



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 857 394 euros

réparti en 17 147 880 actions de nominal 0,05 euro

Siège social : 121, Ancien Chemin de Cassis

13009 Marseille

424 365 336 RCS Marseille

DOCUMENT DE BASE



En application de son règlement général et notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 19 juin 2006 sous le numéro I.06-102. 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. L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié « si le document est complet et compréhensible et si les informations qu'il contient sont cohérentes ». Il n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du document de base sont disponibles sans frais auprès de Innate Pharma S.A., 121, Ancien Chemin de Cassis 13009 Marseille ainsi que sur les sites Internet d'Innate Pharma (<http://www.innate-pharma.com>) et de l'Autorité des marchés financiers (<http://www.amf-france.org>).

NOTE

Dans le présent document de base, les expressions « Nous » ou la « Société » désignent la société Innate Pharma S.A. (« Innate Pharma »).

Le présent document de base présente notamment les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « Comptes Annuels ») pour les exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 qui figurent au paragraphe 20.1 du présent document de base. La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés.

La Société a établi pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005, des comptes retraités selon les normes IFRS (les « Comptes selon les Normes IFRS »). Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 28 avril 2006. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société. Ils figurent au paragraphe 20.3 du présent document de base.

Le présent document de base contient des déclarations prospectives et des informations sur les objectifs de la Société, notamment au paragraphe 6.2.1 « Notre stratégie » du document de base, qui sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « croire », « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « avoir l'intention de », « envisager de », « anticiper », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « souhaiter », « pouvoir » et d'autres termes similaires. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Ces déclarations prospectives et ces informations sur les objectifs peuvent être affectées par des risques connus et inconnus, des incertitudes liées notamment à l'environnement réglementaire, économique, financier et concurrentiel, et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations de la Société soient significativement différents des objectifs formulés ou suggérés par ses membres du Directoire, du Conseil de surveillance et ses dirigeants. Ces facteurs peuvent notamment inclure les facteurs exposés au Chapitre 4 — « Facteurs de risques » du présent document de base. La Société, les actionnaires de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent donc aucun engagement ni ne donnent aucune garantie sur la réalisation de ces données prospectives et de ces objectifs.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au Chapitre 4 — « Facteurs de risques » du présent document de base avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats, le développement de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non-significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent document de base contient également des informations relatives aux marchés dans lesquels opère la Société, à leur évolution, à ses concurrents ainsi qu'à son positionnement concurrentiel, notamment aux paragraphes 6.4 et 6.8. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures et d'estimations de la Société. Concernant, les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, reprises dans le présent document de base ou utilisées par la Société pour effectuer ses propres estimations, elles n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. Il est également possible que ces données et estimations soient erronées ou qu'elles ne soient plus à jour, ou encore que les évolutions envisagées n'aient pas lieu, pour les mêmes raisons que celles énoncées ci-dessus. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats, le développement de la Société ou ses objectifs. La Société, ses actionnaires et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

Un lexique définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence ainsi qu'une bibliographie figurent à la fin du présent document de base.

INDEX

CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE	10
1.1 Nom et fonction du responsable du document de base	10
1.2 Attestation du responsable du document de base	10
CHAPITRE 2. RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES	11
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	11
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	11
CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIERES ET OPERATIONNELLES SELECTIONNEES	12
CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES	13
4.1 Risques relatifs à notre activité	13
4.2 Risques financiers	21
4.3 Risques juridiques	23
4.4 Risques industriels liés à l'environnement	27
4.5 Assurances et couverture des risques	28
4.6 Risques de marché	29
CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIETE	30
5.1 Histoire et évolution de la Société	30
5.1.1 Historique de la Société	30
5.1.2 Dénomination sociale	31
5.1.3 Registre du commerce et des sociétés	31
5.1.4 Date de constitution et durée de la Société	31
5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable	32
5.1.6 Exercice social	32
5.2 Investissements	32
5.2.1 Investissements historiques	32
5.2.2 Investissements en cours	32
5.2.3 Investissements futurs	32
CHAPITRE 6. APERCU DES ACTIVITES	33
6.1 Introduction	33
6.2 Stratégie et points forts	35
6.2.1 Notre stratégie	35
6.2.2 Points forts	35
6.3 Présentation de la Société	36
6.3.1 Fondements scientifiques de la Société	36
6.3.2 De la découverte d'un candidat-médicament à son enregistrement	39
6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement	41
6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société	43
6.3.5 Sous-traitance	44

6.4	Contexte industriel et scientifique	45
6.4.1	Epidémiologie des cancers	45
6.4.2	Données de marché	46
6.5	Approche thérapeutique de la Société	48
6.5.1	Immuno-modulation des cellules T gamma delta ou « T $\gamma\delta$ »	50
6.5.2	Immuno-modulation des cellules <i>Natural Killer</i> (« NK »)	60
6.5.3	Immuno-modulation des récepteurs <i>Toll</i> (« TLR »)	65
6.5.4	Autres projets de la Société	69
6.5.5	Fabrication des produits de la Société	70
6.5.6	Commercialisation des produits de la Société	70
6.5.7	Système qualité	70
6.5.8	Accords sur les actifs	71
6.5.9	Autres accords	77
6.6	Environnement réglementaire	77
6.6.1	Introduction	77
6.6.2	Réglementation des essais cliniques	78
6.6.3	Réglementation des autorisations de mise sur le marché	79
6.6.4	Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité	81
6.7	Facteurs de dépendance	81
6.8	Position concurrentielle	81
CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME		83
CHAPITRE 8. PROPRIETES IMMOBILIERES		84
CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE		85
9.1	Présentation générale	85
9.1.1	Etats financiers pro forma	85
9.1.2	Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats	85
9.2	Comparaison des trois derniers exercices	86
9.2.1	Formation du résultat opérationnel	86
9.2.2	Formation du résultat net	92
9.2.3	Formation du résultat net par action	93
9.3	Liquidités et sources de financement	93
9.3.1	Financement par le capital	93
9.3.2	Financement par l'emprunt	94
9.4	Analyse des variations et flux de trésorerie historiques	95
9.4.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	95
9.4.2	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	95
9.4.3	Flux de trésorerie liés aux activités de financement	95

9.5	Engagements hors bilan	95
9.6	Exposition aux variations de change	96
9.7	Perspectives d'avenir	96
9.7.1	Dépenses et investissements	96
9.7.2	Ressources financières	96
9.8	Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par la Société	97
CHAPITRE 10. TRESORERIE ET CAPITAUX		98
10.1	Informations sur les capitaux de la Société	98
10.2	Flux de trésorerie	98
10.3	Informations sur les Conditions d'emprunt et structure de financement	98
10.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	98
10.5	Sources de financement	98
CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES		99
11.1	L'activité de recherche et développement	99
11.2	Propriété intellectuelle	99
11.2.1	Brevets	99
11.2.2	Marques	101
CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES		102
CHAPITRE 13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE		104
CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE		105
14.1	Composition des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	105
14.1.1	Directoire	105
14.1.2	Conseil de surveillance	107
14.1.3	Comité exécutif	111
14.1.4	Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale	111
14.2	Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	112
CHAPITRE 15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES		113
15.1	Rémunérations et avantages en nature attribués aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	113
15.2	Montant total des sommes provisionnées aux fins du versement de pensions, retraites ou d'autres avantages	114
CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE		115
16.1	Fonctionnement du Directoire	115
16.2	Fonctionnement du Conseil de surveillance	115

16.3	Comités, Conseil scientifique et Censeur	116
16.3.1	Comité d'audit	116
16.3.2	Comité des rémunérations	117
16.3.3	Conseil scientifique	118
16.3.4	Collège des censeurs	119
16.3.5	Contrôle interne	120
16.4	Déclaration relative au gouvernement d'entreprise	120
CHAPITRE 17. SALARIES		121
17.1	Ressources humaines	121
17.2	Participation des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société	122
17.2.1	Tableau de synthèse de la participation actuelle et future au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale	122
17.2.2	Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société	123
17.2.3	Options de souscription et d'achat d'action	123
17.2.4	Autres titres donnant accès au capital	124
17.2.5	Attribution gratuite d'actions au bénéfice de membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société	125
17.3	Intéressement des salariés	125
17.3.1	Intéressement du personnel	125
17.3.2	Plan d'épargne d'entreprise	125
CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		127
18.1	Identité des principaux actionnaires	127
18.2	Répartition du capital social et des droits de vote	127
18.3	Contrôle de la Société par les principaux actionnaires	128
18.4	Pactes d'actionnaires	129
CHAPITRE 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES		130
CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE		131
20.1	Comptes Annuels aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 en normes françaises	131
20.2	Rapports des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 en normes françaises	158
20.2.1	Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005	158
20.2.2	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2005	158
20.2.3	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2004	159

20.2.4	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées sur l'exercice clos le 31 décembre 2003	160
20.3	Comptes selon les Normes IFRS aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005	162
20.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes selon les Normes IFRS aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005	199
20.5	Date des dernières informations financières	200
20.6	Politique de distribution des dividendes	200
20.7	Procédures judiciaires et d'arbitrage	200
20.8	Changements significatifs de la situation financière ou commerciale	200
CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		201
21.1	Renseignements de caractère général concernant le capital social	201
21.1.1	Montant du capital social (article 7 des statuts)	201
21.1.2	Titres non représentatifs du capital	201
21.1.3	Autres titres donnant accès au capital	201
21.1.4	Capital social autorisé mais non émis	206
21.1.5	Promesses d'achat et de ventes	206
21.1.6	Evolution du capital jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base	206
21.1.7	Nantissement	207
21.2	Acte constitutif et statuts	207
21.2.1	Objet social (article 4 des statuts)	207
21.2.2	Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts)	207
21.2.3	Droits, priviléges et restrictions attachés aux actions	209
21.2.4	Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes (article 8 des statuts)	209
21.2.5	Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)	209
21.2.6	Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)	210
CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS		211
CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS		212
CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC		213
CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS		214
LEXIQUE		215
BIBLIOGRAPHIE		223

CHAPITRE 1.

PERSONNE RESPONSABLE

1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE

Monsieur Hervé Brailly
Président du Directoire de la Société

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE

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

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

Le Président du Directoire
Monsieur Hervé Brailly

CHAPITRE 2.

RESPONSABLE DU CONTROLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

Audit Conseil Expertise, SA — Membre de PKF International
71, chemin Charmasson
13016 Marseille

Nommé lors de l’Assemblée générale ordinaire du 29 juin 2000 jusqu’à l’Assemblée générale statuant sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2005. Ce mandat a été renouvelé par l’Assemblée générale du 29 mars 2006 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l’exercice social clos le 31 décembre 2011.

PricewaterhouseCoopers Audit
63, rue de Villiers
92200 Neuilly-sur-Seine

Nommé lors de la consultation écrite de la collectivité des associés du 18 octobre 2002 pour une durée de six exercices sociaux jusqu’à l’Assemblée générale statuant sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2007. Ce mandat a été confirmé¹ par l’Assemblée générale du 13 juin 2005, venant à expiration à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2007.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

Monsieur Norbert Muselier
71, Chemin Charmasson
13016 Marseille

Nommé lors de l’Assemblée générale ordinaire du 29 mars 2006 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2011.

Monsieur Etienne Boris
63, rue de Villiers
92200 Neuilly-sur-Seine

Nommé lors de l’Assemblée générale ordinaire du 30 mai 2006 pour une durée de six exercices sociaux, venant à expiration à l’issue de l’Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l’exercice clos le 31 décembre 2011.

¹ A l’occasion de la transformation de la Société en société anonyme par actions.

CHAPITRE 3.

INFORMATIONS FINANCIERES ET OPERATIONNELLES SELECTIONNEES

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières de la Société établies selon les normes IFRS pour chacun des exercices depuis l'exercice clos au 31 décembre 2003 :

<u>En milliers d'euros, sauf données par action</u>	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Revenus des accords de collaboration et de licence	240	2 110	1 300
Financements publics de dépenses de recherches	1 061	943	1 144
Produits d'exploitation	1 301	3 053	2 444
Dépenses de recherche et développement	(5 789)	(6 921)	(7 224)
Frais généraux	(914)	(1 154)	(1 635)
Charges opérationnelles nettes	(6 703)	(8 075)	(8 859)
Résultat opérationnel (perte)	(5 402)	(5 022)	(6 415)
Produits financiers nets	391	289	286
Résultat net (perte)	(5 011)	(4 733)	(6 129)
Nombre d'actions en circulation			
Nombre moyen d'actions en circulation avant division du nominal par 20 (1 €)	526 284	653 957	745 034
Nombre moyen d'actions, base diluée ⁽¹⁾ avant division du nominal par 20 (1 €)	588 284	712 110	811 551
Nombre moyen d'actions en circulation après division du nominal par 20 (0,05€)	10 525 680	13 079 140	14 900 680
Nombre moyen d'actions, base diluée ⁽¹⁾ après division du nominal par 20 (0,05€)	11 765 680	14 242 200	16 231 020
Résultat net par action, pro forma après division du nominal par 20 (en euros par action)			
Perte nette par action (base non diluée)	(0,48)	(0,36)	(0,41)
Eléments du bilan			
Trésorerie et instruments financiers courants	14 882	25 225	18 342
Total de l'actif	19 763	30 305	24 766
Total des capitaux propres	15 246	25 751	20 065
Total des dettes financières	2 309	2 345	2 594

(1) Compte non tenu des BSA anti-dilution (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

CHAPITRE 4.

FACTEURS DE RISQUES

Nous exerçons notre activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à notre contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions de la Société, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le présent document de base, y compris les risques décrits ci-dessous. Ces risques sont, à la date d'enregistrement du présent document de base, ceux que la Société estime comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement et qu'elle estime comme importants pour une prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent document de base, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

4.1 RISQUES RELATIFS A NOTRE ACTIVITE

Risques liés au retard ou à l'échec du développement de nos produits

Nous sommes une société biopharmaceutique spécialisée en immunologie. A ce jour, nous développons trois classes nouvelles de candidat-médicaments, des immuno-modulateurs, ciblant des cellules de l'immunité innée (cellules « T gamma-delta » ou « T $\gamma\delta$ », cellules « Natural Killers » ou « NK » et récepteurs de la famille *Toll* ou « TLR »). Dans chacune de ces trois classes, nos produits en développement sont à différentes phases pré-cliniques et cliniques. Le développement d'un candidat-médicament est un processus en plusieurs phases, long, coûteux et incertain, dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par ce candidat-médicament dans une ou plusieurs indications.

Nous pourrions être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance, l'absence d'effets indésirables ou l'efficacité d'un ou plusieurs de nos produits chez l'animal au stade pré-clinique et chez l'homme, au stade clinique. Tout retard dans le développement pré-clinique d'un produit entraînerait un retard dans l'initiation du développement clinique de ce produit. Un échec dans le développement pré-clinique d'un produit entraînerait un abandon du développement de ce produit. Tout échec aux différents stades cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit voire entraîner l'arrêt de son développement. Si nous étions dans l'incapacité de démontrer un bénéfice thérapeutique pour l'ensemble des produits d'une classe en développement, nous pourrions être amenés à stopper tout développement pour cette classe.

Si nos produits se révélaient inefficaces, ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, il nous serait impossible de les commercialiser, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risque de dépendance vis-à-vis de nos deux produits les plus avancés : IPH 1101 et IPH 2101 (NN 1975)

A la date d'enregistrement du présent document de base, nos deux produits les plus avancés dans le processus de développement sont les candidat-médicaments IPH 1101 et IPH 2101 (NN 1975) (voir paragraphes 6.5.1.2.1 et 6.5.2.2.1 du présent document de base) ; étant précisé que le développement, la production et la commercialisation de IPH 2101 (NN 1975), s'inscrit dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence exclusif avec Novo Nordisk A/S signé en novembre 2003, accord étendu, le 28 mars 2006, à d'autres produits ciblant des cellules NK.

Le développement de ces deux candidat-médicaments a exigé et continuera d'exiger de notre part, pour IPH 1101, et de la part de Novo Nordisk A/S pour IPH 2101 (NN 1975) des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié. Notre futur succès et notre capacité à générer des revenus dépendront de la réussite technique et commerciale de ces deux produits les plus avancés et notamment, de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- la réussite et le lancement futur des programmes cliniques de nos produits (phases II et III pour IPH 1101 dans le traitement du carcinome rénal métastatique (mRCC) et autres tumeurs solides ou hématologiques et phases I, II et III pour IPH 2101 (NN 1975)) ;
- l'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée par les autorités réglementaires ;
- le succès du lancement commercial ;
- la production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes, de lots pharmaceutiques de IPH 1101 et de IPH 2101 (NN 1975), de qualité constante et reproductible ; et
- l'acceptation de nos produits par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si nous ne parvenions pas à développer et commercialiser nos deux produits les plus avancés, notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient être significativement affectés.

Risque de dépendance vis-à-vis du partenariat avec Novo Nordisk A/S

Nous avons récemment signé un accord de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S pour le développement et la commercialisation du produit IPH 2101 (NN 1975) et d'autres produits visant les cellules NK. Cet accord de collaboration et de licence est complexe. Il prévoit, entre autres dispositions, du financement futur de recherche et de développement, différents paiements d'étapes, par Novo Nordisk à la Société, en fonction de la réalisation et du passage à différentes phases pré-cliniques et cliniques et des royalties, versées par Novo Nordisk à la Société, en cas de mise sur le marché de chacun des produits (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base). Novo Nordisk A/S est responsable de la conduite et du financement de tous futurs développements pré-cliniques et cliniques liés aux produits NK pour le traitement du cancer et d'autres pathologies, ainsi que des demandes d'AMM auprès des autorités réglementaires. Novo Nordisk A/S contrôlera de manière significative la conduite et le calendrier du développement des candidat-médicaments, objets de l'accord. Nous ne pouvons pas garantir que cette collaboration soit un succès. L'arrêt de cette collaboration ou l'incapacité de Novo Nordisk A/S à développer et commercialiser IPH 2101 (NN 1975) ou les autres produits, et notamment IPH 22XX et IPH 23XX, ainsi que tout retard y afférent, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risque de dépendance vis-à-vis d'autres partenariats actuels et futurs

Afin de développer et de commercialiser des produits, nous avons été amenés et serons amenés à conclure des accords de collaboration, de recherche et de licence avec des sociétés ou institutions académiques. Ces accords sont nécessaires pour la recherche, le développement pré-clinique et clinique, la fabrication et la commercialisation de nos produits. Nous pourrions échouer à maintenir les accords en vigueur ou ne pas réussir à en établir de nouveaux à des conditions acceptables. De plus, nos accords de collaboration, de recherche et de licence existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits. Si nous étions dans l'incapacité de maintenir en vigueur nos accords de collaboration, de recherche et de licence existants ou de

conclure de nouveaux accords, nous devrions étudier des conditions de développement et de commercialisation alternatives, ce qui pourrait freiner voire limiter notre croissance et augmenter nos besoins en capitaux.

Nous ne pouvons contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que nos partenaires existants ou futurs consacreron à la recherche, au développement pré-clinique et clinique, à la fabrication et à la commercialisation de nos produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme nous l'avions anticipé. C'est pourquoi nous pourrions être confrontés à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire nos produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien que nous cherchions à inclure des clauses de non-concurrence dans nos accords de collaboration, de recherche et de licence, ces restrictions pourraient ne pas nous offrir une protection suffisante. Nos partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres.

