 Section 3.1.1 et 3.1.2
<b>5.1.5</b>	les événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	Chapitre 3 Sections 3.2.11 et 4.1
<b>5.2</b>	<b><u>Investissements</u></b>	
<b>5.2.1</b>	Décrire les principaux investissements (y compris leur montant) réalisés par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, jusqu'à la date du document d'enregistrement ;	Chapitre 5 Section 5.2.5
<b>5.2.2</b>	décrire les principaux investissements de l'émetteur qui sont en cours, y compris la distribution géographique de ces investissements (sur le territoire national et à l'étranger) et leur méthode de financement (interne ou externe) ;	Chapitre 5 Section 5.2.5
<b>5.2.3</b>	fournir des renseignements concernant les principaux investissements que compte réaliser l'émetteur à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes.	Chapitre 5 Section 5.2.5
<b>6.</b>	<b>APERÇU DES ACTIVITÉS</b>	
<b>6.1</b>	<b><u>Principales activités</u></b>	
<b>6.1.1</b>	Décrire la nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités – y compris les facteurs-clés y afférents –, en mentionnant les principales catégories de produits vendus et/ou de services fournis durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques ; et	Chapitre 4 Sections 4.1.1, 4.1.2 et 4.1.3
<b>6.1.2</b>	mentionner tout nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché et, dans la mesure où le développement de nouveaux produits ou	Chapitre 4 Sections 4.1.2, 4.1.3 et

	services a fait l'objet de publicité, indiquer l'état de ce développement.	4.1.4
<b>6.2</b>	<b><u>Principaux marchés</u></b>  Décrire les principaux marchés sur lesquels opère l'émetteur, en ventilant le montant total de ses revenus par type d'activité et par marché géographique, pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques.	Chapitre 4 Section 4.1.3
<b>6.3</b>	Lorsque les renseignements fournis conformément aux points <b>6.1</b> et <b>6.2</b> ont été influencés par des événements exceptionnels, en faire mention.	N/A
<b>6.4</b>	Si les affaires ou la rentabilité de l'émetteur en sont sensiblement influencées, fournir des informations, sous une forme résumée, concernant le degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication.	Chapitre 4 Sections 4.1.5 et 4.2
<b>6.5</b>	Indiquer les éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle.	N/A
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME</b>	
<b>7.1</b>	Si l'émetteur fait partie d'un groupe, décrire sommairement ce groupe et la place qu'y occupe l'émetteur.	Chapitre 3 Section 3.2.11
<b>7.2</b>	Dresser la liste des filiales importantes de l'émetteur, y compris leur nom, leur pays d'origine ou d'établissement ainsi que le pourcentage de capital et, s'il est différent, le pourcentage de droits de vote qui y sont détenus.	Chapitre 3 Section 3.2.11
<b>8.</b>	<b>PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS</b>	
<b>8.1</b>	Signaler toute immobilisation corporelle importante existant ou planifiée, y compris les propriétés immobilières louées, et toute charge majeure pesant dessus.	Chapitre 4 Section 4.1.7
<b>8.2</b>	Décrire toute question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par l'émetteur, de ses immobilisations corporelles.	N/A
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT</b>	
<b>9.1</b>	<b><u>Situation financière</u></b>  Dans la mesure où ces informations ne figurent pas ailleurs dans le document d'enregistrement, décrire la situation financière de l'émetteur, l'évolution de cette situation financière et le résultat des opérations effectuées durant chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées, en indiquant les causes des changements importants survenus, d'un exercice à un autre, dans ces informations financières, dans la mesure nécessaire pour comprendre les affaires de l'émetteur dans leur ensemble.	Chapitre 5 Sections 5.2.2, 5.2.3 et 5.2.4
<b>9.2</b>	<b><u>Résultat d'exploitation</u></b>	