Nos droits, dans le cadre des contrats de collaboration, de recherche et de licence existants pourraient expirer ou être résiliés à des périodes critiques. De plus, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir des licences sur d'autres droits dont nous pourrions avoir besoin. Si nous ne sommes pas en mesure d'obtenir de tels droits ou licences, ou de les conserver, nous devrons chercher d'autres alternatives ou développer les produits nécessaires par nous-mêmes afin d'éviter de contrefaire des brevets ou des technologies appartenant à des tiers. Ces alternatives pourraient ne pas exister ou pourraient augmenter de façon significative nos coûts ainsi que la durée de développement de nos produits.

Pour mener à bien certaines tâches très spécifiques dans le cadre de la recherche et du développement de nos produits, nous nous reposons sur un réseau de collaborateurs scientifiques extérieurs, y compris des chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau, à des conditions acceptables, nous sommes confrontés à une concurrence intense. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements. Nous n'exerçons qu'un contrôle limité sur leurs activités. Nous pourrions ne pas parvenir à obtenir à des conditions acceptables les droits de propriété intellectuelle sur les inventions visées par les contrats de collaboration, de recherche et de licence. De plus, ces collaborateurs scientifiques pourraient revendiquer des droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits au delà des dispositions contractuelles.

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

Risques spécifiques liés aux études pré-cliniques et aux essais cliniques

Nous réalisons des études pré-cliniques et des essais cliniques complets sur l'homme et devons assurer la qualité pharmaceutique de nos produits et démontrer leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications visées. Chaque essai clinique chez l'homme fait l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement est évalué par les autorités réglementaires compétentes.

Ces autorités réglementaires pourraient nous empêcher d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. De plus, nous pourrions choisir, ou les autorités réglementaires pourraient nous demander, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et nous imposer de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi nous empêcher de poursuivre le développement de notre produit dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais cliniques et notre capacité à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la nature de l'indication ciblée ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ;
- l'existence d'autres essais cliniques visant la même population ;
- notre capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients pour nos essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de produit.

Pour ceux de nos essais dont tout ou partie de la réalisation est confiée à des sous-traitants, nous dépendons de la capacité de ces sous-traitants à effectuer leurs prestations dans les conditions et les délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peut soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs.

Notre incapacité à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour obtenir une AMM pour l'un ou plusieurs de nos produits, nous ou nos partenaires, devons démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes la qualité pharmaceutique de nos produits, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées.

Notre capacité à obtenir une AMM pour nos produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de nos produits qui sont actuellement dans des phases cliniques précoces ou de faire passer nos produits actuellement en développement pré-clinique à un stade clinique ;
- le fait que nos partenaires ou nous-mêmes parvenions à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que nos produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- le fait que nos concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si nous n'obtenons aucune AMM, nous ne pourrons pas commercialiser notre produit dans l'indication ciblée. En outre, notre produit pourrait ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

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

Risques d'échec commercial

Si nous réussissons à obtenir une AMM nous permettant de commercialiser nos produits, il pourrait nous falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

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

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

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés à l'externalisation de la fabrication des produits

Nous recourrons de manière significative à la sous-traitance dans le cadre de notre activité. Nous confions à nos sous-traitants la fabrication et le développement de procédés complexes, lourds et qui doivent être très surveillés. Nous dépendons de ces tiers pour la fabrication de tous nos produits, et notamment de notre produit le plus avancé, IPH 1101.

Nous pourrions être incapables de conclure des accords de sous-traitance pour la production, le développement et la future commercialisation de nos produits, ou de le faire à des conditions qui seraient acceptables. Si nous sommes incapables de conclure des contrats de sous-traitance acceptables, nous ne serons pas capables de produire, développer et commercialiser nos produits avec succès.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels nous ne serions pas confrontés si nous produisions nos produits nous-mêmes, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation de nos accords par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à notre contrôle.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient nous être imposées. Ces sanctions pourraient inclure

des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires de nous laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder l'AMM de nos produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de nos produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur notre activité.

Dans la mesure où nous changerions de fabricants pour nos produits, il nous serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention de nos personnels les plus qualifiés. Si la revalidation était refusée, nous pourrions être forcés de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de nos produits et accroître les coûts de fabrication de ces produits. Il nous faudrait également démontrer, par des études pré-cliniques, que nos produits, tels qu'ils sont produits par les nouveaux fabricants, sont comparables à ceux utilisés dans nos essais cliniques les plus avancés. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises si les études pré-cliniques ne parvenaient pas à démontrer pleinement la similitude du produit.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés à la pénurie de matières premières nécessaires à nos activités

Nous sommes dépendants de tiers pour l'approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques ou biologiques qui sont nécessaires à la fabrication de nos candidat-médicaments ou à la réalisation de nos essais cliniques, comme par exemple l'Interleukine-2 (« IL-2 »), produit pharmaceutique utilisé en combinaison avec IPH 1101 dans nos essais cliniques.

Notre approvisionnement en l'un quelconque de ces produits pourrait être limité, interrompu, ou restreint. De plus, si tel était le cas, nous pourrions ne pas être capables de trouver d'autres fournisseurs de matériaux, produits chimiques ou biologiques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si nos principaux fournisseurs ou fabricants nous faisaient défaut ou si notre approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, nous pourrions ne pas être capables de continuer de développer, de produire puis de commercialiser nos produits à temps et de manière concurrentielle. Nos matériaux sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux chez nos fournisseurs pourraient affecter notre capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser nos produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Si nous rencontrions des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si nous ne sommes pas en mesure de maintenir nos accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits chimiques ou biologiques nécessaires pour développer et fabriquer nos produits dans le futur, notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient en être significativement affectés.

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

Notre succès dépend largement du travail et de l'expertise des membres de notre Comité exécutif et de notre personnel scientifique clé, en particulier, notre principal fondateur et Président du Directoire, le Dr Hervé Brailly, notre Vice Président, Directeur Scientifique, membre du Directoire, le Dr François Romagné, notre Vice Président, Directeur Financier et du Développement, membre du Directoire, M. Stéphane Boissel, notre Vice-Président et Directeur

Médical et des Affaires Réglementaires, le Dr Patrick Squiban, et notre Vice-Président et Directeur des Opérations Pharmaceutiques et Pré-Cliniques, le Dr Jérôme Tiollier. La perte de leurs compétences pourrait altérer notre capacité à atteindre nos objectifs.

Par ailleurs, nous aurons besoin de recruter de nouveaux membres du Comité exécutif et personnels scientifiques qualifiés pour la réalisation de nos essais cliniques et au fur et à mesure que nous nous étendrons dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication et les affaires réglementaires. Nous sommes en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense dans notre domaine, nous pourrions ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés et conseillers scientifiques à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

Notre incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait nous empêcher globalement d'atteindre nos objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés à la gestion de notre croissance interne

Nous prévoyons une croissance significative de notre activité. Nous aurons besoin de recruter du personnel et d'étendre nos capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser nos ressources internes. A cet effet, nous devrons notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés,
- anticiper la demande pour nos produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la taille de nos systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

Notre incapacité à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant notre expansion, pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés aux acquisitions

Notre stratégie implique la poursuite de la croissance de nos activités également en externe, grâce à des acquisitions sélectives, en Europe et ailleurs, de sociétés, de produits ou de technologies complémentaires.

La mise en œuvre de cette stratégie dépend, en partie, de notre capacité à réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes et à les intégrer dans nos opérations ou notre technologie. La mise en œuvre d'une stratégie de poursuite d'opportunités de croissance externe pourrait imposer des contraintes importantes à notre management, nos systèmes de gestion et d'exploitation. Nous pourrions également éprouver des difficultés à intégrer ces acquisitions dans nos propres opérations. Par ailleurs, nous pourrions avoir à financer de telles acquisitions en contractant des emprunts, ou en émettant des titres de capital, ce qui pourrait nous imposer certaines restrictions ou avoir un impact dilutif pour nos actionnaires.

Notre incapacité à intégrer de telles acquisitions pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés à une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution

Nous manquons d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Nous devrons, à moyen terme, développer notre propre capacité de marketing et de vente, soit seuls, soit avec des partenaires stratégiques, comme avec Novo Nordisk A/S pour les produits de la plate-forme NK. Dans le cadre de notre stratégie, nous pourrions donc être amenés à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains autres de nos produits. Si nous mettons en place notre propre infrastructure de vente et de marketing, nous aurons besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter le produit, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser nos efforts de commercialisation. Toutefois, nous évaluerions également les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour la commercialisation de ces produits. Il est possible que nous ne parvenions pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing de nos produits hors plate-forme NK à des conditions économiquement raisonnables ni à maintenir de tels partenariats, ou à commercialiser nous-mêmes nos produits. Par ailleurs, nos partenaires chargés de la commercialisation de certains de nos produits pourraient également rencontrer des difficultés lorsque ces produits couvrent de domaines où leur expérience commerciale est plus limitée.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques liés à la concurrence

Le marché des traitements anti-cancer se caractérise par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de produits d'immunothérapie et d'autres produits destinés au traitement du cancer. Si nous obtenons l'AMM de l'un de nos produits d'immunothérapie, il pourrait entrer en concurrence avec un certain nombre de thérapies établies. Ce produit pourrait aussi concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, les vaccins anti-cancer, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les inhibiteurs de l'angiogénèse et les inhibiteurs de la transduction du signal.

Un grand nombre de nos concurrents développant des thérapies anti-cancer bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche beaucoup plus importantes que les nôtres. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques, tels que Roche, Novartis, Bayer et Pfizer, ont une bien plus grande expérience que nous de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie telles que Coley Pharmaceuticals, qui a récemment conclu un accord majeur avec Pfizer, géant mondial de la pharmacie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables. Toutes ces sociétés sont également susceptibles de nous concurrencer pour acquérir des droits sur des produits prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires.

Enfin, nous ne pouvons garantir que nos produits :

- obtiennent les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de nos concurrents ;

- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par nos concurrents et qui s'avéraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par nos concurrents.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

4.2 RISQUES FINANCIERS

Historique des pertes opérationnelles — Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de nos activités en 1999, nous avons enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2005, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 20,2 millions d'euros y compris une perte nette de 6,1 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2005. Ces pertes résultent principalement des investissements significatifs dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études pré-cliniques et d'essais cliniques de nos candidat-médicaments.

Nous prévoyons de nouvelles pertes opérationnelles substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que nos activités de recherche et développement se poursuivront, et en particulier du fait :

- du passage de certains de nos produits du stade de développement pré-clinique à celui de développement clinique ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de produits en phase déjà avancée de développement ;
- du paiement de droits afférents au dépôt de demandes d'AMM auprès des instances réglementaires ;
- de l'accroissement de notre portefeuille de produits par l'ajout de nouveaux produits pour de futurs développements ;
- du versement des paiements d'étapes à des tiers qui nous auront déjà licencié leurs technologies ;
- du développement de nos activités de recherche et développement et de l'achat de nouvelles technologies, produits ou licences ; et
- du développement de nos activités en dehors de France.

A la date d'enregistrement du présent document de base, aucun de nos produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. Notre chiffre d'affaires actuel dépend principalement des revenus provenant des paiements effectués dans le cadre du contrat de collaboration avec Novo Nordisk A/S. Notre rentabilité dépendra de notre capacité, seule ou avec d'autres partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès nos produits. Nous prévoyons que nos seules sources de produits pour les 5 à 6 prochaines années seront :

- les paiements effectués par Novo Nordisk A/S et tout autre futur partenaire ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt ; et

- les produits du placement de notre trésorerie et de nos instruments financiers courants.

L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Besoins en capitaux et financements complémentaires incertains

Nous avons réalisé d'importants investissements depuis le début de notre activité en 1999, ce qui a généré des flux de trésorerie négatifs au cours des trois dernières années. Les flux de trésorerie négatifs générés par notre exploitation se sont respectivement élevés à 5,1 millions d'euros, 4,5 millions d'euros et 7,2 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Nous anticipons dans un avenir proche des besoins en capitaux en vue de poursuivre nos activités de recherche et développement des produits existants et nouveaux. Bien que nous considérons que la trésorerie et les instruments financiers courants dont nous disposons aujourd'hui, ajoutés au produit de l'augmentation de capital que nous envisageons de faire à l'occasion de notre introduction en bourse sur le marché Eurolist d'Euronext Paris et aux paiements d'étapes prévus dans le cadre de l'accord de collaboration avec Novo Nordisk A/S sont suffisants pour satisfaire nos besoins en capitaux au cours des prochaines années, il se peut que nous nous trouvions dans l'incapacité d'auto-financer notre croissance, ce qui nous conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

Nos besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour nos programmes de recherche et développement ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de nos brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure, dans les délais envisagés et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de nos produits ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que nous ne parvenions pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout, lorsque nous en aurons besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, nous pourrions devoir :

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

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

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement, ainsi que sur la situation de nos actionnaires.

Risque de dilution

Dans le cadre de notre politique de motivation de nos dirigeants, employés et consultants, nous avons depuis la création de la Société régulièrement attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises, des bons de souscriptions d'actions et des actions gratuites. Nous pourrions procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

A la date d'enregistrement du présent document de base, l'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital (hors BSA « Ratchet » (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document) qui deviendront caducs en cas d'introduction en bourse de la Société), permettrait la souscription de 2 306 000 actions nouvelles représentant environ 13,4% du capital social (voir paragraphes 17.2 et 21.1.3 du présent document de base). L'exercice des instruments donnant accès au capital, en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

4.3 RISQUES JURIDIQUES

Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Il est important pour la réussite de notre activité, que nous-mêmes ainsi que nos concédants et concessionnaires de licences, soyons en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter nos brevets et nos droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- nous n'arrivions pas à développer de nouvelles inventions qui soient brevetables ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- les brevets accordés ou licenciés à nos partenaires ou à nous-mêmes soient contestés, réputés non valables, ou que nous ne puissions les faire respecter ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour nous protéger des concurrents ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que nous détenons en propre ou sur lesquels nous bénéficiions d'une licence.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement 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 d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter nos droits de propriété intellectuelle, protéger nos secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de nos droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des

dépenses considérables, réduire nos bénéfices et ne pas nous apporter la protection recherchée. Nos concurrents pourraient contester avec succès nos brevets, qu'ils nous aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de nos brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaçons ou contournés avec succès grâce à des innovations.

Certains de nos brevets et demandes de brevet sont conjointement détenus par nos partenaires et nous-mêmes. Dans de nombreux pays, les brevets conjoints peuvent être pleinement exploités par les deux propriétaires. En l'absence d'accord spécifique, nos partenaires pourraient utiliser ces brevets conjoints pour nous concurrencer ou accorder une licence à des concurrents. En outre, les co-propriétaires pourraient ne pas coopérer avec nous pour faire respecter ou défendre un brevet conjoint lorsque c'est nécessaire pour protéger nos droits.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de nos brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Risques spécifiques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que nos produits ou nos technologies enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux Etats-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux Etats-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent, des années plus tard. C'est pourquoi, nous ne pouvons être certains que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par nos propres demandes de brevet ou celles de nos partenaires. Dans un tel cas, nous pourrions avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

Tout litige ou revendication intenté contre nous, quel qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre notre réputation. Certains de nos concurrents disposant de ressources plus importantes que les nôtres pourraient être capables de mieux supporter que nous les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter notre faculté à poursuivre notre activité. Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient nous obliger à :

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

Notre marque est un élément important de l'identité de la Société et de ses produits. Quand bien même les principaux éléments de notre marque ont été déposés en France et en Europe et sont

en cours d'enregistrement aux Etats-Unis, d'autres sociétés du secteur pharmaceutique pourraient utiliser ou tenter d'utiliser des éléments de cette marque, et créer ainsi une confusion dans l'esprit des tiers (voir paragraphe 11.2.2 du présent document de base).

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

Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité de nos informations et de notre savoir-faire

Nous fournissons de temps en temps des informations et des matériaux à des chercheurs d'institutions académiques ainsi qu'à d'autres entités publiques ou privées à qui nous demandons de conduire certains tests. Dans les deux cas, nous nous appuyons sur la signature d'accords de confidentialité. Notre activité dépend également de technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés que nous considérons comme des secrets commerciaux et que nous protégeons en partie par des accords de confidentialité avec nos employés, nos consultants et certains sous-traitants. Il ne peut être exclu que ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que nous n'ayons pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que nos secrets commerciaux soient divulgués à nos concurrents ou développés indépendamment par eux.

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

Risques liés à l'environnement réglementaire

A ce jour, aucun de nos produits n'a encore reçu d'AMM de la part d'une agence réglementaire. Nous ne pouvons être assurés que nous recevrons les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de nos produits. Nos produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS »), l'*European Medicine Agency* (« EMEA ») et la *Food and Drug Administration* (« FDA »), ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il nous serait impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur (voir paragraphe 6.4.2 du présent document de base).

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques nous impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données pré-cliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Les données provenant des développements pré-cliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention ou restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que nos partenaires stratégiques ou nous-mêmes pourrions ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.

Nos produits d'immunothérapie étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore complexes, parfois difficiles à appliquer et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

En Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation de nos produits ;
- de limiter les indications pour lesquelles nous serions autorisés à commercialiser nos produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de nos produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux nôtres ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si nous ne respectons pas la législation et la réglementation qui régissent nos activités, nous pourrions faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de nos opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

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

Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

Nous sommes exposés à des risques de mise en jeu de notre responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Notre responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre nous par des patients, les agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant nos produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de nos partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels nous n'exerçons peu ou pas de contrôle. Nous ne pouvons garantir que notre couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre nous. Si notre responsabilité ou celle de nos partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si nous-mêmes ou si nos partenaires, licenciés et sous-traitants n'étions pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de nous prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de nos produits et plus généralement nuire à nos activités, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

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

Si nous réussissons à commercialiser des produits développés par nos partenaires ou nous-mêmes, leur acceptation par le marché dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques

d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Il existe actuellement peu de produits d'immunothérapie contre le cancer sur le marché, de sorte que nous ne disposons que d'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ces traitements par les assurances.

Notre capacité à commercialiser nos produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux Etats-Unis de taux de remboursement suffisants de nos médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter nos résultats d'exploitation de manière défavorable. Nous pourrions ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour nos produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas nous serions dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur nos investissements de recherche et développement.

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

4.4 RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'ENVIRONNEMENT

Nos activités de recherche et développement nous exposent aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et nous contraint à des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur.

Dans nos programmes de recherche et développement et nos tests pré-cliniques, nous utilisons des matières dangereuses et des matériaux biologiques, notamment des molécules radio-marquées, des solvants et autres produits chimiques possiblement génotoxiques, et manipulons du matériel génétique recombiné et des organismes génétiquement modifiés ainsi que des échantillons biologiques pathologiques. En conséquence, dans les pays où nous opérons, nous sommes soumis à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques et les matières radioactives. En France, nous sommes tenus de nous conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les rayonnements et les matières dangereuses, en particulier des réglementations spécifiques concernant l'utilisation, la manipulation ou le stockage de matières radioactives et l'exposition potentielle des employés à des matières et des rayonnements dangereux. Nous sommes également soumis à des réglementations concernant l'utilisation et la manipulation d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre des législations française, européenne et américaine.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, nous serions soumis à des amendes et pourrions devoir suspendre tout ou partie de nos activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, nous impose des coûts complémentaires, et nous pourrions être amenés à engager des dépenses significatives pour nous conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourraient nous imposer d'acquérir des équipements, de modifier des installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes. En cas de contamination accidentelle, de blessures ou de dommages quelconques, nous pourrions être tenus pour responsables des dommages ce qui pourrait nuire à notre activité, bien que nous ayons souscrit une police d'assurance couvrant certains risques inhérents à celle-ci.

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

4.5 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

Nous avons mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie que nous estimons compatibles avec nos impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 17,0 milliers d'euros, 27,0 milliers d'euros et 38,0 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005. En l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans notre secteur d'activité, nous ne sommes pas en mesure de déterminer le taux de couverture des risques présentés par ces assurances, notamment en matière de responsabilité civile.

Nous avons souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- police dite « multi-risques » qui couvre classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines de nos établissements à Marseille et à Lyon, avec un engagement maximum des assureurs de 1,5 million d'euros ;
- police dite « responsabilité civile du fait de l'exploitation » couvrant les dommages corporels et immatériels consécutifs, avec un plafond de couverture annuel de 6,0 millions d'euros par sinistre ;
- police dite « responsabilité civile d'exploitation pour les dommages matériels et immatériels » consécutifs avec un plafond de couverture de 888 milliers d'euros par sinistre.

Ces sinistres ne couvrent pas nos éventuelles pertes d'exploitation. Nous estimons que le rapport coût / bénéfice d'une couverture contre des pertes d'exploitation à notre stade de développement, et compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires sur ventes de nos produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. Par ailleurs, nous avons mis en place des procédures limitées de sauvegarde de nos matériels biologiques originaux et de nos données informatiques.

Notre responsabilité du fait des essais cliniques est couverte par des contrats spécifiques rattachés à la police « responsabilité civile », 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. 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.

Nous avons également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de nos dirigeants, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond annuel global garanti de 3,0 millions d'euros.

Nous ne pouvons garantir que nous serons toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait nous conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure que nous développons notre activité. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter notre activité et notre situation financière compte-tenu de l'interruption de nos activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance, en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des essais cliniques à venir, tels que décrits au paragraphe 6.5 du présent document de base, nous anticipons que le montant de nos primes d'assurances continuera de croître tout en restant peu significatif au regard du montant de nos dépenses de recherche et développement, de nos pertes annuelles et de la valeur de nos actifs.

4.6 RISQUES DE MARCHE

Risque de taux de change

Nous sommes en partie exposés au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro, car une partie de nos dépenses opérationnelles est effectuée dans cette devise (voir paragraphe 9.6 du présent document de base). Cette exposition pourrait s'accroître si nous développons nos activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si nous réussissons à commercialiser des produits aux Etats-Unis, nous pourrions réaliser une partie de notre chiffre d'affaires en dollars U.S. Nous n'avons encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger notre activité contre les fluctuations des taux de change. Nous suivrons l'évolution de notre exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si nous ne parvenons pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, nos résultats d'exploitation pourraient en être altérés.

Risque de liquidité

Historiquement, nous avons financé notre croissance par un renforcement de nos fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir paragraphe 9.3.1 du présent document de base). Nous n'avons jamais eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle (voir paragraphe 9.3.2 du présent document de base). En conséquence, nous ne sommes pas exposés à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Risque de taux d'intérêt

Notre exposition aux variations de taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les instruments financiers courants. Ces derniers sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable. Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de notre trésorerie et des instruments financiers courants et donc sur les produits financiers (voir paragraphe 9.2.2.1 du présent document de base).

Risque sur actions

Néant.

CHAPITRE 5.

INFORMATION CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1 Historique de la Société

La Société a été créée en septembre 1999 par six personnes physiques, dont Hervé Brailly, actuel Président du Directoire et François Romagné, membre du Directoire. Le groupe des fondateurs comprenait également quatre scientifiques français et italiens ayant contribué de manière importante au domaine de la biologie des lymphocytes non-conventionnels. Pendant la phase d'amorçage, nous avons conclu nos premiers accords de licence, de recherche et de collaboration avec des institutions académiques dont notamment l'INSERM et l'Université de Gènes en Italie. Nous avons mis en place le Conseil scientifique de la Société et recruté les premiers salariés afin de démarrer nos opérations de recherche et développement. Nous avons bénéficié pendant cette période d'aides significatives de l'ANVAR.

En avril 2000, nous avons réalisé un premier tour de table de 4,5 millions d'euros auprès d'investisseurs en capital-risque dirigé par Sofinnova Partners (Paris), et comprenant également GIMV (Anvers) et Auriga Partners (Paris). Cet apport de liquidité nous a permis de démarrer nos activités de recherche et développement, de sélectionner un premier candidat-médicament agoniste des lymphocytes T $\gamma\delta$ (IPH 1101) et de valider le principe d'immuno-modulateurs ciblant les cellules NK. En 2001, nous avons installé nos laboratoires sur le site de l'actuel siège social de la Société à Marseille. Jérôme Tiollier, actuellement membre du Comité exécutif en charge du développement pré-clinique et des opérations pharmaceutiques nous a rejoint en 2001. Fin 2001, la Société comptait 20 collaborateurs.

En 2002, nous avons réuni un deuxième tour de table, de 20,0 millions d'euros, avec des investisseurs en capital-risque, dont les investisseurs initiaux ainsi que, notamment, le fonds américain Alta Partners, l'un des premiers investisseurs en biopharmaceutique Outre-Atlantique, et le groupe Axa, l'un des premiers groupes d'assurance au monde, à travers leurs structures d'investissement. Ce tour de table était l'un des plus importants réalisés en Europe dans le domaine biopharmaceutique en 2002.

Cette levée de fonds nous a permis de progresser dans le développement de nos principaux produits et d'initier nos premiers essais cliniques en cancérologie. Fin 2002, nous avons démarré un premier essai clinique dans le carcinome rénal métastatique (« mRCC ») en utilisant un procédé de thérapie cellulaire faisant appel à IPH 1101 pour réaliser une expansion *ex vivo* des lymphocytes T $\gamma\delta$. Fin 2003, notre candidat-médicament IPH 1101 a été administré pour la première fois chez l'homme, dans un essai de Phase I visant des indications de tumeurs solides. Dans le même temps, nous avons poursuivi nos travaux sur les cellules NK et validé un premier récepteur cible pour le développement d'immuno-modulateurs ciblant ces cellules.

Nous avons renforcé l'équipe de direction avec le recrutement en 2002 de Stéphane Boissel, actuellement membre du Directoire et du Comité exécutif en charge des finances, du développement et des relations investisseurs. Fin 2002, la Société comptait 27 collaborateurs.

Fin 2003, la Société a signé un accord de collaboration et de licence avec la société pharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S portant sur le développement de IPH 2101 (NN 1975), un immuno-modulateur ciblant un récepteur des cellules NK. En vertu de cet accord, la Société a cédé les droits sur le produit à Novo Nordisk A/S en échange de paiements initiaux, de paiements d'étapes et de royalties sur les ventes futures de IPH 2101 (NN 1975).

Dans le même temps, en 2003, la Société a initié le développement pré-clinique de IPH 12XX, une nouvelle famille d'agonistes de cellules T $\gamma\delta$, qui devrait entrer en Phase clinique en 2008.

En 2004, la Société a réuni un troisième tour de table à l'occasion de l'entrée de Novo Nordisk A/S dans son capital (en mars 2004). En plus de certains investisseurs initiaux (entrés lors des tours de table de 2000 et 2002), la Société a accueilli à son capital la firme d'investissement japonaise NIF, devenue depuis NIF SMBC, membre de l'un des plus importants groupes financiers japonais. Ce nouvel apport de fonds propres nous a permis de poursuivre nos opérations de recherche et de développement pré-cliniques et cliniques, et d'étendre nos activités dans le domaine de la pharmacologie de l'immunité innée.

En 2005, la Société a obtenu la certification ISO 9001:2000 pour ses activités de recherche et développement. Patrick Squiban, actuellement membre du Comité exécutif en charge du développement clinique et des affaires réglementaires a rejoint en juillet 2005 l'équipe de direction. Nous comptions 54 salariés fin 2005.

En juin 2005, 18 mois après la mise en place de notre premier accord avec Novo Nordisk A/S, IPH 2101 (NN 1975), un anticorps humain activant les cellules NK a été qualifié par notre partenaire pour entrer en développement pré-clinique. Novo Nordisk A/S devrait initier le premier essai clinique de Phase I avec ce produit fin 2006 dans une indication d'onco-hématologie (voir paragraphe 6.5.2.2.1 du présent document de base). Le succès de cette première collaboration nous a conduit à discuter d'un possible élargissement de notre collaboration. En mars 2006, la Société a conclu un accord avec Novo Nordisk A/S portant sur l'ensemble des candidat-médicaments de la plate-forme NK, et notamment les produits IPH 22XX et IPH 23XX. En vertu de cet accord, la Société a cédé, tout en conservant certains droits sur des applications de niche, les droits sur tous les produits NK à la société de biopharmaceutique danoise en échange d'un paiement initial, de financement de recherche et développement pendant un minimum de trois ans, de paiements d'étapes et de royalties sur les ventes futures. Par ailleurs, à cette occasion, Novo Nordisk A/S a augmenté sa participation au capital de la Société.

Nous avons démarré fin 2005 une troisième plate-forme de produits, dans le domaine de la pharmacologie des TLR. Dans le cadre de ce projet, nous avons recruté une équipe de chercheurs venant du groupe américain Schering-Plough et ouvert un deuxième établissement en périphérie de Lyon. Nous avons conclu et annoncé en juin 2006 des accords nous permettant de disposer de droits sur des éléments de propriété intellectuelle provenant de Schering-Plough et du centre anti-cancer français Institut Gustave Roussy (« IGR ») nous permettant de développer des candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3. Le premier candidat-médicament issu de ce programme (IPH 31XX) devrait entrer en Phase clinique en 2008.

En mai 2006, la Société a initié son premier essai clinique multicentrique et international de Phase II avec IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique. Les résultats de cet essai important sont attendus pour fin 2007.

5.1.2 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Innate Pharma.

5.1.3 Registre du commerce et des sociétés

Innate Pharma est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Marseille sous le numéro SIREN 424 365 336 RCS Marseille.

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

5.1.4 Date de constitution et durée de la Société

La Société a été constituée le 15 septembre 1999 sous la forme d'une société par actions simplifiée puis transformée en société anonyme le 13 juin 2005. Elle a été immatriculée le 23 septembre 1999 pour une durée expirant le 23 septembre 2098.

5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable

5.1.5.1 Siège social

Immeuble le Grand Pré
121 Ancien Chemin de Cassis
13009 Marseille

5.1.5.2 Forme juridique et législation applicable

Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce et du décret n° 67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

5.1.6 Exercice social

L'exercice social commence le 1^{er} janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

5.2 INVESTISSEMENTS

Compte tenu de l'organisation choisie par la Société, qui fait largement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche et développement, et notamment de production, les investissements en actifs corporels sont relativement faibles en valeur comparés aux dépenses de recherche et développement.

Par ailleurs, nous sommes locataires de nos bâtiments sur nos deux sites de Marseille et Lyon et nous louons notre matériel informatique.

5.2.1 Investissements historiques

Nous avons installé nos bureaux et nos laboratoires dans notre siège social de Marseille en 2001 et, à ce titre réalisé un certain nombre d'investissements en installation, équipement et matériel de laboratoire et de bureau.

L'investissement initial dans nos laboratoires de Marseille s'est élevé à environ 1,2 million d'euros. Les acquisitions de matériel concernent les différents équipements d'usage dans notre activité (voir paragraphe 9.4.2 du présent document de base).

Au 31 décembre 2005, le montant brut de nos immobilisations corporelles s'élevait à 1,6 million d'euros.

5.2.2 Investissements en cours

Nous sommes engagés à reprendre du matériel de laboratoire appartenant à Schering-Plough situé dans nos laboratoires de Dardilly (Lyon). Le montant de ces investissements, que nous devrions avoir à payer au mois de juin ou juillet 2006, ne devrait pas dépasser 50 milliers d'euros. Par ailleurs, nous avons engagé, depuis le début de l'année 2006, des investissements dans du matériel de laboratoire pour un montant d'environ 150 milliers d'euros.

5.2.3 Investissements futurs

Nous prévoyons de rénover un bâtiment de 2 400 m² situé à Luminy, au sud de Marseille, et d'y installer notre siège social, avec nos bureaux et nos laboratoires principaux, d'ici au premier trimestre 2008. Bien que nous ne serons pas propriétaires du bâtiment, qui appartient à la communauté urbaine de Marseille-Provence-Métropole, les dépenses de rénovation et d'aménagement seront à notre charge. Nous prévoyons un total d'environ 2,0 millions d'euros d'investissements répartis entre 2007 et 2008. Nous estimons être en mesure de financer une partie de ces investissements par recours à la location-financement. Par ailleurs, nous envisageons de négocier une option d'achat des bâtiments et du terrain avec le bailleur (voir chapitre 8 du présent document de base).

En vertu du bail actuel des bâtiments de notre siège social, nous pourrions avoir à remettre nos locaux actuels en l'état avant de déménager à Luminy.

CHAPITRE 6.

APERCU DES ACTIVITES

6.1 INTRODUCTION

La Société est une société biopharmaceutique spécialisée en immunologie. Nous développons des classes nouvelles de médicaments qui ciblent l'immunité innée, un compartiment particulier du système immunitaire dont l'importance a été reconnue à la fin des années 1990. Nos candidat-médicaments sont des produits « *first-in-class* » qui font appel à des mécanismes d'action nouveaux. Ces produits pourraient ouvrir des perspectives importantes dans le traitement des cancers, ainsi que des maladies infectieuses et des pathologies inflammatoires chroniques.

La pharmacologie de l'immunité innée constitue le socle scientifique de la Société, dans lequel s'inscrivent les éléments de propriété intellectuelle dont nous disposons. Les cellules de l'immunité innée (lymphocytes non-conventionnels et cellules dendritiques) forment la première ligne de défense de l'organisme et régulent la réponse immunitaire adaptative qui est le support de la mémoire immunologique. Certaines cellules de l'immunité innée, et en particulier les lymphocytes non-conventionnels, peuvent être activées pour détruire des cellules malignes ou infectées par des virus. L'activation de l'immunité innée joue également un rôle clé dans la régulation de la réponse immune, et particulièrement dans la mise en place d'une mémoire immunitaire, et dans le contrôle de la tolérance vis-à-vis d'éléments potentiellement pathogènes. Ceci est particulièrement important dans le cas des cancers, qui échappent au système immunitaire car celui-ci devient tolérant à une tumeur qui n'est pas reconnue comme un élément étranger. Notre approche de l'immunothérapie anti-cancéreuse permet donc de combiner avec un même agent pharmacologique deux activités qui pourraient se révéler avantageuses au plan clinique : un effet anti-tumoral immédiat et un effet de longue durée pouvant contribuer à la prévention de la survenue des rechutes.

Les indications visées par nos candidat-médicaments correspondent à des besoins médicaux considérables et non satisfaits. Nous avons choisi de concentrer notre effort de développement clinique dans le domaine de la cancérologie. Toutefois, les mécanismes d'action de nos candidat-médicaments permettent d'envisager d'autres indications, en particulier dans le contrôle des infections virales et l'inflammation chronique liée aux pathologies auto-immunes. Le marché total visé par nos produits dans les seules indications de cancérologie se situe au-delà du milliard d'euros de ventes annuelles, et nous nous situons dans le segment en plein essor de l'immunothérapie anti-cancéreuse qui est promis à une forte croissance, estimée à 24% en moyenne entre 2004 et 2008. Du fait de notre approche scientifique originale et de notre portefeuille de propriété intellectuelle nous estimons pouvoir bénéficier d'une position concurrentielle forte dans un marché important et en forte croissance.

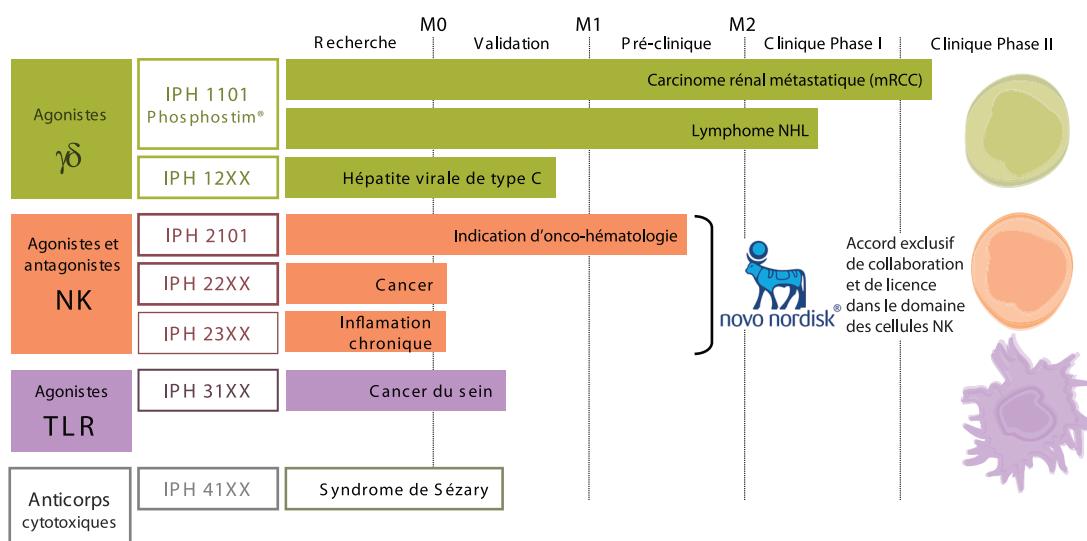
Nous développons aujourd'hui trois classes de produits, qui visent différentes sous-populations parmi les cellules de l'immunité innée. Dans le premier groupe (activateurs gamma delta ou « $\gamma\delta$ »), notre candidat-médicament le plus avancé, IPH 1101, est actuellement en Phase II d'essais cliniques dans une indication de tumeur solide, le carcinome rénal métastatique. Le deuxième groupe (immuno-modulateurs ciblant les cellules « *Natural Killers* » ou « *NK* ») a donné lieu à un partenariat stratégique avec la société danoise Novo Nordisk A/S. Le produit le plus avancé de ce deuxième groupe, IPH 2101 (NN 1975), est actuellement en développement pré-clinique et devrait passer en essais cliniques d'ici la fin de l'année 2006. Le troisième groupe (immuno-modulateurs ciblant des récepteurs de la famille *Toll* ou « *TLR* ») est actuellement en phase de développement pré-clinique, le démarrage des essais cliniques étant anticipé pour 2008. Pour le produit le plus avancé de notre portefeuille, IPH 1101, les premiers résultats de Phase II pour la plate-forme $\gamma\delta$ devraient être disponibles fin 2007 et pourraient constituer notre premier élément de preuve du concept clinique directe. Toutefois,

dès aujourd’hui, nous disposons de données cliniques ou d’études rétrospectives qui fournissent des éléments de validation indirecte pour chacune de nos trois classes de produits en développement.