<b>9.2.1</b>	Mentionner les facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou de nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur, en indiquant la mesure dans laquelle celui-ci est affecté.	Chapitre 5 Section 5.2
<b>9.2.2</b>	Lorsque les états financiers font apparaître des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets, expliciter les raisons de ces changements.	Chapitre 5 Section 5.2
<b>9.2.3</b>	Mentionner toute stratégie ou tout 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 l'émetteur.	Chapitre 5 Section 4.2.1
<b>10.</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX</b>	
<b>10.1</b>	Fournir des informations sur les capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	Chapitre 5 Section 5.2.5
<b>10.2</b>	Indiquer la source et le montant des flux de trésorerie de l'émetteur et décrire ces flux de trésorerie.	Chapitre 5 Section 5.2.5.4
<b>10.3</b>	Fournir : des informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement de l'émetteur ;	Chapitre 5 Sections 5.2.5.1, 5.2.5.2 et 5.2.5.3
<b>10.4</b>	des informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur ;	Chapitre 5 Section 5.2.7
<b>10.5</b>	des informations concernant les sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés aux points <b>5.2.3</b> et <b>8.1</b> .	N/A
<b>11.</b>	<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES</b>	
	Lorsque celles-ci sont importantes, fournir une description des politiques de recherche et développement appliquées par l'émetteur durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, en indiquant le coût des activités de recherche et développement sponsorisées par l'émetteur.	Chapitre 5 Sections 5.2.2, 5.2.3 et 5.2.4
<b>12.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES TENDANCES</b>	
<b>12.1</b>	Indiquer les principales tendances ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente depuis la fin du dernier exercice jusqu'à la date du document d'enregistrement.	N/A
<b>12.2</b>	Signaler toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.	Chapitre 5 Section 5.2.7

<b>13.</b>	<b>PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE</b>	
	Si l'émetteur choisit d'inclure une prévision ou une estimation du bénéfice dans le document d'enregistrement, celui-ci doit contenir les informations visées aux points <b>13.1</b> et <b>13.2</b> :	
<b>13.1</b>	<p>une déclaration énonçant les principales hypothèses sur lesquelles l'émetteur a fondé sa prévision ou son estimation.</p> <p>Il convient d'opérer une distinction nette entre les hypothèses relatives à des facteurs que peuvent influencer les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance et les hypothèses relatives à des facteurs échappant totalement à leur influence. Ces hypothèses doivent, en outre, être aisément compréhensibles par les investisseurs, être spécifiques et précises et ne pas avoir trait à l'exactitude générale des estimations sous-tendant la prévision ;</p>	N/A
<b>13.2</b>	Un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants, stipulant que, de l'avis de ces comptables ou contrôleurs légaux indépendants, la prévision ou l'estimation du bénéfice a été adéquatement établie sur la base indiquée et que la base comptable utilisée aux fins de cette prévision ou estimation est conforme aux méthodes comptables appliquées par l'émetteur.	N/A
<b>13.3</b>	La prévision ou l'estimation du bénéfice doit être élaborée sur une base comparable aux informations financières historiques.	N/A
<b>13.4</b>	Si une prévision du bénéfice a été incluse dans un prospectus qui est toujours pendant, fournir une déclaration indiquant si cette prévision est, ou non, encore valable à la date du document d'enregistrement et, le cas échéant, expliquant pourquoi elle ne l'est plus.	N/A
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE</b>	
<b>14.1</b>	<p>Donner le nom, l'adresse professionnelle et la fonction, dans la société émettrice, des personnes suivantes, en mentionnant les principales activités qu'elles exercent en dehors de cette société émettrice lorsque ces activités sont significatives par rapport à celle-ci :</p> <p>a) membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) associés commandités, s'il s'agit d'une société en commandite par actions ;</p> <p>c) fondateurs, s'il s'agit d'une société fondée il y a moins de cinq ans ; et</p> <p>d) tout directeur général dont le nom peut être mentionné pour prouver que la société émettrice dispose de l'expertise et de l'expérience appropriées pour diriger ses propres affaires.</p> <p>Indiquer la nature de tout lien familial existant entre n'importe lesquelles de ces personnes.</p>	<p>Chapitre 6 Sections 6.1.1 et 6.1.2</p>