Pour mener à bien ces programmes de recherche et de développement, nous disposons en interne, d’une part d’une expertise scientifique particulière en immuno-pharmacologie, et d’autre part des compétences permettant le pilotage de programmes complexes faisant appel à de nombreuses disciplines, qui sont menés largement au travers d’accords de sous-traitance et de collaboration. La Société compte, à la date d’enregistrement du présent document de base, 62 collaborateurs, dont 17 docteurs en sciences, médecine ou pharmacie. Afin d’assurer la maîtrise des principaux processus opérationnels de l’entreprise, la conformité avec les référentiels réglementaires appropriés à notre activité et l’adéquation des ressources mobilisées aux objectifs de recherche et développement, nous avons mis en œuvre une politique qualité matérialisée par la certification ISO 9001:2000 obtenue en 2005. Nous estimons que notre capacité à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires intégrant recherche interne et sous-traitance constitue aujourd’hui un avantage concurrentiel significatif pour la Société, à côté de notre expertise scientifique spécifique.

A partir de son savoir-faire en recherche et développement et de son positionnement concurrentiel dans la pharmacologie de l’immunité innée, la Société ambitionne de devenir un acteur majeur dans le domaine émergent de l’immunothérapie anti-cancéreuse. Cette stratégie s’appuie d’une part sur la maturation de notre portefeuille de produits en développement, d’autre part sur des acquisitions ciblées, de produits ou de sociétés, cohérentes avec le positionnement scientifique et clinique de la Société. Notre situation bilantielle nous permet aujourd’hui de financer notre programme de développement clinique jusqu’aux premières données d’efficacité conduisant à la décision de mener des études de grande échelle à visée d’enregistrement d’un ou plusieurs candidat-médicaments. La stratégie d’accès au marché sera définie au cas par cas, en fonction des résultats obtenus, des moyens à mettre en œuvre pour obtenir une AMM et commercialiser. La mise en œuvre de cette stratégie repose sur la conclusion d’accords avec des partenaires de l’industrie pharmaceutique, en particulier pour les candidat-médicaments dont la mise sur le marché nécessite des investissements importants. Afin de permettre à terme l’évolution de la Société en société biopharmaceutique intégrée, nous chercherons à conserver des droits de commercialisation pour certains de nos produits. Notre partenariat historique avec Novo Nordisk A/S démontre la capacité de la Société à nouer et à gérer des accords majeurs avec des partenaires de l’industrie pharmaceutique.

Le schéma ci-dessous illustre l’état d’avancement de notre portefeuille de produits en développement :



6.2 STRATEGIE ET POINTS FORTS

6.2.1 Notre stratégie

A partir de son savoir-faire en recherche et développement et de son positionnement concurrentiel dans la pharmacologie de l'immunité innée, la Société ambitionne de devenir un acteur majeur dans le domaine émergent de l'immunothérapie.

Les éléments clés de notre stratégie sont les suivants :

Stratégie de recherche et développement

- Poursuivre et intensifier le développement clinique de notre candidat-médicament IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique (mRCC) et dans d'autres indications de cancérologie, jusqu'à la démonstration de l'efficacité du produit et, le cas échéant, jusqu'à l'obtention d'une ou de plusieurs AMM et la commercialisation ;
- Dans le cadre de notre relation structurante avec Novo Nordisk A/S, supporter le développement clinique en onco-hématologie du candidat médicament IPH 2101 (NN 1975) et caractériser de nouveaux candidat-médicaments, dont IPH 22XX et IPH 23XX, que Novo Nordisk A/S pourrait développer en clinique dans un futur proche ;
- Initier le développement clinique de notre candidat-médicament IPH 31XX ciblant le récepteur TLR3 dans le cancer du sein, et valider en parallèle le principe de l'utilisation de ce produit dans d'autres indications de tumeurs solides ; et
- Initier des essais cliniques exploratoires afin d'apporter la démonstration de l'efficacité de nos candidat-médicaments ciblant les lymphocytes T $\gamma\delta 2$ (IPH 1101 et IPH 12XX) dans des indications en dehors de l'oncologie, et notamment dans les maladies infectieuses.

Autres éléments de stratégie

- En oncologie, et selon les ressources nécessaires pour atteindre les différents segments de marchés visés, conclure de nouveaux accords de partenariat avec l'industrie pharmaceutique en vue de la commercialisation de nos candidat-médicaments, tout en conservant, dans la mesure du possible, des droits commerciaux ;
- En dehors de l'oncologie, initier de nouvelles collaborations stratégiques avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique pour le développement et la commercialisation de nos candidat-médicaments ;
- Renforcer notre position concurrentielle en consolidant notre portefeuille de propriété intellectuelle, par de nouveaux dépôts de demandes de brevets et par l'acquisition de licences, notamment au travers de nos accords de recherche collaborative ; et
- Etendre notre portefeuille de produits par l'acquisition de droits sur de nouveaux produits dans le domaine de l'immunothérapie anti-cancéreuse, ou par l'acquisition de sociétés présentant des synergies scientifiques, industrielles et commerciales avec nos activités.

6.2.2 Points forts

Les principaux points forts de la Société sont les suivants :

- L'une des premières sociétés actives dans un domaine récent et en plein essor, la pharmacologie de l'immunité innée, qui constitue une rupture technologique majeure et pourrait ouvrir des perspectives importantes dans le traitement des cancers, ainsi que des maladies infectieuses et des pathologies inflammatoires chroniques ;

- Un modèle de société biopharmaceutique à fort potentiel de création de valeur fondé sur le développement de candidat-médicaments propriétaires « first in class », c'est à dire faisant appel à des mécanismes d'actions nouveaux ;
- Une stratégie ciblant principalement la cancérologie, un domaine où les besoins médicaux non satisfaits sont considérables et où les innovations thérapeutiques, qui tirent la forte croissance du marché, se positionnent en complément des traitements établis, à des niveaux de prix en rapport avec le bénéfice thérapeutique obtenu ;
- Des candidat-médicaments au potentiel de ventes significatif, se situant dans le segment de marché en forte croissance de l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec des développements possibles dans des indications en dehors de la cancérologie ;
- Un portefeuille de produits riche et équilibré autour de trois plateformes de produits, permettant de pondérer les risques de développement et de créer des opportunités de partenariat industriel créatrices de valeurs, chaque plate-forme bénéficiant par ailleurs d'éléments de validation indirecte de l'efficacité ;
- Une grande visibilité sur les prochaines étapes créatrices de valeur, avec en particulier des résultats de Phase II prévus fin 2007 pour IPH 1101 et un programme de développement clinique intensifié en 2006 ;
- Un partenariat structurant avec Novo Nordisk A/S, nous apportant, d'une part, une validation de l'approche thérapeutique de la Société par un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique et, d'autre part, des forces et ressources complémentaires pour amener certains de nos produits au marché ;
- Une capacité avérée à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires complexes, intégrant recherche interne et sous-traitance ;
- Un portefeuille de propriété intellectuelle solide construit par notre effort de recherche interne et au travers d'un réseau mondial de collaborations scientifiques impliquant les laboratoires et les experts de référence dans notre domaine ;
- Une position financière solide, au regard des sociétés biopharmaceutiques européennes de maturité comparable, permettant de consacrer les ressources financières futures à l'accélération des programmes de développement et à l'élargissement du portefeuille de produits ;
- Une capacité démontrée à négocier et structurer des accords industriels et commerciaux structurants, tant en externalisation ou cession d'actifs (accord avec Novo Nordisk A/S) qu'en internalisation ou acquisition d'actifs ;
- L'engagement et le soutien continu d'investisseurs privés spécialisés de premier plan, avec un tour de table international comprenant des investisseurs financiers ou industriels européens, américains et japonais ; et
- Une équipe dirigeante qualifiée, expérimentée et complémentaire regroupant l'ensemble des compétences nécessaires à la réalisation des objectifs stratégiques.

6.3 PRESENTATION DE LA SOCIETE

6.3.1 Fondements scientifiques de la Société

Nos produits sont actifs sur les cellules de l'immunité innée, qui pour certaines d'entre elles peuvent alors être activées pour détruire des cellules tumorales ou des cellules infectées par des

virus. L'activation de l'immunité innée joue également un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immune, particulièrement dans la mise en place d'une mémoire immunitaire et le contrôle de la tolérance vis-à-vis d'éléments potentiellement pathogènes. Ceci est particulièrement important dans le cas des cancers, qui échappent au système immunitaire car celui-ci devient tolérant à une tumeur qui n'est pas reconnue comme un élément étranger.

Au cours des années 1990, un certain nombre d'avancées scientifiques ont permis de décrire au niveau moléculaire les mécanismes d'activation des populations cellulaires de l'immunité innée. Il s'agit notamment :

- de la découverte des récepteurs de la cytotoxicité naturelle (récepteurs activateurs des NK) par le groupe d'Alessandro et Lorenzo Moretta, de l'Université de Gênes, en Italie (Alessandro Moretta est l'un des fondateurs de la Société) (1-3) (voir paragraphe 6.5.2 du présent document de base) ;
- de l'élucidation des mécanismes de l'inhibition de l'activation des cellules NK (4-5), donnant ainsi une base moléculaire à l'hypothèse du « missing self » formulée par Klas Karre (6) (voir paragraphe 6.5.2 du présent document de base) ;
- de la découverte par Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié d'une classe nouvelle de petites molécules synthétiques agonistes des lymphocytes T Gamma 9 Delta 2 (« T $\gamma\delta$ 2 ») (7) (Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié sont deux des fondateurs de la Société) (voir paragraphe 6.5.1 du présent document de base) ;
- de la découverte de la famille des récepteurs *Toll* (TLR) par Jules Hoffman (8) (CNRS Strasbourg), Bruce Beutler (SCRIPPS Etats-Unis) (9) et Ruslan Medzhitov et Charles Janeway à l'Université de Yale (10) (Etats-Unis) (voir paragraphe 6.5.3 du présent document de base).

Ces avancées scientifiques ont ouvert la voie à des développements de nouvelles classes de candidat-médicaments. Historiquement, nous nous sommes d'abord focalisés sur les lymphocytes non-conventionnels (NK et cellules « T $\gamma\delta$ 2 »), domaine auquel les fondateurs scientifiques de la Société ont contribué de manière déterminante, et nous avons plus récemment démarré un programme ciblant un récepteur TLR.

Début 2002, a été confirmé en modèle animal le rôle joué par les lymphocytes $\gamma\delta$ dans la prévention de la survenue de tumeurs induites par des agents mutagènes (11). Les études de faisabilité menées par la Société à partir d'avril 2000 ont permis de confirmer cette activité anti-tumorale des cellules T $\gamma\delta$ 2 dans différents modèles *in vitro* et *in vivo* puis de sélectionner un candidat-médicament activateur spécifique des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2, IPH 1101, pour un développement clinique dans une indication de cancérologie. Les premières doses ont été administrées chez l'homme dans un modèle de thérapie cellulaire en 2002 puis sous forme d'un médicament injectable en 2003. L'essai de thérapie cellulaire nous a fourni des données cliniques préliminaires indirectes pour la validation de notre approche. (voir paragraphe 6.5.1.2.1 du présent document de base).

Une démonstration forte en modèle animal de l'effet anti-tumoral de l'activation NK et de l'implication des NK dans la mise en place d'une réponse anti-tumorale protectrice de longue durée a été apportée par le groupe de David Raulet (membre du conseil scientifique de la Société) en 2002 (12). Un effet anti-tumoral clair des populations NK a été ensuite démontré chez l'homme par Andrea Velardi (Université de Pérouse, Italie, qui collabore avec la Société dans le cadre d'un accord de collaboration et de recherche), dans des situations de greffes de moelle allogéniques effectuées chez des patients souffrant de leucémies myéloïdes aigües et chroniques (voir paragraphe 6.5.2.1 du présent document de base). Dans ces essais cliniques, un effet thérapeutique majeur (guérison de la majorité des patients avérée par un suivi de 5 ans)

sans effet toxique notable, à été attribué aux cellules NK. Il s'agissait de la première démonstration concluante chez l'homme de l'efficacité des lymphocytes non-conventionnels (13). Le résultat majeur obtenu par Andrea Velardi a permis à la Société de disposer d'une validation très importante en situation clinique, la problématique de la Société étant de mimer avec des agents pharmacologiques ciblant les NK la situation observée dans le cadre d'une greffe. Parallèlement, la Société a poursuivi des travaux de recherche sur des immuno-modulateurs ciblant les lymphocytes NK, qui ont abouti à la signature fin 2003 d'un premier accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique danois Novo Nordisk A/S pour l'activateur NK IPH 2101 (NN 1975). Cet accord a été élargi en 2006 à des immuno-modulateurs ciblant spécifiquement des cellules NK. Cet accord apporte une validation par un acteur mondial majeur de la biopharmacie. (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base).

En 2005, nous avons commencé le développement d'un produit, IPH 31XX, visant le récepteur TLR3. Nous disposions également pour ce produit d'éléments de validation apportés par des résultats obtenus par l'Institut Gustave Roussy dans le cadre d'une analyse rétrospective de 175 cas de patientes atteintes de cancer du sein et traitées il y a plus de vingt ans dans le cadre d'une étude randomisée avec une molécule aujourd'hui dans le domaine public, le Poly(A:U). Au moment de l'essai clinique, le récepteur cible du Poly(A:U) n'était pas identifié. Il a été ensuite démontré qu'il s'agissait du récepteur TLR3. Sur le fondement de ce résultat, l'équipe de l'Institut Gustave Roussy a étudié l'expression du récepteur sur les cellules tumorales de patientes traitées par le Poly(A:U), et a mis en évidence une sur-expression du récepteur chez environ 10% des patientes. Revisitant l'étude clinique précédente avec ces nouvelles données, il a été alors montré que le taux de survie à 20 ans des patientes dont la tumeur exprimait le récepteur TLR3 et ayant reçu à l'époque le Poly(A:U) était très largement supérieur à celui des patientes dont la tumeur exprimait le récepteur TLR3 ayant reçu le placebo. Ceci ouvre la voie au développement d'un traitement de la sous-population des patientes exprimant le récepteur TLR3 par une molécule de type poly(A:U). (voir paragraphe 6.5.3.2 du présent document de base).

En cancérologie, l'objectif de la première génération de produits développée par la Société est de proposer des traitements de consolidation ou de deuxième ligne venant compléter les traitements existants, pour des indications pour lesquelles il n'existe pas aujourd'hui de solution thérapeutique satisfaisante. Dans le futur, d'autres domaines thérapeutiques (maladies infectieuses, maladies auto-immunes, allergies) pourraient faire l'objet de développements par la Société pour des immuno-modulateurs ciblant l'immunité innée.

Le tableau ci-dessous présente les récepteurs de l'immunité innée et médicaments commercialisés ou en développement par la Société et ses concurrents :

Cibles TLR				
Société	Candidats médicaments	Cible	Indications	statut
3M Pharmaceuticals	Imiquimod (Aldara)	TLR7	Herpes génital	Commercialisé
	Imiquimod (Aldara)	TLR7	Carcinome cellule basale	Commercialisé
	Imiquimod (Aldara)	TLR7	Keratose actinique	Commercialisé
	Resiquimod	TLR7/8	Herpes génital	Phase II
Anadys Pharmaceuticals	ANA245 (isatoribine)	TLR7	HCV, HBV	Phase II avec Novartis
	ANA975 (pro-drogue orale de ANA245)		HCV, HBV	Phase II avec Novartis

Cibles TLR				
Société	Candidats médicaments	Cible	Indications	statut
Coley Pharmaceuticals	CPG-7909	TLR9	Cancer du poumon	Phase III avec Pfizer
	CPG-7909 (Classe B CpG-ODN)	TLR9	Lymphome T cutané	Phase II
	CPG-7909 (combinaison avec Rituximab)	TLR9	NHL	Phase I/II
	CPG-7909,	TLR9	HBV (adjuvant vaccinal)	Phase II
	CPG-10101 (Classe C CpG-ODN)	TLR9	HCV (combination IFN)	Phase I
Dynavax	ISS-1018 (Classe B CpG-ODN)		HBV (adjuvant vaccinal)	Phase II
	ISS-1018 (liaison covalente à l'allergène)		Allergies à l'ambroisie	Phase II
Idera Pharmaceuticals (ex Hybridon)	Hyb 2055 (Imoxine) (classe C CpG-ODN)	TLR9	Carcinome rénal métastatique	Phase II
	HYB 2055 (adjuvant vaccinal)	TLR9	HIV	Preclinique
Oligovax	Oligonucléotide	TLR9	Glioblastome	Phase II
Corixa (GSK)	MPL (derivatif de Lipid-A) adjuvant vaccinal	TLR4	HBV	Commercialisé
	MPL adjuvant vaccinal	TLR4	Papilloma virus	Phase III
	MPL adjuvant vaccinal	TLR4	Herpes génital	Phase III
	MPL adjuvant vaccinal	TLR4	Cancers (vaccins thérapeutiques)	Phase I et II
	CRX-675	TLR4	Allergie	Phase I
Vaxinnate	Protéine de fusion flagellin/antigen (vaccin)	TLR5	Grippe, HIV	Preclinique
Innate Pharma	IPH 31XX	TLR3	Cancer du sein	Preclinique

Cibles Lymphocytes Non Conventionnels				
Société	Candidats médicaments	Cible	Indication	Statut
Innate Pharma	IPH 1101	TcRγδ2	mRCC	Phase II
	IPH 1101	TcRγδ2	NHL	Phase I
	IPH 2101 (NN1975)	KIR	Leucémies	Pré-clinique (avec Novo Nordisk)
Kirin	KRN7000	Va24TcR	Tumeurs solides	Phase I
Innate Immune	Anticorps	NK-T	Asthme	Pré-clinique

6.3.2 De la découverte d'un candidat-médicament à son enregistrement

Notre activité consiste à découvrir, caractériser et développer des candidat-médicaments dont le mécanisme d'action fait intervenir la modulation de l'activité de cellules de l'immunité innée. Si notre domaine scientifique est très spécifique et construit l'identité de la Société, le

processus de recherche et développement, de la découverte d'un candidat-médicament à l'enregistrement d'un nouveau médicament, comprend des éléments communs à toutes les sociétés évoluant dans le secteur de la biopharmacie.

La phase initiale de recherche vise à identifier un candidat-médicament et à en caractériser les propriétés pharmacologiques dans la perspective d'une utilisation thérapeutique. Ces activités sont très étroitement liées aux spécificités du positionnement scientifique de la Société. La phase de développement vise une problématique commune à tous les candidat-médicaments : l'objectif du développement est de déterminer l'efficacité clinique et la sécurité d'utilisation du candidat-médicament, et d'en garantir la qualité pharmaceutique. Ces trois aspects, efficacité, sécurité et qualité, sont évalués par les agences réglementaires à l'occasion de la demande d'autorisation de conduire des essais cliniques chez l'homme, et bien entendu au stade de l'AMM. L'ensemble du processus de développement se fait en référence à des pratiques codifiées par différents textes et recommandations.

Le développement regroupe trois types d'activités :

1) Les études pré-cliniques ou non-cliniques :

Les études pré-cliniques et non cliniques consistent à évaluer en laboratoire l'efficacité et la sécurité d'emploi potentielles du produit. L'efficacité est évaluée dans divers modèles de culture cellulaire (études *in vitro*) et en modèle animal (études *in vivo*), avec les limitations inhérentes à la transposition des observations d'une espèce à l'autre. L'immunologie pose des problèmes particuliers, dans la mesure où les récepteurs ciblés par les produits sont généralement très spécifiques à chaque espèce considérée. Par ailleurs, la biologie des tumeurs diffère également de manière substantielle d'une espèce à l'autre. Le passage en développement clinique résulte d'une appréciation fine du risque encouru par les patients au regard des bénéfices thérapeutiques attendus. A cet égard, les résultats d'études cliniques, en particulier issus des études cliniques rétrospectives, mettant en jeu le mécanisme d'action du candidat-médicament, peuvent jouer un rôle fondamental dans l'appréciation de l'efficacité du produit.