	<p>Pour toute personne membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance et pour toute personne visée aux points b) et d) du premier alinéa, fournir des informations détaillées sur son expertise et son expérience en matière de gestion ainsi que les informations suivantes :</p> <p>a) nom de toutes les sociétés et sociétés en commandite au sein desquelles cette personne a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment des cinq dernières années (indiquer également si elle a toujours, ou non, cette qualité). Il n'est pas nécessaire de dresser la liste de toutes les filiales de la société émettrice au sein desquelles la personne est aussi membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ;</p> <p>b) toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>c) détail de toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation à laquelle une personne visée aux points a) et d) du premier alinéa et agissant en qualité de l'une quelconque des positions visées auxdits points a) et d) a été associée au cours des cinq dernières années au moins ;</p> <p>d) détail de toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée contre une telle personne par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés). Il est aussi indiqué si cette personne a déjà été empêchée 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 au moins.</p> <p>Si aucune information de la sorte ne doit être divulguée, une déclaration le précisant doit être faite.</p>	
<p><b>14.2</b></p>	<p><b><u>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</u></b></p> <p>Les conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs, à l'égard de l'émetteur, de l'une quelconque des personnes visées au point <b>14.1</b> et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs doivent être clairement signalés. En l'absence de tels conflits d'intérêts, une déclaration le précisant doit être faite.</p> <p>Indiquer tout arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point <b>14.1</b> a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.</p> <p>Donner le détail de toute restriction acceptée par les personnes visées au point <b>14.1</b> concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur.</p>	<p>Chapitre 6 Section 6.1.3</p>

<b>15.</b>	<b>RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES</b>  Concernant l'intégralité du dernier exercice, indiquer, pour toute personne visée au point <b>14.1</b> , premier alinéa, a) et d) :	
<b>15.1</b>	le montant de la rémunération versée (y compris de toute rémunération conditionnelle ou différée) et les avantages en nature octroyés par l'émetteur et ses filiales pour les services de tout type qui leur ont été fournis par cette personne.  Cette information doit être fournie sur une base individuelle, à moins que des informations individualisées ne soient pas exigées dans le pays d'origine de l'émetteur ou soient autrement publiées par l'émetteur ;	Chapitre 6 Section 6.6.2
<b>15.2</b>	le montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par l'émetteur ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages.	Chapitre 5 Sections 5.3.1.1 et 5.3.1.2.1
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</b>  Pour le dernier exercice de l'émetteur, et sauf spécification contraire, fournir les informations suivantes concernant toute personne visée au point <b>14.1</b> , premier alinéa, a) :	
<b>16.1</b>	La date d'expiration du mandat actuel de cette personne, le cas échéant, et la période durant laquelle elle est restée en fonction ;	Chapitre 6 Sections 6.1.1.1 et 6.1.2.1
<b>16.2</b>	Des informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat, ou une déclaration négative appropriée ;	Chapitre 6 Section 6.1.2.1
<b>16.3</b>	Des informations sur le comité de l'audit et le comité de rémunération de l'émetteur, y compris le nom des membres de ces comités et un résumé du mandat en vertu duquel ils siègent.	Chapitre 6 Section 6.1.4
<b>16.4</b>	Inclure également une déclaration indiquant si l'émetteur se conforme, ou non, au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine. Lorsque l'émetteur ne s'y conforme pas, la déclaration doit être assortie d'une explication.	Chapitre 6 Section 6.1
<b>17.</b>	<b>SALARIÉS</b>	
<b>17.1</b>	Indiquer soit le nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques, soit leur nombre moyen durant chaque exercice de cette période, jusqu'à la date du document d'enregistrement (ainsi que les changements de ce nombre, s'ils sont importants) et, si possible, et si cette information est importante, la répartition des salariés par principal type d'activité et par site. Si l'émetteur emploie un grand nombre de travailleurs temporaires, indiquer également le nombre moyen de ces travailleurs temporaires durant l'exercice le plus récent.	Chapitre 4 Section 4.1.8

<b>17.2</b>	Participations et stock options  Pour chacune des personnes visées au point <b>14.1</b> , premier alinéa, a) et d), fournir des informations, les plus récentes possibles, concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions.	Chapitre 6 Sections 6.7 et 6.6.3
<b>17.3</b>	Décrire tout accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	Chapitre 6 Section 6.7.1
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES</b>	
<b>18.1</b>	Dans la mesure où cette information est connue de l'émetteur, donner le nom de toute personne non membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance qui détient, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de l'émetteur qui doit être notifié en vertu de la législation nationale applicable à celui-ci ainsi que le montant de la participation ainsi détenue, ou, en l'absence de telles personnes, fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 Sections 3.1.11 et 3.2.7.1
<b>18.2</b>	Indiquer si les principaux actionnaires de l'émetteur disposent de droits de vote différents, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 3 Section 3.1.9.2 et 3.2.7.1
<b>18.3</b>	Dans la mesure où ces informations sont connues de l'émetteur, indiquer si celui-ci est détenu ou contrôlé, directement ou indirectement, et par qui ; décrire la nature de ce contrôle et les mesures prises en vue d'assurer qu'il ne soit pas exercé de manière abusive.	Chapitre 3 Section 3.2.9
<b>18.4</b>	Décrire tout accord, connu de l'émetteur, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.	N/A
<b>19.</b>	<b>OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS</b>  Le détail des opérations avec des apparentés (qui, à cette fin, sont celles prévues dans les normes adoptées conformément au règlement (CE) n° 1606/2002) conclues par l'émetteur durant la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement, doit être divulgué en application de la norme pertinente adoptée conformément audit règlement, si celui-ci s'applique à l'émetteur.  Si tel n'est pas le cas, les informations suivantes doivent être publiées :  a) la nature et le montant de toutes les opérations qui – considérées isolément ou dans leur ensemble – sont importantes pour l'émetteur. Lorsque les opérations avec des apparentés n'ont pas été conclues aux conditions du marché, expliquer pourquoi. Dans le cas de prêts en cours, y compris des garanties de tout type, indiquer le montant de l'encours ;  b) le montant ou le pourcentage pour lequel les opérations avec des apparentés entrent dans le chiffre d'affaires de l'émetteur.	Chapitre 5 Section 5.3.2.3 Chapitre 6 Section 6.6.4

20.	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR</b>	
20.1	<p><b><u>Informations financières historiques</u></b></p> <p>Fournir des informations financières historiques vérifiées pour les trois derniers exercices (ou pour toute période plus courte durant laquelle l'émetteur a été en activité) et le rapport d'audit établi à chaque exercice. Pour les émetteurs de la Communauté, ces informations financières doivent être établies conformément au règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. En l'absence d'équivalence, les informations financières doivent être présentées sous la forme d'états financiers retraités .</p> <p>Les informations financières historiques vérifiées pour les deux derniers exercices doivent être établies et présentées sous une forme compatible avec celle qui sera adoptée dans les prochains états financiers annuels que publiera l'émetteur, compte tenu des normes, des méthodes et de la législation comptables applicables auxdits états financiers annuels.</p> <p>Si l'émetteur opère dans son domaine actuel d'activité économique depuis moins d'un an, les informations financières historiques vérifiées pour cette période doivent être établies conformément aux normes applicables aux états financiers annuels en vertu du règlement (CE) n° 1606/2002 ou, si celui-ci n'est pas applicable, aux normes comptables nationales d'un Etat membre, si l'émetteur est un émetteur de la Communauté. Pour les émetteurs des pays tiers, elles doivent être établies conformément aux normes comptables internationales adoptées en application de la procédure prévue à l'article 3 du règlement (CE) n° 1606/2002 ou aux normes comptables nationales d'un pays tiers équivalentes à ces normes. Ces informations financières historiques doivent être vérifiées.</p> <p>Si elles sont établies conformément à des normes comptables nationales, les informations financières vérifiées exigées au titre de la présente rubrique doivent inclure au minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) le bilan ;</li> <li>b) le compte de résultat ;</li> <li>c) un état indiquant toutes les variations des capitaux propres ou les variations des capitaux propres autres que celles résultant de transactions sur le capital avec les propriétaires et de distribution aux propriétaires ;</li> <li>d) le tableau de financement ;</li> <li>e) les méthodes comptables et notes explicatives.</li> </ul> <p>Les informations financières historiques annuelles doivent faire l'objet</p>	<p style="text-align: right;">Chapitre 5 Sections 5.3.1, 5.2.2 et 5.2.3</p>