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

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

2) Les études cliniques :

Les études cliniques chez l'homme sont habituellement conduites en trois phases, généralement séquentielles, mais qui peuvent aussi se chevaucher. Dans la Phase I, le candidat-médicament est généralement administré pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme. Au cours de la Phase II, le candidat-médicament est étudié dans une

population limitée de patients pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance. Le programme d'études de Phase II comprend généralement des études exploratoires (Phase IIa) principalement destinées à la définition du dosage et à l'obtention des premières données d'efficacité, se fondant parfois sur des marqueurs biologiques indirects de l'efficacité clinique (typiquement, en cancérologie, des marqueurs corrélés à la masse tumorale) et des études plus larges incorporant un groupe contrôle afin de confirmer l'activité du produit au dosage envisagé (Phase IIb). Les études de Phase III sont des essais comparatifs à large échelle destinés à produire les données permettant de démontrer l'efficacité relative et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires. Les études de Phase IIb et de Phase III à visée d'enregistrement sont couramment désignées comme des « études pivots ».

Le cycle de développement d'un candidat-médicament est très long : typiquement de 8 à 12 ans s'écoulent entre la caractérisation de l'activité pharmacologique d'un produit et sa commercialisation. Il convient de souligner que compte tenu de l'évolution parfois lente des pathologies tumorales, le temps de suivi des patients permettant de mettre en évidence un bénéfice thérapeutique peut être significativement plus long que pour d'autres domaines thérapeutiques. Les investissements consentis croissent en fonction de l'avancement du processus, alors que le risque demeure élevé jusqu'aux étapes les plus avancées du développement, et cela particulièrement en cancérologie.

3) Le développement pharmaceutique :

Le développement pharmaceutique vise à produire à l'échelle industrielle un candidat-médicament parfaitement caractérisé sur le plan chimique et physico-chimique, et constant dans ses propriétés : l'objectif est d'assurer la qualité pharmaceutique du produit. La production d'un candidat-médicament fait intervenir deux étapes : la production d'une molécule active par synthèse chimique ou par un procédé biologique (principe actif), puis la formulation et le conditionnement dans un format adapté à l'administration chez l'homme. Pour chaque étape importante de la production du candidat-médicament, on définit des spécifications relatives notamment au degré de pureté exigée. L'un des aspects centraux du développement pharmaceutique, qui accompagne la mise au point d'une méthode de production robuste et reproductible, est le développement des méthodes analytiques utilisées pour caractériser le produit et contrôler le respect des spécifications (contrôle qualité). Au cours du développement pré-clinique et clinique du candidat-médicament, les spécifications du produit évoluent, notamment en fonction des exigences réglementaires en matière de pureté du principe actif, et des changements d'échelle dans la production industrielle.

Aujourd'hui, notre activité se concentre sur les étapes initiales du processus de recherche et développement : recherche, développement pré-clinique et études cliniques exploratoires, jusqu'à la Phase IIa incluse et développement pharmaceutique correspondant. Afin de réaliser ces opérations complexes et multidisciplinaires, nous avons mis en place une organisation et des procédures de gestion appropriées et nous avons assemblé les savoir-faire et expertises que nous estimons indispensables au pilotage du développement, ou pour lesquels nous pensons pouvoir jouir d'un avantage compétitif, étant entendu qu'une part prépondérante de la recherche et développement s'effectue au travers d'accords de sous-traitance.

6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement

Les opérations de recherche et développement de la Société ainsi que les opérations pharmaceutiques sont gérées dans une organisation matricielle, selon les procédures définies dans le cadre de notre système qualité, qui a fait l'objet d'une certification ISO 9001:2000 en 2005 (voir paragraphe 6.5.7 du présent document de base).

Nos activités de recherche et développement sont organisées en programmes correspondant à un candidat-médicament ou à une famille de candidat-médicaments ciblant un récepteur

cellulaire donné, et à un développement dans une indication ou un groupe d'indications cliniques apparentées. Chaque programme est dirigé par un chef de programme, et fait appel aux compétences provenant de différents groupes de recherche et de développement définis par discipline (par exemple, immunologie cellulaire, chimie, chimie des protéines). Les ressources provenant des différents groupes de recherche et développement engagées dans un programme sont définies au cas par cas, et donnent lieu à une évaluation et à une réallocation régulière, généralement sur une base trimestrielle. Nous distinguons des phases successives dans la réalisation d'un programme, qui sont définies en référence à des bornes d'avancement de M0 à M3. La borne qui suit la borne M3 est la première AMM.

- M0 : définition initiale d'un programme ;
- M1 : sélection d'un candidat-médicament et d'une indication ;
- M2 : première administration chez l'homme ;
- M3 : premières données d'efficacité clinique chez l'homme (preuve du concept).

Ces bornes correspondent à un ensemble de pré-requis fixés par la Société en s'appuyant sur les pratiques habituelles de l'industrie, en particulier pour les étapes précoce (M0 et M1) et sur des étapes de validations réglementaires pour les bornes ultérieures (M2 et M3). La constatation de l'atteinte d'une borne de développement et la décision de changement de phase qui en résulte sont des décisions du ressort du Comité exécutif, qui effectue des revues périodiques des programmes et affecte les ressources en conséquence. Les différentes phases des programmes participent de logiques économiques et managériales différentes.

Avant M0 : C'est la Phase de « recherche exploratoire », il n'y a pas de programme défini mais un ensemble de projets possibles identifiés en interne ou par opportunité externe. Les objectifs sont la construction d'un rationnel scientifique pour l'intervention pharmacologique sur une cible moléculaire ou cellulaire dans un groupe d'indications, ainsi que la création ou la consolidation d'éléments de propriété intellectuelle. Les projets en phase de recherche exploratoire peuvent déboucher sur la mise en place d'un programme de recherche et de développement quand les pré-requis de la borne M0 sont atteints (validation de la cible moléculaire ou cellulaire envisagée et propriété intellectuelle). Un numéro de programme est attribué lors du passage de la borne M0, les candidat-médicaments relevant de ce programme sont alors désignés sous la forme : IPH [numéro de programme]XX.

Entre M0 et M1 : Le programme est en phase de recherche « faisabilité/validation ». Cette phase vise à caractériser un candidat-médicament et à faire la démonstration de son efficacité par des études pré-cliniques dans des modèles cellulaires ou animaux. Du point de vue économique et organisationnel, le passage de la borne M1 est une étape essentielle, un véritable changement d'échelle du programme, compte tenu notamment du démarrage du développement pharmaceutique qui représente une part très importante des coûts de recherche et de développement. C'est au passage de la borne M1 que nous changeons la désignation de nos produits en affectant un numéro d'ordre à chaque candidat-médicament (à titre d'exemple, IPH 21XX correspond à un ensemble de candidat-médicaments pré-M1, et IPH 2101 (NN 1975) à un candidat-médicament ayant passé M1).

Entre M1 et M2 : le programme est en phase « développement pré-clinique ». Dans la phase pré-clinique, le candidat-médicament est défini, et les études s'effectuent en référence à un référentiel réglementaire. Pour la part relevant du développement pharmaceutique, il s'agit notamment de la mise au point du procédé de production puis de la production de lots pilotes industriels, de la définition des spécifications provisoires du produit et de la mise en place des contrôles analytiques. Parallèlement sont menées les études non-cliniques de pharmacologie, de toxicologie, et de pharmacocinétique nécessaires à la construction du dossier soumis aux agences réglementaires lors du démarrage des essais cliniques. Cette phase du programme fait

largement intervenir des sous-traitants. Il faut noter que les études pré-cliniques et les études de développement pharmaceutique se poursuivent tout au long du programme, en fonction notamment des exigences réglementaires et des changements d'échelle à effectuer dans la production industrielle du candidat-médicament. Le procédé de production doit être figé au démarrage des études pivot de Phase IIb/III.

Entre M2 et M3 : le programme est en phase de « développement clinique à visée de preuve du concept ». La première administration chez l'homme qui constitue la borne M2 fait l'objet d'une autorisation par les autorités réglementaires compétentes. La borne M3 correspond à la fin d'une ou plusieurs études de Phase IIa. Une synthèse des résultats obtenus est généralement faite avec les autorités réglementaires en fin de Phase II.

Après avoir atteint la borne M3, nous déciderons alors de la poursuite du développement par des études à grande échelle visant l'AMM (Phase IIb et Phase III). Nous apprécierons au cas par cas la décision importante de poursuivre ces études avec nos ressources propres, ou dans le contexte d'un partenariat qui peut permettre de partager les coûts en partageant les droits commerciaux en cas de succès du programme.

6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société

6.3.4.1 Activités de recherche (pré-M1)

Le point de départ de notre recherche est pour l'essentiel externe à la Société. Pour construire notre portefeuille de candidat-médicaments, nous avons acquis des droits sur des brevets provenant en majorité de la recherche académique : il s'agit de brevets revendiquant des molécules actives, des méthodes thérapeutiques ou assurant une certaine exclusivité d'exploitation pour des candidat-médicaments ciblant un récepteur donné exprimé par des cellules de l'immunité innée. Pour acquérir ces droits commerciaux auprès d'institutions de recherche, nous devons maintenir un haut niveau d'expertise et de reconnaissance dans la communauté scientifique, qui désigne la Société comme interlocuteur légitime et crédible quant à sa capacité à poursuivre le développement pour les laboratoires travaillant dans le domaine de l'immunité innée. Notre spécialisation ici joue un rôle déterminant et assure notre visibilité. L'implication des fondateurs scientifiques de la Société, qui ont contribué de manière très significative aux avancées de notre domaine, est un autre élément important.

Nous avons choisi de concentrer les ressources en recherche de la Société sur l'étape à forte valeur ajoutée qui se situe entre les bornes M0 et M1, et de ne pas effectuer par nous-mêmes l'étape à haut risque de l'identification initiale des candidat-médicaments, mais plutôt de se reposer pour ce faire sur des collaborations avec des tiers maîtrisant les technologies concernées. De ce fait, nous ne disposons pas en interne de technologies de découverte de candidat-médicaments ciblant un récepteur donné. Nous sommes dépendants de tiers pour générer des anticorps humanisés ou humains ou pour entreprendre des programmes massifs de criblage à haut débit ou de chimie médicinale afin d'obtenir un candidat-médicament optimal par une voie de synthèse chimique. A titre d'exemple, notre partenaire industriel Novo Nordisk A/S nous a donné accès aux technologies d'ingénierie des anticorps nécessaires pour développer un candidat-médicament optimal (IPH 2101 (NN 1975)) à partir du récepteur qui faisait l'objet de notre première collaboration.

Notre valeur ajoutée en recherche se situe dans l'étape de caractérisation de l'activité pharmacologique d'un candidat-médicament, et dans la sélection de l'indication pertinente pour un développement clinique. Cette étape de validation d'un concept thérapeutique fait intervenir des modèles d'efficacité *in vitro* et *in vivo*, des capacités d'évaluation de l'activité pharmacodynamique dans des modèles animaux pertinents, ainsi que des expertises en biologie clinique permettant de concevoir et de réaliser des études rétrospectives en collaboration avec des équipes hospitalières.

6.3.4.2 Développement

Les questions posées au cours du développement sont relativement standardisées, mais chaque développement pose des problèmes spécifiques liés au mécanisme d'action du candidat-médicament. Il s'agit en particulier des mises au point de méthodes de pharmacologie et de toxicologie pré-clinique en modèle animal. Notre spécialisation en immuno-pharmacologie et en immunologie clinique nous confère une expertise particulière sur les mécanismes d'action communs à tous nos produits, qui est un atout important pour cette partie du développement.

A côté des questions relevant du mécanisme d'action de nos produits, nous devons accompagner la part du développement effectuée en sous-traitance. Les méthodes analytiques et bio-analytiques sont initialement développées dans nos laboratoires avant d'être transférées à des tiers qui produisent les données selon des modalités conformes aux exigences réglementaires se rapportant à ces activités (« Bonnes Pratiques de Laboratoire » ou « BPL »). De la même manière, nous réalisons en interne les études préliminaires en vue de la mise au point d'un procédé de production du principe actif et de sa formulation.

L'expertise de la Société se situe principalement en immuno-pharmacologie et en immunologie cellulaire. Nous avons mis en place dans nos laboratoires les outils et savoir-faire nécessaires à la mise en œuvre de cette expertise particulière (laboratoires de culture cellulaire, génération de modèles animaux non-standards, cytométrie de flux, etc.). Environ la moitié de notre personnel de recherche et de développement est spécialisé en immunologie. L'autre moitié relève des différentes disciplines impliquées dans le développement : chimie et chimie analytique, chimie des protéines, méthodes bio-analytiques et pharmacocinétique, pharmaco-toxicologie. Sur certains aspects (chimie des composés phosphorylés, tests de dosages par immuno-analyse, technologies de lyophilisation), nous estimons posséder un savoir-faire particulier qui constitue un avantage compétitif se situant hors de notre expertise principale.

Les études cliniques sont menées sous la responsabilité de la Société, qui, pour l'instant, intervient en tant que promoteur des essais, et a mis en place une organisation dédiée qui assure la conception des essais cliniques et leur mise en œuvre dans des conditions conformes aux « Bonnes Pratiques Cliniques » ou « BPC » définies par la réglementation. Le suivi biologique des essais (« *immuno-monitoring* ») est fondamental pour extraire l'information biologique pertinente et évaluer l'activité de nos candidat-médicaments chez les patients sur la base de marqueurs immunologiques. Cet aspect relève de l'expertise de la Société en immunologie clinique. Nous intervenons dans la définition des paramètres mesurés et la mise au point des tests (notamment pour les tests de cytométrie). La production de données est ensuite habituellement confiée à des tiers.

6.3.5 Sous-traitance

Nous avons adopté un modèle flexible dans lequel une partie significative de nos activités est sous-traitée, en particulier après le passage de la borne M1. Tous les fournisseurs importants pour notre activité sont sélectionnés, et font l'objet d'un suivi, selon les procédures mises en place dans le cadre de notre système qualité certifié ISO 9001:2000. Les fournisseurs et sous-traitants font en particulier l'objet d'audits réguliers sous la responsabilité de notre assurance qualité.

La Société n'a pas pour l'instant le statut d'Etablissement Pharmaceutique et n'a donc pas habilité à approuver l'administration à l'homme d'un lot de candidat-médicaments. Par ailleurs, nous ne disposons pas de capacité de production industrielle propre. Toutes les opérations de production et de distribution des candidat-médicaments nécessaires aux études cliniques sont réalisées par des sous-traitants, en conformité avec selon les exigences réglementaires en la matière (« Bonnes Pratiques de Fabrication » ou « BPF »). Le pilotage de ces opérations est assuré par le département des opérations pharmaceutiques de la Société. Dans le futur, nous pourrions envisager de chercher à acquérir le statut d'Etablissement Pharmaceutique.

Compte tenu des exigences réglementaires concernant la réalisation des études en conformité avec les BPL, une partie importante du développement pré-clinique est réalisée par des sociétés de service spécialisées travaillant en conformité avec ce référentiel. Il s'agit notamment des études réglementaires de toxicologie et de pharmacologie de sécurité, ainsi que des études de pharmaco-cinétiques. Comme cela a été souligné précédemment, certaines méthodes utilisées sont fréquemment mises au point dans nos laboratoires avant d'être transférées au prestataire.

Pour notre développement clinique, nous faisons appel à de la sous-traitance pour certaines tâches comme le traitement des données cliniques et la bio-statistique ainsi que pour la pharmaco-vigilance. Pour le *monitoring* des essais, le choix de faire appel à une société de service spécialisée dépend de la taille, de la complexité et de la géographie de l'essai considéré. A titre d'exemple, nous avons effectué par nos propres moyens le *monitoring* de l'une de nos deux premières Phase I, mais confions le *monitoring* de notre première Phase II, multicentrique et internationale, à un prestataire externe spécialisé.

Un aspect particulier de la sous-traitance est l'intervention de consultants externes spécialisés. Pour chaque programme, nous mettons en place un groupe d'experts scientifiques, médicaux et technico-réglementaires qui nous accompagnent en intervenant sur l'ensemble des aspects du développement. Ces experts participent à l'élaboration du plan de développement et nous fournissent des validations externes importantes des résultats obtenus, notamment lors du passage des bornes M0 et M1 et lorsque nous devons soumettre des dossiers aux agences réglementaires. Nous faisons en outre appel à un consultant spécialisé pour les affaires réglementaires américaines impliquant des interactions avec la *Food and Drug Administration* (« FDA »).

6.4 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE

Le cancer constitue un groupe de maladies apparentées, caractérisées par une prolifération non-contrôlée de cellules anormales. Le cancer est provoqué ou favorisé à la fois par des facteurs internes (conditions immunitaires, hormones, mutations acquises, etc.) et par des facteurs externes (tabac, irradiations, produits chimiques, virus, etc.). Les cellules cancéreuses s'accumulent localement, formant des tumeurs et peuvent se diffuser dans tout l'organisme (métastases). Les tumeurs qui prolifèrent peuvent détruire les tissus sains et des organes, entraînant ainsi le décès du patient. Le traitement du cancer est caractérisé par un besoin médical majeur de nouvelles thérapies, les traitements traditionnels ne permettant généralement pas une guérison et leurs bénéfices étant souvent limités par les effets secondaires associés à leur utilisation.

6.4.1 Epidémiologie des cancers

Les besoins médicaux non satisfaits en oncologie sont immenses. Le nombre estimé de nouveaux cas de cancers (incidence) est de l'ordre de 10 millions par an dans le monde, dont près de la moitié est localisée en Asie, un peu plus du quart en Europe et environ 15% en Amérique du Nord (source : Organisation Mondiale de la Santé « OMS », 2003).

Les cancers, avec plus de 6 millions de décès par an dans le monde, sont aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans les pays développés, derrière les maladies cardio-vasculaires. Etant donné que le cancer est une maladie qui peut progresser lentement, le nombre total d'individus vivant avec un cancer (prévalence) dépasse de façon significative le nombre de patients chez lesquels un cancer est diagnostiqué pour une année donnée.

Les besoins médicaux liés au cancer augmentent avec le vieillissement de la population. Selon l'American Cancer Society (2005), 76% des personnes atteintes d'un cancer aux Etats-Unis avaient plus de 55 ans au moment du diagnostic. Le rapport sur le cancer de l'OMS de 2003 estime que l'incidence des cancers pourrait augmenter de 50%, à 15 millions de cas par an, d'ici à 2020.

Le tableau ci-après résume les estimations de nouveaux cas aux Etats-Unis pour certains types de cancers ainsi que la mortalité associée en 2005 :

Type de cancer	Nombre estimé de cancers aux Etats-Unis en 2005	
	Nouveaux cas de cancer	Décès par cancer
Poumon et bronche (hommes et femmes)	172 570	163 510
Colon et rectum (hommes et femmes)	145 290	56 290
Sein (femmes)	211 240	40 410
Pancréas (hommes et femmes)	32 180	32 030
Prostate (hommes)	232 090	30 350
Leucémies (hommes et femmes)	34 810	22 570
Lymphomes (hommes et femmes)	63 740	20 610
Rein (hommes et femmes)	36 160	12 660
Myélome multiple (hommes et femmes)	15 980	11 300
Autres (hommes et femmes)	428 850	180 550
Total	1 372 910	570 280

Source : American Cancer Society, 2005.