	d'une vérification indépendante ou d'une mention indiquant si, aux fins du document d'enregistrement, elles donnent une image fidèle, conformément aux normes d'audit applicables dans un Etat membre ou à une norme équivalente.	
<b>20.2</b>	<p><b><u>Informations financières pro forma</u></b></p> <p>En cas de modification significative des valeurs brutes, décrire la manière dont la transaction pourrait avoir influé sur l'actif, le passif et le résultat de l'émetteur, selon qu'elle aurait eu lieu au début de la période couverte ou à la date indiquée.</p> <p>Cette obligation sera normalement remplie par l'inclusion d'informations financières pro forma.</p> <p>Les informations financières pro forma doivent être présentées conformément à l'annexe II et inclure toutes les données qui y sont visées.</p> <p>Elles doivent être assorties d'un rapport élaboré par des comptables ou des contrôleurs légaux indépendants.</p>	N/A
<b>20.3</b>	<p><b><u>Etats financiers</u></b></p> <p>Si l'émetteur établit ses états financiers annuels à la fois sur une base individuelle et consolidée, inclure au moins, dans le document d'enregistrement, les états financiers annuels consolidés.</p>	Chapitre 5 Section 5.3.1
<b>20.4</b>	<b><u>Vérification des informations financières historiques annuelles</u></b>	
<b>20.4.1</b>	Fournir une déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées. Si les contrôleurs légaux ont refusé d'établir un rapport d'audit sur les informations financières historiques, ou si ce rapport d'audit contient des réserves ou des mises en garde sur l'impossibilité d'exprimer une opinion, ce refus, ces réserves ou ces mises en garde doivent être intégralement reproduits et assortis d'une explication.	Chapitre 5 Section 5.3.2
<b>20.4.2</b>	Indiquer quelles autres informations contenues dans le document d'enregistrement ont été vérifiées par les contrôleurs légaux.	N/A
<b>20.4.3</b>	Lorsque des informations financières figurant dans le document d'enregistrement ne sont pas tirées des états financiers vérifiés de l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées.	N/A
<b>20.5</b>	<b><u>Date des dernières informations financières</u></b>	

<b>20.5.1</b>	<p>Le dernier exercice pour lequel les informations financières ont été vérifiées ne doit pas remonter :</p> <p>a) à plus de 18 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui ont été vérifiés ;</p> <p>b) à plus de 15 mois avant la date du document d'enregistrement, si l'émetteur inclut, dans celui-ci, des états financiers intermédiaires qui n'ont pas été vérifiés.</p>	<p>Chapitre 5 Section 5.3.1.1 (30/06/05)</p>
<b>20.6</b>	<b><u>Informations financières intermédiaires et autres</u></b>	
<b>20.6.1</b>	<p>Si l'émetteur a publié des informations financières trimestrielles ou semestrielles depuis la date de ses derniers états financiers vérifiés, celles-ci doivent être incluses dans le document d'enregistrement. Si ces informations financières trimestrielles ou semestrielles ont été examinées ou vérifiées, le rapport d'examen ou d'audit doit également être inclus. Si tel n'est pas le cas, le préciser.</p>	<p>Chapitre 5 Section 5.3.1.1</p>
<b>20.6.2</b>	<p>S'il a été établi plus de neuf mois après la fin du dernier exercice vérifié, le document d'enregistrement doit contenir des informations financières intermédiaires, éventuellement non vérifiées (auquel cas ce fait doit être précisé), couvrant au moins les six premiers mois du nouvel exercice.</p> <p>Les informations financières intermédiaires doivent être assorties d'états financiers comparatifs couvrant la même période de l'exercice précédent ; la présentation des bilans de clôture suffit toutefois à remplir l'exigence d'informations bilancielle comparables.</p>	<p>Chapitre 5 Section 5.3.1.1</p>
<b>20.7</b>	<p><b><u>Politique de distribution des dividendes</u></b></p> <p>Décrire la politique de l'émetteur en matière de distribution de dividendes et toute restriction applicable à cet égard.</p>	<p>Chapitre 3 Section 3.2.12</p>
<b>20.7.1</b>	<p>Pour chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques, donner le montant du dividende par action, éventuellement ajusté pour permettre les comparaisons, lorsque le nombre d'actions de l'émetteur a changé.</p>	<p>Chapitre 3 Section 3.2.12</p>
<b>20.8</b>	<p><b><u>Procédures judiciaires et d'arbitrage</u></b></p> <p>Indiquer, pour une période couvrant au moins les douze derniers mois, toute procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont l'émetteur a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé) qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de l'émetteur et/ou du groupe, ou fournir une déclaration négative appropriée.</p>	<p>Chapitre 6 Section 6.4</p>