Sur la base des données de l'American Cancer Society de 2005, le cancer du poumon et des bronches est le cancer mortel le plus fréquent chez l'homme, pouvant représenter environ 32% des décès par cancer, suivi par le cancer de la prostate (10%) et par le cancer du colon (10%). Le cancer du rein représente environ 3% des décès chez l'homme. Chez les femmes, le cancer du poumon et des bronches est également le cancer mortel le plus fréquent, représentant environ 25% des décès par cancer, suivi par le cancer du sein (15%), et les cancers du colon (10%). Les leucémies et les lymphomes représentent environ 8% des décès par cancer, hommes et femmes confondus.

6.4.2 Données de marché

Marché mondial du médicament

Le marché mondial des médicaments était estimé à 518 milliards de dollars U.S. en 2004, en croissance de 9,0% par rapport à 2003 à dollar U.S. constant (source : IMS Health, 2005). Le tableau suivant présente la répartition géographique de ce marché :

Zone géographique	Marché 2004 en valeur (milliards de dollars U.S.)	% du marché total	% de croissance par rapport à 2003
Amérique du nord	248	48%	+ 7,8%
Union européenne	144	28%	+ 5,7%
Reste de l'Europe	9	2%	+ 12,4%
Japon	58	11%	+ 1,5%
Asie, Afrique et Australie	40	8%	+ 13,0%
Amérique latine	19	3%	+ 13,4%
Marché mondial	518	100%	+9,0%

Source : IMS Health, 2005

La croissance du marché est tirée par la Chine (9,5 milliards de dollars U.S. en 2004 avec une croissance de 29,0% par rapport à 2003), par les médicaments génériques, représentant

désormais 8% des ventes combinées, en valeur, dans l'Union européenne et aux Etats-Unis (source : IMS Health, 2005) et par le domaine thérapeutique du cancer.

L'industrie biopharmaceutique représente 27% du pipeline de l'industrie et 10% des ventes mondiales de médicaments (source : IMS Health, 2005).

Il est estimé que le nombre de médicaments dépassant le milliard de dollars U.S. de ventes annuelles, les « blockbusters », a cru de 65 à 82 entre 2003 et 2004, dont 11 issus de l'industrie biopharmaceutique (source : IMS Health, 2005).

La croissance du marché mondial devrait continuer avec entre 6 et 9% de croissance annuelle moyenne attendue entre 2006 et 2009 (source : IMS Health, 2005).

Marché mondial du médicament anti-cancer

Le marché mondial du médicament est historiquement dominé par les traitements cardiovasculaires et du système nerveux central. Le traitement du cancer, qui représente 20 milliards de dollars U.S. en valeur en 2004 (source : Datamonitor, 2004), représente aujourd'hui 40% du pipeline de développement de l'industrie (source : IMS Health, 2005) et devrait connaître une croissance forte pour atteindre 40 milliards de dollars U.S. en 2008, soit une croissance annuelle moyenne de 19% entre 2004 et 2008, supérieure à la croissance annuelle moyenne du marché mondial du médicament.

Cette croissance est soutenue par l'augmentation des volumes, résultant de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de cancer ainsi que de l'introduction de produits nouveaux. Par ailleurs, les nombreuses innovations thérapeutiques introduites ont conduit à une augmentation des coûts de traitements.

Selon l'association américaine de l'industrie pharmaceutique, environ 400 candidat-médicaments étaient en développement aux Etats-Unis en 2005, dans des indications en cancérologie. Par ailleurs, environ 20% des produits approuvés par la FDA depuis 2003 étaient des produits d'oncologie (source : Centerwatch, 2006).

Le marché mondial des traitements anti-cancéreux est historiquement dominé en valeur par les agents cytotoxiques (la chimiothérapie) et les traitements hormonaux, mais la part de ceux-ci tend à baisser. L'immunothérapie anti-cancéreuse, un segment encore jeune, que nous estimions à 3 milliards de dollars U.S. de chiffres d'affaires en 2004, devrait connaître une forte croissance avec la meilleure connaissance de la biologie des tumeurs qui a permis l'émergence des approches de thérapies ciblées. Cette croissance se fera en (i) volume, notamment par l'introduction de nouveaux traitements qui trouvent peu à peu leur place à côté des thérapeutiques établies et souvent en association avec celles-ci, et (ii) en prix grâce à un rapport favorable risque/bénéfice pour les patients. Il est à noter que 7 des 11 « blockbusters » sur le marché en 2004 et issus de l'industrie biopharmaceutique étaient des médicaments anti-cancéreux, comme par exemple le rituximab, un anticorps monoclonal, qui s'est imposé comme le premier produit anti-cancer aux Etats-Unis en termes de taille de marché.

Environ 70% des candidat-médicaments au stade de développement clinique en cancérologie sont composés de produits d'immunothérapie (le reste étant composé d'agents classiques, principalement la reformulation d'agents cytotoxiques existants). Ces développements pourraient porter le marché de l'immunothérapie anti-cancéreuse à 7 milliards de dollars de ventes dès 2008 (source : Decision Resources, 2003), soit une croissance annuelle moyenne d'environ 24%.

Dans l'immunothérapie, l'immuno-stimulation ou immuno-modulation est le marché cible de la Société. Ce marché est en émergence. Il pourrait suivre la croissance du marché de l'immunothérapie et concerne déjà environ 40% du potentiel clinique identifié des agents immuno-thérapeutiques innovants (source : Decision Resources, 2003).

6.5 APPROCHE THERAPEUTIQUE DE LA SOCIETE

L'objectif d'un traitement anti-cancer efficace est l'élimination complète des cellules cancéreuses au niveau du site de la tumeur d'origine ainsi qu'au niveau des sites où elles se sont propagées. Différents types de cancers peuvent être mis en rémission (on ne retrouve plus alors de signes cliniques de maladie) à l'aide des traitements standards habituels par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie. La radiothérapie et la chimiothérapie sont des traitements toxiques qui atteignent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines, provoquant également une dégradation du système immunitaire et des effets indésirables graves dans les tissus en division rapide comme par exemple, les cellules du sang et les cellules du tube digestif. Une proportion importante des cancers récidive à cause de dépôts microscopiques de cellules tumorales qui demeurent indétectables et/ou en raison de la reprise de la croissance de la tumeur (maladie résiduelle). En outre, un grand nombre de tumeurs sont inopérables ou résistantes à la chimiothérapie dès le début du traitement ou après son administration prolongée (échappement).

Le positionnement principal envisagé pour l'immunothérapie dans les stratégies thérapeutiques est double :

- Traitement de consolidation visant au contrôle de la maladie résiduelle après une première ligne de traitement conventionnel ayant permis une rémission.
- Traitement de seconde ou de troisième ligne en cas d'échappement aux traitements utilisés en première ou deuxième ligne.

Il convient de souligner qu'en oncologie, les produits efficaces ne se substituent généralement pas les uns aux autres, mais sont associés dans des stratégies thérapeutiques faisant appel de manière séquentielle ou simultanée à des combinaisons de produits. C'est pourquoi d'autres positionnements prometteurs sont également explorés avec les approches d'immunothérapie dans des associations avec les thérapies existantes (chimiothérapies, radiothérapie, etc.), dans des traitements en position adjuvante, voire néo-adjuvante.

Les produits d'immunothérapie anti-cancéreuse relèvent de plusieurs classes thérapeutiques :

- Les anticorps monoclonaux cytotoxiques constituent un apport important de l'immunothérapie en oncologie, et font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique établi pour le traitement de certains cancers. Ces produits sont efficaces, surtout en association avec des agents conventionnels, et sont généralement bien tolérés. La commercialisation du rituximab a marqué une nouvelle ère dans la prise en charge du lymphome non-hodgkinien : il s'agit du premier véritable *blockbuster* du domaine. Ces produits présentent néanmoins des limitations, liées notamment pour les anticorps ciblant des antigènes tumoraux à la distribution de l'expression de ces molécules : seules les tumeurs exprimant l'antigène tumoral peuvent être traitées et la perte de l'expression de cet antigène au cours de l'évolution de la maladie peut conduire à un échappement au traitement.
- Les cytokines (IL-2, Interférons) sont des immuno-modulateurs systémiques présentant une certaine efficacité dans des indications restreintes, mais dont l'emploi est toutefois limité par des problèmes de toxicité. Ces produits ont une action assez large sur l'ensemble des cellules du système immunitaire adaptatif et inné. Du fait de la faible durée de vie de ces produits dans l'organisme, des doses relativement élevées, proche des limites tolérées doivent être administrées afin d'atteindre une concentration suffisante du médicament pour obtenir l'activité désirée. Les interférons sont utilisés de manière habituelle dans la prise en charge de certaines tumeurs hématologiques, et l'IL-2 est commercialisée pour le traitement du mélanome et du cancer du rein métastatique.
- De nombreux vaccins thérapeutiques sont en cours de développement, à la suite de la découverte d'antigènes spécifiquement exprimés par les cellules tumorales. Cette approche

vise à la mise en place d'une réponse immune cellulaire protectrice de longue durée devant intervenir sur l'immunité adaptative et la mémoire immunologique. Des adjuvants cellulaires comme des préparations de cellules dendritiques sont également développées afin d'améliorer l'efficacité de ces approches vaccinales en stimulant la réponse immunitaire et en orientant cette réponse vers la génération de cellules effectrices cytotoxiques vis-à-vis de la tumeur. Ces approches prometteuses sont toutefois limitées aujourd'hui par les difficultés liées à l'échappement immunologique des tumeurs et à leur variabilité antigénique, ainsi que par le manque de définition pharmacologique des adjuvants. Des progrès significatifs sont attendus dans ces différentes directions. Il n'y a pas à ce jour à notre connaissance de vaccin thérapeutique commercialisé. Il faut noter qu'un vaccin « traditionnel », le BCG est utilisé comme traitement de référence des cancers superficiels de la vessie. Cependant, le mécanisme d'action du BCG n'est que partiellement connu, et semble faire intervenir de manière prépondérante la mobilisation de l'immunité innée, et en particulier des lymphocytes non-conventionnels $\gamma\delta$.

- Les thérapies cellulaires *ex vivo* par cellules effectrices visent à forcer une réponse cytotoxique vis-à-vis de la tumeur en administrant au patient ses propres cellules après une étape d'amplification ou d'activation *ex vivo*. Ces méthodes sont assez lourdes à mettre en œuvre et à standardiser, et il n'y a, à ce jour et à notre connaissance, aucun produit commercialisé ni en Europe, ni aux Etats-Unis. Des résultats encourageants ont cependant été obtenus, en particulier dans le mélanome.

Les premiers candidat-médicaments développés par la Société sont des immuno-modulateurs spécifiques, à l'instar de Imiquimod (produit commercialisé par 3M Pharmaceuticals) ou des oligonucléotides de type CPG (actuellement en Phase III d'essais cliniques, développés par Coley Pharmaceuticals) qui visent à l'activation spécifique d'une population cellulaire fonctionnellement particulière, avec une spécificité d'action plus grande que celle des cytokines.

Les produits de la Société présentent des avantages particuliers résultant de leur mécanisme d'action :

- Les populations lymphocytaires non-conventionnelles peuvent exercer une activité cytotoxique sur plusieurs types de tumeurs. Pour chaque produit, il conviendra d'établir le spectre d'efficacité, mais celui-ci doit théoriquement comprendre aussi bien des tumeurs solides que des tumeurs d'origine hématopoïétique. Nos candidat-médicaments sont à priori susceptibles de développements dans plusieurs indications de cancérologie. A titre d'exemple, notre produit le plus avancé, IPH 1101, est actuellement en essais cliniques dans le carcinome rénal métastatique mais également dans une forme de lymphome.
- Nous anticipons une bonne tolérance des patients au traitement, compte tenu des données pré-cliniques et cliniques dont nous disposons et de l'absence démontrée de réactivité des cellules de l'immunité innée contre des cellules normales de l'organisme qui pourrait entraîner des effets secondaires de type auto-immun (absence d'auto-réactivité).
- Les agents activant les lymphocytes non-conventionnels pourraient être associés à d'autres agents thérapeutiques, et en particulier à des anticorps monoclonaux, dont ils pourraient potentialiser l'effet en stimulant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.
- A des stades avancés, certaines tumeurs, comme le mélanome, échappent au contrôle par les cellules de l'immunité adaptative du fait de la perte de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (« CMH »). Pour autant, ces tumeurs avancées peuvent rester sensibles à l'action cytotoxique des lymphocytes non-conventionnels, qui sont actives sur des cibles n'exprimant pas de molécule du CMH. Il existe à cet égard une complémentarité entre l'action cytotoxique des cellules effectrices de l'immunité adaptative et celle des lymphocytes non-conventionnels.

Nous pensons bénéficier du fait de notre portefeuille de propriété intellectuelle et de notre positionnement scientifique original, en particulier dans le domaine de la pharmacologie des lymphocytes non-conventionnels (cellules NK et $\gamma\delta$), d'avantages compétitifs significatifs pour apporter la démonstration du bénéfice thérapeutique potentiel apporté en cancérologie par des produits ciblant les cellules de l'immunité innée. Au-delà des arguments théoriques, cette démonstration directe dépend bien entendu de notre capacité à identifier des candidat-médicaments ayant des caractéristiques appropriées à un usage clinique, et à en conduire le développement clinique jusqu'à ce que nous disposions de données d'efficacité dans des pathologies cancéreuses.

6.5.1 Immuno-modulation des cellules T gamma delta ou « T $\gamma\delta$ »

6.5.1.1 Principe scientifique

Le principe thérapeutique de la plate-forme $\gamma\delta$ est d'activer spécifiquement une sous-population de cellules immunitaires (les lymphocytes T $\gamma\delta$), qui possèdent une activité anti-tumorale et anti-infectieuse. La Société dispose d'une famille de molécules propriétaires comprenant IPH 1101 et le groupe de candidat-médicaments IPH 12XX qui stimulent in vivo les propriétés cytotoxiques de ces cellules vis-à-vis des cellules infectées ou cancéreuses en ciblant le récepteur pour l'antigène (TcR $\gamma\delta$). Cette famille de produits peut potentiellement être utilisée dans de nombreuses pathologies cancéreuses ou infectieuses. Nous avons choisi de développer dans un premier temps IPH 1101 en oncologie (cancer du rein et lymphome) et prévoyons un premier essai clinique hors oncologie en 2007.

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont une sous-population de cellules T non-conventionnelles représentant entre 0,5% et 5% des cellules T périphériques. Cette sous-population, à l'instar des cellules NK, fait partie des effecteurs de l'immunité innée qui réagissent rapidement vis-à-vis de pathogènes notamment de certaines bactéries (mycobactéries), et participent à l'immuno-surveillance anti-cancéreuse et infectieuse. La reconnaissance des agents infectieux et des cellules cancéreuses est conférée par le récepteur activateur majeur de ces cellules, le récepteur TcR $\gamma\delta$, et par certains autres récepteurs activateurs. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ détectent des altérations métaboliques de la cellule cible liées à l'infection ou au processus de transformation maligne. Ainsi, dans le cas d'infections par certaines mycobactéries ou parasites (tuberculose, peste, malaria etc.), le récepteur TcR $\gamma\delta$ reconnaît avec une grande affinité des intermédiaires métaboliques d'une voie de synthèse des stérols spécifique de ces micro-organismes (14). Dans les cellules de mammifères, c'est la perturbation d'une voie de biosynthèse liée à la transformation maligne ou à une infection virale (voie du mévalonate) qui conduit à l'accumulation d'intermédiaires métaboliques reconnus par le récepteur TcR $\gamma\delta$. De manière intéressante, certains médicaments comme les biphosphonates interférant avec cette voie de biosynthèse, sensibilisent les cellules cancéreuses à l'action des T $\gamma\delta$ (15), ouvrant la possibilité de combinaisons synergiques des activateurs directs des T $\gamma\delta$ avec ces agents pharmacologiques. De manière générale, on peut dire que les lymphocytes non-conventionnels reconnaissent des cellules subissant un stress.

La reconnaissance des cellules infectées ou tumorales a deux effets majeurs. Les cellules T $\gamma\delta$ sont directement cytotoxiques vis-à-vis de ces cellules et participent à leur destruction. Par ailleurs, l'engagement du récepteur TcR $\gamma\delta$ induit la production de médiateurs pro-inflammatoires, dont en particulier des cytokines de type TNF α et IFN γ , ainsi que des chemokines (16). Ces médiateurs solubles permettent de recruter dans l'environnement des cellules T $\gamma\delta$ activées d'autres cellules effectrices du système immunitaire inné, notamment des cellules NK qui ont également des capacités cytotoxiques vis-à-vis de cellules tumorales ou infectées. La production locale de médiateurs pro-inflammatoires entraîne la mobilisation et l'activation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, qui conduit à l'initiation d'une réponse adaptative impliquant des cellules B productrices d'anticorps, et des lymphocytes T conventionnels cytotoxiques. Des interactions cellulaires directes entre les cellules T $\gamma\delta$ et

les cellules dendritiques sont également impliquées dans ce phénomène (17). Ce déclenchement d'une réponse immunitaire efficace est particulièrement important pour les cancers, où les cellules cancéreuses, souvent très proches des cellules normales, sont parfois « ignorées » par le système immunitaire.

On peut noter que le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques du type rituximab met en jeu des effecteurs cellulaires au premier rang desquels les cellules NK qui peuvent être indirectement recrutées et activées par l'engagement des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2. De ce fait, le mécanisme d'action des composés ciblant les T $\gamma\delta$ 2 permet d'envisager des associations avec des anticorps dans l'objectif de potentialiser l'activité anti-tumorale des anticorps cytotoxiques.

Toutes les tumeurs ne sont pas reconnues par les cellules T $\gamma\delta$ 2, mais de nombreuses données expérimentales ont montré que les cellules T $\gamma\delta$ 2, notamment après stimulation par des produits de type IPH 1101, étaient capables de tuer une grande variété de cellules cancéreuses de diverses origines : cellules de lymphome et de leucémie B ou T, ou myéloïde (18, 19), carcinome du sein (20), glioblastome (21), carcinome du rein (22), nasopharyngeal carcinoma (23), adenocarcinome du poumon (24). Dans certains cas cette activité a été démontrée dans un contexte autologue (cellules cancéreuses du patient avec ses propres cellules T $\gamma\delta$ 2 activées). Ces expériences délicates sont les plus représentatives de l'effet thérapeutique attendu (25, 26).

Une démonstration indirecte et préliminaire de l'activité anti-tumorale des cellules T $\gamma\delta$ 2 a été obtenue en clinique chez l'homme, dans des traitements par des agents pharmacologiques de la famille des amino-biphosphonates, administrés en association avec des faibles doses d'IL-2 dans certaines maladies hématologiques comme le myélome multiple et le lymphome non-hodgkinien (27). Les médicaments de la famille des amino-biphosphonates, qui sont commercialisés pour d'autres applications thérapeutiques, sont des activateurs faibles des T $\gamma\delta$ 2 qui augmentent la sensibilité des cellules tumorales à l'action cytotoxique des T $\gamma\delta$ 2. Une autre indication indirecte de l'efficacité anti-tumorale des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 est fournie par des observations faites dans le cancer superficiel de la vessie. Le traitement de référence de cette pathologie est l'administration intra-vésicale de BCG, dont l'efficacité clinique est avérée. Chez les patients traités par le BCG, on observe une fréquence élevée de lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 dans les lésions cancéreuses, en corrélation avec la régression tumorale.