<b>20.9</b>	<b><u>Changement significatif de la situation financière ou commerciale</u></b>  Décrire tout changement significatif de la situation financière ou commerciale du groupe survenu depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers vérifiés ou des états financiers intermédiaires ont été publiés, ou fournir une déclaration négative appropriée.	Chapitre 6 Section 6.4 et 6.5
<b>21.</b>	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES</b>	
<b>21.1</b>	<b><u>Capital social</u></b>  Fournir les informations suivantes datées du bilan le plus récent inclus dans les informations financières historiques :	
<b>21.1.1</b>	Le montant du capital souscrit et, pour chaque catégorie d'actions :  (a) le nombre d'actions autorisées ;  (b) le nombre d'actions émises et totalement libérées et le nombre d'actions émises, mais non totalement libérées ;  (c) la valeur nominale par action, ou le fait que les actions n'ont pas de valeur nominale ; et  (d) un rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice. Si plus de 10% du capital a été libéré au moyen d'actifs autres que des espèces durant la période couverte par les informations financières historiques, le préciser ;	Chapitre 3 Sections 3.2.1 à 3.2.4  Chapitre 5 Section 5.3.1
<b>21.1.2</b>	s'il existe des actions non représentatives du capital, leur nombre et leurs principales caractéristiques ;	Chapitre 3 Section 3.2.5
<b>21.1.3</b>	le nombre, la valeur comptable et la valeur nominale des actions détenues par l'émetteur lui-même ou en son nom, ou par ses filiales ;	N/A
<b>21.1.4</b>	Le montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription ;	Chapitre 3 Section 3.2.4
<b>21.1.5</b>	des informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital ;	N/A
<b>21.1.6</b>	Des informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options, y compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent ;	N/A
<b>21.1.7</b>	un historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques, mettant tout changement survenu en évidence.	Chapitre 3 Section 3.2.6

<b>21.2</b>	<b><u>Acte constitutif et statuts</u></b>	
<b>21.2.1</b>	Décrire l'objet social de l'émetteur et indiquer où son énonciation peut être trouvée dans l'acte constitutif et les statuts.	Chapitre 3 Section 3.1.4
<b>21.2.2</b>	Résumer toute disposition contenue dans l'acte constitutif, les statuts, une charte ou un règlement de l'émetteur concernant les membres de ses organes d'administration, de direction et de surveillance.	Chapitre 6 Section 6.1
<b>21.2.3</b>	Décrire les droits, les privilèges et les restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	N/A
<b>21.2.4</b>	Décrire les actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires et, lorsque les conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit, en faire mention.	Chapitre 3 Section 3.2.2
<b>21.2.5</b>	Décrire les conditions régissant la manière dont les assemblées générales annuelles et les assemblées générales extraordinaires des actionnaires sont convoquées, y compris les conditions d'admission.	Chapitre 3 Section 3.1.9
<b>21.2.6</b>	Décrire sommairement toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.	N/A
<b>21.2.7</b>	Indiquer, le cas échéant, toute disposition de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement fixant le seuil au-dessus duquel toute participation doit être divulguée.	Chapitre 3 Section 3.1.11
<b>21.2.8</b>	Décrire les conditions, imposées par l'acte constitutif et les statuts, une charte ou un règlement, régissant les modifications du capital, lorsque ces conditions sont plus strictes que la loi ne le prévoit.	Chapitre 3 Section 3.2.2
<b>22.</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS</b>  Résumer, pour les deux années précédant immédiatement la publication du document d'enregistrement, chaque contrat important (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) auquel l'émetteur ou tout autre membre du groupe est partie.  Résumer tout autre contrat (autre que les contrats conclus dans le cadre normal des affaires) souscrit par un membre quelconque du groupe et contenant des dispositions conférant à un membre quelconque du groupe une obligation ou un engagement important(e) pour l'ensemble du groupe, à la date du document d'enregistrement.	Chapitre 4 Section 4.1.3
<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS</b>	
<b>23.1</b>	Lorsqu'une déclaration ou un rapport attribué(e) à une personne intervenant en qualité d'expert est inclus(e) dans le document d'enregistrement, indiquer le nom de cette personne, son adresse professionnelle, ses qualifications et, le cas échéant, tout intérêt important qu'elle a dans l'émetteur. Si cette déclaration ou ce rapport a été produit à la demande de l'émetteur, joindre une déclaration précisant que ce document a été inclus ainsi que la forme et le contexte dans lesquels il a	N/A