Lorsque les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 sont activés par des composés ciblant le récepteur TcR $\gamma\delta$ 2, ces cellules deviennent capables de proliférer en présence de facteurs de croissance lymphocytaires comme l'IL-2. Une amplification de la population T $\gamma\delta$ 2 est observée *in vivo* en administrant de faibles doses d'IL-2 en association avec des composés activateurs de type IPH 1101 ou IPH 12XX, et les capacités cytotoxiques des cellules T $\gamma\delta$ 2 sont augmentées lorsque celles-ci ont été exposées à l'IL-2 (16). Ces éléments ont conduit à envisager le développement de IPH 1101 en oncologie en association avec l'IL-2 à faible dose, de manière à amplifier le plus efficacement possible l'activité anti-tumorale des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2.

En dehors des indications de Cancérologie, les propriétés biologiques des cellules T $\gamma\delta$ 2 conduisent à envisager des développements cliniques dans des maladies infectieuses. On pourrait ainsi mettre à profit la capacité des T $\gamma\delta$ 2 d'une part à tuer des cellules infectées par des virus, d'autre part à libérer des médiateurs solubles, dont en particulier des interférons et des chemokines, qui jouent un rôle important dans l'immunité anti-infectieuse. La production d'interféron gamma par les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 activés est particulièrement intéressante dans la perspective d'une utilisation d'activateurs des T $\gamma\delta$ 2 dans des maladies virales. La première indication qui pourrait faire l'objet d'un développement est l'hépatite virale de type C (28), pour lequel le traitement de référence fait appel à des immuno-modulateurs de la famille des interférons β .

A côté de l'utilisation directe des activateurs T $\gamma\delta$ 2 en tant qu'agent anti-tumoral ou anti-infectieux, nous pourrions envisager de développer ces composés en tant qu'adjuvants

vaccinaux, administrés en conjonction avec une préparation antigénique afin de stimuler la réponse immunitaire contre ces antigènes et d'orienter la réponse vers la génération de cellules cytotoxiques, ce qui est un enjeu particulièrement important pour l'efficacité des vaccins du futur. La collaboration entre les cellules T $\gamma\delta$ 2 et les cellules présentatrices d'antigène impliquées dans les étapes initiales de la réponse immune adaptative spécifique d'antigène (17) fonde le rationnel de l'exploration de ce type d'applications aussi bien en cancérologie (vaccins thérapeutiques) que pour des maladies infectieuses (vaccins thérapeutiques ou prophylactiques). Nous menons des études afin de préciser le comportement de nos activateurs T $\gamma\delta$ 2 en tant qu'adjuvant vaccinal, notamment dans une indication modèle, la tuberculose, pour laquelle l'implication directe des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 a été démontrée. Il faut noter que les adjuvants vaccinaux répondent à des exigences spécifiques très élevées en matière de sécurité d'emploi, en particulier si un usage prophylactique est envisagé.

Certaines observations suggèrent enfin que les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 pourraient être impliqués dans des pathologies pulmonaires inflammatoires chroniques, comme l'asthme allergique et les maladies pulmonaires obstructives chroniques, qui regroupent l'emphysème et la bronchite chronique. L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique. Dans l'asthme allergique, l'inflammation mucosale résulte de l'exacerbation et du maintien d'une réponse immunitaire de type TH2. L'activation des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 induit la sécrétion de cytokines de type TH1, et notamment d'IFN γ qui est un puissant inhibiteur des réponses TH2. De manière paradoxale, dans le cas de ces maladies pulmonaires, l'activation habituellement pro-inflammatoire des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 pourrait être mise à profit pour agir sur la composante immunologique du processus physiopathologique en restaurant la régulation de la réponse immunitaire, afin de réduire l'inflammation chronique (29)(30). Il a par ailleurs été observé dans des modèles animaux que les lymphocytes $\gamma\delta$ présents dans les bronches produisaient des facteurs de croissance qui pourraient être impliqués dans la reconstruction du tissu bronchique endommagé (31). Cette observation est corrélée avec d'autres travaux démontrant l'implication des cellules T $\gamma\delta$ intra-épithéliales bronchiques dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques (32).

6.5.1.2 Produits

6.5.1.2.1 IPH 1101

Principe

IPH 1101 est un agoniste des lymphocytes non-conventionnels T $\gamma\delta$ 2, obtenu par synthèse chimique. C'est un analogue structural d'antigènes non-conventionnels du groupe des phospho-antigènes bactériens, caractérisés dans des extraits mycobactériens en tant qu'activateurs naturels des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 (33).

IPH 1101 appartient à une série de molécules de structure analogue qui ont été synthétisées dans le laboratoire de Jean-Jacques Fournié à Toulouse, ce qui a donné lieu au dépôt d'un brevet par l'INSERM et le CNRS. La Société a acquis auprès de ces établissements les droits d'exploitation commerciale et a sélectionné dans la série chimique la molécule la plus adaptée à une utilisation pharmaceutique. Le candidat-médicament IPH 1101 apparaît sous le nom « Phosphostim » dans certaines publications scientifiques antérieures à 2006.

IPH 1101 active de manière très spécifique les populations de lymphocytes non-conventionnels T $\gamma\delta$ 2. L'activité pharmacologique de IPH 1101 implique le récepteur TcR $\gamma\delta$ 2. C'est à notre connaissance le premier exemple d'un candidat-médicament activant une sous-population lymphocytaire par l'intermédiaire du récepteur pour l'antigène des cellules T.

Les cellules T $\gamma\delta$ 2 activées par IPH 1101 ont une activité cytotoxique augmentée vis-à-vis de cibles tumorales et produisent des cytokines pro-inflammatoires qui induisent le recrutement d'autres effecteurs cellulaires tels que les cellules NK, et facilitent la présentation d'antigènes

au système immunitaire et le montage d'une réponse adaptative. En combinaison avec de faibles doses d'IL-2, IPH 1101 induit une augmentation du nombre de cellules T $\gamma\delta$ 2 activées en périphérie. Cette amplification n'est pas observée en l'absence d'IL-2, mais IPH 1101 seul suffit à déclencher une cascade d'événements d'activation (16).

L'objectif du traitement par IPH 1101 est de potentialiser d'une manière spécifique l'action anti-tumorale ou anti-infectieuse directe et indirecte que possèdent naturellement les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2. IPH 1101 est actif par administration intraveineuse. Nous avons choisi de développer le produit en association avec des doses faibles d'IL-2 administrées par voie sous-cutanée. Cette voie d'administration de IPH 1101 constitue une limitation pour un usage dans des indications en dehors de l'oncologie.

Résultats pré-cliniques

Nous avons développé le procédé industriel de production du principe actif IPH 1101 en collaboration avec notre sous-traitant et partenaire, la société PCAS. A ce jour, cinq lots du principe actif ont été produits à une échelle de plusieurs kilogrammes par lot, et le procédé peut maintenant être considéré comme maîtrisé à l'échelle industrielle. Nous avons mis au point les méthodes analytiques nécessaires à la caractérisation du principe actif, et caractérisé les impuretés présentes à l'issue de la synthèse. Ces différents lots de principe actif ont permis d'approvisionner les premiers essais pré-cliniques et cliniques de la Société. Des études de galénique ont par ailleurs permis de définir une formulation satisfaisante du candidat-médicament sous forme de lyophilisat. Il faut noter que la Société a particulièrement investi dans les études techniques de lyophilisation du principe actif. Les études de stabilité sont en cours, les données actuellement disponibles étant suffisantes pour conduire les essais cliniques.

Les plans d'études de l'ensemble des essais pré-cliniques ont fait l'objet de validation par des experts extérieurs à la Société et ont été discutés avec les autorités réglementaires françaises et américaines (réunion dite « pré-IND » avec la FDA et réunion de concertation avec l'AFSSAPS en France). Il convient toutefois de souligner que les avis émis lors de cette réunion, s'ils constituent une étape importante de validation du plan de développement, n'engagent néanmoins pas les agences de manière formelle et ne préjugent pas des avis qui pourraient être formulés ultérieurement au cours du développement.

En résumé, les principaux résultats observés au niveau pré-clinique ont été les suivants :

Pharmacologie

Des études préliminaires de pharmacologie *in vitro* ont démontré la spécificité du composé IPH 1101, qui n'a interagi avec aucun des récepteurs testés, à l'exception du récepteur exprimé par les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 (33). Par ailleurs, dans des systèmes de cultures cellulaires *in vitro*, IPH 1101 n'est actif que sur les seules cellules T $\gamma\delta$ 2. Lorsque des cellules du sang périphérique sont mises en présence de IPH 1101 et d'IL-2, on observe une expansion cellulaire du seul compartiment T $\gamma\delta$ 2, et cela en l'absence de toute procédure de tri ou de séparation des différents types cellulaires. L'ensemble de ces éléments permet de conclure à la spécificité de l'effet pharmacologique. L'intensité de la prolifération observée dépend directement de la concentration d'IPH 1101 utilisée dans l'expérience. En l'absence d'IL-2, IPH 1101 induit une activation des cellules T $\gamma\delta$ 2 caractérisée par la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, mais sans que l'on observe de prolifération de ces cellules.

Chez l'animal, nous avons mis en évidence un effet pharmacodynamique robuste, reproductible et dépendant de la dose administrée (16). Les animaux ont reçu diverses doses d'IPH 1101 en administration intraveineuse, en même temps que des administrations par voie-sous-cutanée d'IL-2. Dans ces conditions, on observe une augmentation transitoire importante du nombre de T $\gamma\delta$ 2 circulant, qui reviennent au niveau de base après 10 à 12 jours. Cet effet n'est pas

obtenu par l'injection d'IPH 1101 seul, en l'absence d'IL-2. Ces expériences nous ont permis de déterminer l'effet maximum, la première dose efficace (augmentation significative du nombre de T γ 982 en périphérie), et la dose permettant d'obtenir la moitié de l'effet maximum. Aux plus fortes doses, on peut atteindre des amplifications dans le sang périphérique supérieures à 200 fois le niveau basal circulant de ces cellules. Nous avons par ailleurs montré que les cellules T γ 982 activées *in vivo* par l'injection de IPH 1101 présentaient une activité cytotoxique augmentée par rapport aux cellules T γ 982 non activées.

Nous avons enfin réalisé divers essais *in vitro* et *in vivo* pour caractériser l'activité anti-tumorale des cellules T γ 982 activées par IPH 1101. Dans l'une de ces séries d'expériences (26), nous avons testé l'activité anti-tumorale de cellules de patients vis-à-vis de lignées dérivées de leur propre tumeur (système « autologue »). Ces expériences ont montré que les cellules T γ 982 activées pouvaient tuer des cellules tumorales autologues. Dans une autre série d'expériences que nous avons menée chez des souris immuno-déficientes ayant reçu une greffe de système hématopoïétique humain, nous avons montré que le traitement par IPH 1101 et IL-2 permettait d'inhiber la croissance d'une tumeur humaine. Dans ces expériences, on observe une infiltration de cellules T γ 982 dans le tissu cancéreux chez les animaux ayant reçu IPH 1101 et IL-2.

Pharmacocinétique & Métabolisme

IPH 1101 est très rapidement absorbé et métabolisé. Le produit est complètement excrété en 48 heures, très majoritairement par voie urinaire. L'effet pharmacodynamique de IPH 1101 apparaît lié à la concentration maximum d'IPH 1101 atteinte dans le sang (Cmax).

Pharmacologie de Sécurité

Les batteries usuelles de tests de pharmacologie de sécurité ont été conduits avec IPH 1101, selon les méthodes standards faisant l'objet de recommandations par les agences réglementaires et groupes d'harmonisation. Ces essais ont été réalisés par nos sous-traitants, sous notre contrôle.

Aucun effet sur le système nerveux central, ni sur les fonctions respiratoires n'a été observé. Dans des expériences préliminaires, une altération transitoire du rythme cardiaque a été notée chez certains animaux aux doses les plus élevées, ce qui nous a conduit à réaliser des investigations approfondies afin de rechercher de possibles effets de IPH 1101 sur le système cardio-vasculaire. Ces études approfondies chez l'animal (*monitoring* cardio-vasculaire par télémétrie) complétées de tests de pharmacologie *in vitro* ont permis de conclure de manière définitive à l'absence d'effet pro-arythmogène significatif.

Toxicologie

Une série d'études de toxicité aigües et sub-aigües ont été conduites chez différentes espèces animales par des sous-traitants spécialisés travaillant selon le standard des BPL en vigueur. Les essais ont été réalisés pour IPH 1101, avec et sans co-administration d'IL-2. L'ensemble de ces études a permis de conclure à une bonne tolérance systémique et locale du produit, et cela jusqu'à des doses dix fois supérieures à la dose maximale qui était envisagée pour les premiers essais chez l'homme, ce qui conférait une marge de sécurité suffisante pour le passage en clinique.

Certains tests *in vitro* de l'activité mutagène d'IPH 1101 (test d'Ames et test d'aberration chromosomique TK) ayant mis en évidence un possible effet génotoxique d'IPH 1101 aux plus fortes concentrations testées, nous avons réalisé une série de tests complémentaires *in vivo*, suivant les recommandations réglementaires en matière d'évaluation de la génotoxicité. Ces tests complémentaires (test du micro-noyau, test UDS) n'ont pas révélé d'activité génotoxique

pour la voie d'administration intraveineuse, qui est la voie d'administration choisie chez l'homme en cancérologie. Il faut noter à cet égard que de très nombreux produits couramment utilisés dans le traitement des cancers, et notamment certains cytotoxiques, présentent un caractère génotoxique.

Résultats cliniques

Le candidat-médicament IPH 1101 est actuellement en Phase II de développement clinique en oncologie.

A ce jour, dans les études de Phase I, 34 patients atteints de tumeurs solides et liquides ont été traités avec IPH 1101 (essais D004-101 et D004-102) et 10 patients atteints de cancer du rein métastatique (mRCC) ont reçu des cellules T $\gamma\delta$ 2 autologues activées *ex vivo* par IPH 1101 (essai D001-101). Le recrutement des études D001-101 et D004-101 est maintenant terminé, alors que l'étude D004-102 est toujours en cours de recrutement. Ces études de Phase I visent principalement à établir le profil de tolérance du produit, à mettre en évidence l'activité biologique du produit et à déterminer le dosage qui fera l'objet des études ultérieures d'efficacité.

Sur la base des informations préliminaires obtenues au cours de ces études de Phase I que nous avons menées et des données pré-cliniques disponibles, nous avons décidé d'engager une première étude internationale multicentrique de Phase II dans le cancer du rein métastatique (D004-201) qui devrait fournir fin 2007 les premières données d'efficacité du traitement.

Par ailleurs, la Société a obtenu auprès de l'EMEA une désignation de médicament orphelin pour le traitement du cancer du rein métastatique (mRCC) lui conférant une période de commercialisation exclusive de dix ans ainsi qu'une dispense des frais réglementaires (voir paragraphe 6.6.3 du présent document de base).

Essai D001-101 (initié fin 2002)

Notre premier essai clinique mené est un essai de thérapie cellulaire dans le cancer du rein métastatique. Dans ce protocole, les cellules sanguines du patient ont été prélevées par cytaphérèse, puis cultivées en présence de IPH 1101 et d'IL-2, selon un procédé développé par la Société. Après 10 à 15 jours de culture, et sans étape de séparation, on obtient des préparations contenant entre 60 et 90% de cellules T $\gamma\delta$ 2 qui peuvent être ré-injectées au patient. La production des préparations de cellules T $\gamma\delta$ 2 a été intégralement réalisée dans l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique de Nantes (UTCG). Il s'agit de l'un des tous premiers laboratoires hospitalo-universitaires français dédiés à la thérapie cellulaire, et le premier ayant reçu une certification ISO 9001 pour ces activités.

D001-101 est un essai de Phase I conduit en escalade de doses. Les patients sont traités en trois cycles successifs avec des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 activés produits *ex vivo*. Tous les patients ont également reçu de l'IL-2, selon la méthode utilisée par Philip Greenberg à Seattle au cours d'essais de thérapie cellulaire avec des clones T autologues spécifiques d'un antigène tumoral.

L'objectif de l'essai D001-101 était d'acquérir pour la première fois chez l'homme des données cliniques pour une méthode thérapeutique ciblant les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2, et en particulier d'analyser la tolérance à des quantités importantes de cellules T $\gamma\delta$ 2 activées. Au cours de l'étape de culture cellulaire, IPH 1101 est entièrement métabolisé et n'est donc pas présent dans la préparation cellulaire injectée au patient. De ce fait, nous avons pu mener l'essai D001-101 avant que l'ensemble des données pré-cliniques permettant de qualifier IPH 1101 comme candidat-médicament soient disponibles, ce qui a accéléré de manière significative notre programme de développement clinique.

Dix patients ont été traités à trois paliers de dose différents (jusqu'à 8 milliards de cellules par injection). La tolérance a été bonne, les principaux effets secondaires relevés consistant en

fièvre, frissons, et asthénie. Un patient a présenté une hypotension, et un patient du groupe de dose le plus élevé a présenté des signes biologiques d'activation de la coagulation dans le sang.

L'évaluation de l'efficacité clinique montre des résultats intéressants en termes de contrôle de la maladie : la moitié des patients a présenté une stabilisation de la maladie de plus de 24 semaines. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'Association Américaine d'Oncologie de juin 2006.

Essai D004-101 (initié fin 2003)

L'essai D004-101 a donné lieu à la première administration chez l'homme de notre candidat-médicament IPH 1101.

D004-101 est un essai de Phase I conduit en escalade de dose chez des patients présentant diverses tumeurs solides, principalement le cancer du rein métastatique, utilisant IPH 1101 en combinaison avec des faibles doses d'IL-2.

Tous les patients traités ont reçu trois cycles successifs de traitement, à trois semaines d'intervalle. Les objectifs de l'essai étaient d'évaluer la tolérance à différents paliers de doses et d'observer l'activité biologique du traitement sur la base d'un marqueur pharmacologique, le nombre de cellules T $\gamma\delta$ circulantes. Cette étude permettait de mettre en évidence une éventuelle activité clinique, avec les limitations méthodologiques inhérentes à une étude de Phase I.

L'étude a montré que le produit était globalement bien toléré. Les effets secondaires sont ceux attendus pour un traitement par immunothérapie (principalement signes transitoires de type fièvre, nausée, hypotension), et ne sont pas aggravés par l'administration concomitante d'IL-2. Ces effets sont liés à la dose administrée et la dose maximale tolérée a ainsi pu être déterminée. Une amplification de la population cible de lymphocytes T $\gamma\delta$ a été retrouvée pour presque tous les patients avec une relation entre l'effet observé et la dose administrée. Sur ces éléments, l'étude a permis de définir la dose retenue pour la poursuite du développement.

Cette étude est maintenant terminée avec au total 28 patients traités. Les résultats complets sont en cours d'analyse et ont été soumis pour être présentés à un congrès d'oncologie à l'automne 2006.