	été inclus, avec mention du consentement de la personne ayant avalisé le contenu de cette partie du document d'enregistrement.	
<b>23.2</b>	Lorsque des informations proviennent d'une tierce partie, fournir une attestation confirmant que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que l'émetteur le sache et soit en mesure de l'assurer à la lumière des données publiées par cette tierce partie, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. En outre, identifier la ou les source(s) d'information.	N/A
<b>24.</b>	<p><b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC</b></p> <p>Fournir une déclaration attestant que, pendant la durée de validité du document d'enregistrement, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent, le cas échéant, être consultés :</p> <p>(a) l'acte constitutif et les statuts de l'émetteur ;</p> <p>(b) tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de l'émetteur, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement;</p> <p>(c) les informations financières historiques de l'émetteur ou, dans le cas d'un groupe, les informations financières historiques de l'émetteur et de ses filiales pour chacun des deux exercices précédant la publication du document d'enregistrement.</p> <p>Indiquer où les documents ci-dessus peuvent être consultés, sur support physique ou par voie électronique.</p>	Chapitre 1 Section 1.5
<b>25.</b>	<p><b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS</b></p> <p>Fournir des informations concernant les entreprises dans lesquelles l'émetteur détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats.</p>	N/A

	<p>Par ailleurs, conformément à l'article 23 du Règlement européen n° 809/2004 de la Commission du 24 avril 2004 et au paragraphe 134 des recommandations du CESR du 10 février 2005 pour la mise en œuvre harmonisée de la réglementation européenne sur le prospectus, Exonhit Therapeutics, en tant que société spécialisée dans la recherche scientifique, devrait communiquer les informations suivantes :</p>	<p>Chapitre 4 Section 4.1.5</p>
	<p>(i) <i>dans la mesure où ils sont significatifs pour les investisseurs, des détails sur les activités de recherche et développement en laboratoire de l'émetteur, y compris des détails sur les brevets accordés, et sur l'avancée ou la réussite des tests d'efficacité de ses produits ; s'il n'existe pas d'information pertinente, une déclaration doit être fournie ; lorsqu'elle est disponible, cette information doit être fournie dans la section Recherche et Développement, brevets et licences ;</i></p> <p>(ii) <i>des détails sur l'expertise commune et l'expérience de son personnel clé ;</i></p> <p>(iii) <i>dans la mesure où elle est significative pour les investisseurs, une information sur les accords de recherche et développement conclus par l'émetteur avec des organisations réputées dans son domaine d'activité. En l'absence de tels accords, une explication sur les conséquences d'une telle absence sur la renommée et la qualité de ses efforts de recherche doit être fournie;</i></p> <p>(iv) <i>une description claire de tout produit dont le développement est susceptible d'avoir un effet significatif sur les perspectives de l'émetteur.</i></p>	<p>Chapitre 4 Section 4.2.1 (Facteur de risque : personnel clé) Chapitre 6 Section 6.1.1</p> <p>Chapitre 4 Section 4.1.3</p> <p>Chapitre 4 Section 4.1.4</p>