Essai D004 — 102 (initié mi 2005)

D004-102 est un essai de Phase I mené en escalade de dose de IPH 1101 en association avec l'IL-2 faible dose, chez des patients présentant un lymphome B de bas grade, en rechute après au moins deux lignes de traitement incluant chimiothérapie et anticorps monoclonal rituximab. L'objectif principal est de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi du produit en utilisant un schéma d'administration simplifié et d'évaluer l'activité biologique du produit aux différentes doses, en termes d'amplification des lymphocytes T $\gamma\delta$. Cet essai peut également permettre de mettre en évidence une activité clinique potentielle. A ce jour, six patients ont été recrutés dans l'essai avec des résultats satisfaisants en termes de tolérance et d'activité biologique pour les deux premiers paliers de dose évalués. L'étude est en cours de recrutement, et devrait se terminer au cours du premier semestre 2007.

Programme de développement

En se fondant sur la bonne tolérance et sur la démonstration de l'effet pharmacodynamique (expansion des cellules T $\gamma\delta$) mis en évidence dans nos essais de Phase I, nous avons bâti le programme de développement clinique de Phase IIa, qui vise à produire des données relatives à l'efficacité de notre candidat-médicament IPH 1101 dans une première indication de tumeur solide, le cancer du rein métastatique pour fin 2007.

Nous ne prévoyons pas de mise sur le marché de IPH 1101 avant 2011 ou 2012.

Essai de Phase IIa dans le cancer du rein (D004-201) (initié en mai 2006)

D004-201 est une étude randomisée de Phase II, multicentrique, utilisant la formulation d'IPH 1101 en combinaison avec des faibles doses d'IL-2 pour traiter des patients atteints de carcinome rénal métastatique.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique, l'activité biologique et la tolérance de IPH 1101 en association avec l'IL-2 et de sélectionner la dose optimale pour les essais ultérieurs. Deux doses d'IL-2 seront testées dans l'essai D004-201. Le choix de la dose optimale d'IL-2 pour des études ultérieures sera basé sur le meilleur compromis entre l'efficacité clinique la plus élevée, l'activité biologique la plus importante et la tolérance.

L'efficacité sera évaluée sur le pourcentage des patients randomisés survivant et sans progression, douze semaines après le traitement. Ce critère a été choisi sur la base des résultats de l'étude de Phase III du sorafenib (inhibiteur de tyrosine kinase) nouvellement développé pour le traitement en deuxième ligne chez des patients présentant un cancer du rein métastatique, qui a montré une amélioration du temps médian de survie sans progression: 24 semaines dans le groupe traité par rapport à 12 semaines dans le groupe contrôle.

La population de l'étude a été aussi choisie sur la base de l'étude sorafenib c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement chez des patients atteints du cancer du rein métastatique en progression, après une première ligne de traitement standard. Une procédure statistique sera utilisée pour assurer l'homogénéité de la population entre les deux groupes de traitements en termes de critères pronostiques et de traitements antérieurs avec des inhibiteurs de tyrosine-kinase.

Le protocole prévoit l'inclusion de 68 patients dont le recrutement devrait être effectué dans les 6 à 9 mois suivant le démarrage de l'étude. L'étude se déroulera en France, en Ukraine, et en Russie, dans une quinzaine de centres hospitaliers.

Les dossiers d'approbation ont été soumis aux divers comités d'éthique et autorités compétentes au cours du premier trimestre 2006, et les autorisations sont attendues pour un démarrage de l'essai dans les différents pays au cours du deuxième trimestre 2006. En France, l'essai a été autorisé par le comité d'éthique (CPPRB), le 11 avril 2006.

Les résultats de l'étude sont prévus pour fin 2007.

Essais de Phase IIa en onco-hématologie (D004-202 et D004-203)

Dans le domaine hémato-oncologique, nous prévoyons d'initier une étude de Phase II chez des patients présentant un lymphome non-hodgkinien en combinaison avec le rituximab (D004-202) et une étude de Phase II (D004-203) dans la leucémie myéloïde chronique.

Les maladies hématologiques ont la particularité de présenter des stades de maladie résiduelle, ou de réponse incomplète aux traitements existants, qui peuvent être analysés de manière quantitative à l'aide de marqueurs moléculaires de la maladie. Ces pathologies présentent de ce fait un grand intérêt pour les approches d'immunothérapie sur le plan du mécanisme d'action, de même que pour la réalisation d'essais cliniques de Phase II exploratoire, destinés à évaluer le potentiel du produit dans l'indication poursuivie sur la base de critères intermédiaires d'évaluation clinique.

La première étude de Phase II (D004-202) s'adressera au traitement du lymphome non-hodgkinien chez des patients en récidive après une première ligne de traitement par chimiothérapie et rituximab et est prévue pour être initiée au début de 2007. Cette étude est basée sur des données pré-cliniques montrant l'existence d'une synergie potentielle entre la stimulation des cellules $\gamma\delta$ et le traitement rituximab.

Cette première étude de Phase II en onco-hématologie sera suivie au cours du troisième trimestre 2007 d'une deuxième Phase II D004-203 chez des patients présentant une leucémie myéloïde chronique en réponse incomplète après un traitement standard de première intention par imatinib mesylate (Glivec). Ici encore, l'existence de marqueurs moléculaires de la maladie résiduelle rend l'indication particulièrement appropriée à la réalisation d'essais cliniques à visée de preuve de concept.

Autres essais envisagés

Dans le domaine infectieux nous prévoyons de démarrer une étude de Phase I/II chez des patients présentant une hépatite virale de type C. L'objectif de cet essai est de démontrer le potentiel des agonistes T $\gamma\delta$ pour le traitement d'une maladie infectieuse. Toutefois, nous pensons que le mode d'administration par voie intraveineuse de IPH 1101 pourrait être un facteur limitant pour un développement avancé dans ce type d'indications.

Il n'existe pas de modèle pré-clinique pertinent pour l'hépatite C. Le passage en développement clinique se justifie par l'appréciation du rapport risque/bénéfice, qui est fonction du rationnel scientifique et du profil de tolérance du produit testé.

L'essai s'adressera à des patients présentant une hépatite chronique, et non répondeurs ou en réponse incomplète après un traitement standard par les antiviraux ribavirine et interféron α . Ces patients n'ont pas actuellement de solution thérapeutique satisfaisante, et il est possible de mettre en évidence l'efficacité anti-virale du candidat-médicament par le suivi de la charge virale.

Nous prévoyons d'initier ce premier essai exploratoire hors oncologie en 2007.

Marché

La première indication dans laquelle nous avons choisi de développer notre candidat-médicament IPH 1101 est le carcinome rénal métastatique (mRCC).

L'incidence du cancer du rein est de 36 160 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2005, le carcinome rénal (RCC) représentant 85% du total (source : American Cancer Society 2005). L'incidence de ces tumeurs augmente de 1,5% par an. Environ 25% des patients sont atteints d'une forme métastatique (mRCC) qui ne peut être traitée par néphrectomie. Les mRCC étaient classiquement traités en première intention par l'IL-2 ou l'interféron α , avec une efficacité clinique médiocre. Un fait marquant dans la prise en charge de la pathologie est l'introduction récente de nouveaux produits (inhibiteurs de TKI) dont Nexavar (Bayer), Sutent (Pfizer), Avastin (Genetech) — qui viennent d'être enregistrés aux Etats Unis et sont actuellement en phase finale de développement en Europe. Selon Datamonitor (Pharmalicensing, 2005), le chiffre d'affaires annuel combiné de Nexavar et Sutent pourrait atteindre environ 300 millions de dollars U.S. en 2010. Nous estimons que ces produits devraient se substituer rapidement aux traitements de première ligne utilisés à ce jour. Malgré les progrès apportés par les inhibiteurs de tyrosine kinase, il semble que ces produits ne permettent pas d'obtenir des guérisons complètes chez tous les patients : il subsiste un besoin médical important pour des produits de deuxième ligne efficaces, ou pour améliorer l'efficacité des TKI par des stratégies de combinaisons. Notre produit IPH 1101 vise un tel positionnement, en deuxième ligne, ou en association avec des TKI. Il faut noter que la stabilisation clinique obtenue grâce à l'introduction de traitements plus efficaces en première ligne doit conduire à une augmentation de la durée de vie des patients et donc de la prévalence des mRCC, alors qu'aujourd'hui du fait de l'évolution rapide de la pathologie, la plupart des patients touchés ne peuvent recevoir qu'une seule ligne de traitement. Cette tendance, si elle se confirme, doit contribuer à créer un besoin nouveau et important pour le positionnement que nous visons pour IPH 1101, en particulier pour les traitements de deuxième ligne.

Le prix des produits s'établit en fonction du bénéfice thérapeutique obtenu, qu'il est extrêmement difficile d'estimer avant la conclusion des essais cliniques à visée d'enregistrement. Cependant, le coût des traitements récents introduits pour la même indication peut donner des indications préliminaires intéressantes. A titre indicatif, le coût annuel du traitement par Sutent aux Etats-Unis s'établirait à 38 000 dollars U.S. par an (Source : www.forbes.com). Cette référence de prix peut être pertinente si nous parvenons à faire la démonstration du bénéfice thérapeutique apporté par IPH 1101 dans le mRCC, étant entendu néanmoins que notre candidat-médicament ne vise pas le même positionnement clinique que les TKI récemment commercialisés.

Autres indications : Nous avons également initié le développement clinique de IPH 1101 dans des indications d'onco-hématologie (lymphome, leucémie, etc.) et le lymphome non-hodgkinien.

L'incidence du cancer du lymphome non-hodgkinien est de 56 390 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2005 (Source : American Cancer Society, 2005).

6.5.1.2.2 IPH 12XX

Dès le démarrage du programme de recherche et développement ciblant les populations de lymphocytes T $\gamma\delta$ 2, nous avons mené un programme de chimie médicinale afin d'identifier de nouveaux agonistes analogues du candidat-médicament IPH 1101. Les objectifs de ce programme sont de (i) disposer d'une molécule qui pourrait se substituer à IPH 1101 en cas d'abandon du développement de celui-ci et (ii) d'envisager un développement clinique dans des indications nécessitant un mode d'administration différent de celui de IPH 1101.

Parallèlement aux travaux de chimie et de modélisation moléculaire conduits par la Société, nous avons acquis en 2004 les droits commerciaux pour un brevet revendiquant une famille de molécules décrites comme activateurs de T $\gamma\delta$ 2. L'ensemble des agonistes T $\gamma\delta$ 2 découverts ou acquis constitue le groupe des candidat-médicaments IPH 12XX.

Le groupe de molécules IPH 12XX dont nous disposons a été criblée dans des tests pharmacologiques mesurant la capacité de stimulation des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2. Les activateurs les plus puissants ont ensuite été testés dans nos modèles animaux, puis ont fait l'objet d'études de pharmaco-cinétique. La faisabilité de la synthèse industrielle et la stabilité physico-chimique sont d'autres critères importants de sélection du candidat-médicament. De manière intéressante, si certaines des molécules testées sont actives à des concentrations plus faibles que IPH 1101, l'effet maximal observé n'est en revanche pas plus élevé que celui obtenu avec IPH 1101, ce qui tend à démontrer qu'il s'agit bien de la même famille du point de vue pharmacologique. A ce jour, la molécule la plus intéressante de la série est une molécule stable, qui a pu être synthétisée à l'échelle de la centaine de grammes. C'est un activateur extrêmement puissant des T $\gamma\delta$ 2 qui est actif par voie sous-cutanée. Nous évaluons actuellement la possibilité d'administrer cette molécule par voie orale.

Parallèlement au travail de chimie et de pharmacologie conduisant au choix du candidat-médicament, nous travayillons dans le cadre de collaborations avec des institutions académiques européennes et américaines sur plusieurs modèles d'efficacité qui doivent permettre de conforter le choix des indications dans lesquelles la molécule pourrait être développée. En se fondant sur les données issues de la biologie des cellules gamma-delta, les modèles physiopathologiques abordés sont d'une part les pathologies respiratoires, ainsi que des indications de maladies infectieuses. Dans ce dernier cas, IPH 12XX est évalué d'une part comme agent anti-infectieux, d'autre part comme adjuvant vaccinal.

Les données dont nous disposons actuellement confortent le choix du premier candidat-médicament du groupe IPH 12XX. Nous attendons les résultats des premiers modèles d'efficacité pour envisager le passage de la borne M1 correspondant au choix du couple

produit/indication et au démarrage du développement pharmaceutique et des études de toxicologie réglementaire. Ce passage de la borne M1 devrait intervenir fin 2006, et nous pensons être en mesure d'initier nos premiers essais cliniques en 2008.

6.5.2 Immuno-modulation des cellules *Natural Killer* (« NK »)

6.5.2.1 Principe scientifique

Deux des fondateurs scientifiques de la Société, Eric Vivier et Alessandro Moretta, ont contribué à élucider les mécanismes moléculaires contrôlant l'activation des cellules NK. Alessandro Moretta a notamment caractérisé les récepteurs inhibiteurs (« KIR ») (4, 5) et les récepteurs activateurs (« NCR » ou « KAR ») (1 à 3). L'activation des cellules NK est le résultat d'un équilibre entre les signaux négatifs fournis par les KIR, dont les ligands sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH.I), et les signaux positifs fournis par les NCR, dont les ligands connus sont des molécules de surface exprimées par des cellules malignes ou par des cellules infectées par certains pathogènes. Par ailleurs, les cellules NK sont les cellules les plus actives pour tuer des cibles cellulaires recouvertes d'anticorps : c'est le mécanisme d'action de la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps.

Deux voies sont possibles pour activer les cellules NK dans la perspective de développement dans des indications en cancérologie : (i) l'utilisation d'antagonistes des récepteurs inhibiteurs KIR et (ii) l'utilisation d'agonistes des récepteurs activateurs NCR. Le blocage de l'activation des NK passe, quant à lui, par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs activateurs NCR. Ce dernier mécanisme peut principalement présenter un intérêt pour des indications hors oncologie.

Dans le domaine de l'oncologie, nous disposons d'éléments de validation très convaincants aussi bien en modèle animal que chez l'homme, qui démontrent le rôle fondamental des cellules NK dans l'établissement d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace. Une étude en modèle animal publiée en 2002 par le groupe de David Raulet, membre du Conseil scientifique de la Société, a montré qu'une tumeur très agressive et métastatique, rapidement létale chez la souris, est prise en charge de manière efficace par les cellules NK dès lors que la tumeur exprime un des ligands de NCR (12). De manière très intéressante, dans ce modèle une deuxième injection de la tumeur n'exprimant pas le ligand est également prise en charge par le système immunitaire de la souris, ce qui démontre que l'engagement des cellules NK suffit pour déclencher la mise en place d'une mémoire immunitaire protectrice. Les résultats les plus intéressants sont ceux obtenus par le groupe d'Andrea Velardi, à l'université de Pérouse (13) dans des situations de greffe de moelle allogénique chez des patients atteints de leucémies aigues myéloïdes. Dans les situations analysées par Andrea Velardi, les cellules NK de certains donneurs ne possèdent pas de molécules KIR compatibles avec le CMH.I de l'hôte. L'absence d'interaction possible entre les récepteurs inhibiteurs KIR du donneur et les molécules CMH.I du receveur conduit à une activation des cellules NK du donneur qui peuvent tuer les cellules tumorales du receveur. On appelle ces NK, des NK alloréactifs (par opposition aux NK autologues dont les récepteurs inhibiteurs KIR sont fonctionnels). Le groupe d'Andrea Velardi a ainsi pu montrer que la présence de NK alloréactifs chez l'homme corrèle avec l'absence totale de rechute même chez des patients très avancés dans la maladie, alors que la présence de NK autologues n'a aucun effet. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

NK du donneur réactifs vis-à-vis de la tumeur de l'hôte	NON	OUI
Nombre de transplantations	58	34
Rejets de greffe	15,5%	0%*
Maladie du greffon contre l'hôte, grade II	13,7%	0%*
Probabilité de rechute à 5 ans (Leucémie myéloïde aigüe)	75%	0%**
* p < 0,01 ; **p< 0,008		

Les résultats ont été notamment confirmés par une étude de Sébastian Giebel (49).

Le groupe d'Andrea Velardi a également démontré (i) que les NK alloréactifs n'ont pas de toxicité limitante en dehors d'un effet cliniquement acceptable sur la production des cellules du sang (hématopoïèse) et que (ii) l'injection de cellules NK alloréactives chez la souris immuno-déficiente (souris SCID) protège ces animaux de l'implantation de leucémies humaines. Par ailleurs, nous avons montré en collaboration avec le même groupe de l'Université de Perouse que les NK alloréactifs augmentent fortement la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, ce qui valide l'utilisation d'inhibiteurs des KIR pour potentialiser l'activité de ces anticorps cytotoxiques.

Notre approche, développée aujourd'hui avec notre partenaire Novo Nordisk A/S, vise à reproduire cette situation en bloquant les récepteurs inhibiteurs NK avec un agent pharmacologique antagoniste des récepteurs inhibiteurs KIR.

La voie des NCR pourrait également être abordée en cancérologie. Nous disposons d'anticorps monoclonaux agonistes des récepteurs activateurs NCR qui pourraient être utilisés dans ce sens. Des études pré-cliniques sont en cours pour confirmer cet effet.

En dehors de l'oncologie, les cellules NK semblent impliquées dans certains processus d'inflammation chronique comme certaines maladies auto-immunes (diabète et arthrite rhumatoïde notamment). Il peut être envisagé de bloquer l'activation des NK avec des antagonistes des récepteurs activateurs. Des expériences en modèles animaux ont montré que le blocage de certains récepteurs activateurs pouvait améliorer et, dans certains, cas guérir ces pathologies. Ainsi, dans un modèle animal de diabète auto-immun (souris NOD), l'injection d'anticorps bloquant un des récepteurs activateurs guérit le diabète déclaré chez ces souris (34). D'autres études à partir d'échantillons de patients atteints d'arthrite rhumatoïde (autre maladie auto-immune) vont dans le sens de l'implication des récepteurs activateurs des cellules NK dans l'initiation et le maintien de la maladie.

Les situations décrites, notamment en mode animal, sont souvent extrêmement complexes et non transposables directement à la clinique humaine. Grâce à notre travail en interne et par nos collaborations scientifiques, nous avons accès des réactifs originaux, dont en particulier anticorps monoclonaux de souris, qui peuvent permettre de reproduire avec des agents pharmacologiques l'action des cellules NK décrites dans ces NK.

6.5.2.2 Produits en développement

Depuis la signature de l'accord majeur avec Novo Nordisk A/S en mars 2006, cette dernière est détentrice exclusive des droits de développement et de commercialisation de ces produits. Nous conservons néanmoins des droits pour des indications thérapeutiques de niche, mais à la discrétion de Novo Nordisk A/S.

6.5.2.2.1 IPH 2101 (NN1975)

Principe

Le principe thérapeutique repose sur l'activation des cellules NK par un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs inhibiteurs KIR de ces cellules, potentialisant ainsi leur action anti-cancéreuse. L'intérêt du blocage de ces cibles a été démontré chez la souris pour des leucémies. De manière particulièrement intéressante, une situation clinique humaine, la greffe de moelle, fournit un modèle où ces récepteurs inhibiteurs NK sont non fonctionnels (voir ci-dessus). On a pu ainsi démontrer une efficacité anti-cancéreuse majeure des cellules NK permettant d'améliorer la survie de patients atteints de pathologies onco-hématologiques. IPH 2101 (NN 1975) vise à reproduire cette situation avec un agent pharmacologique d'usage plus aisément accessible que la

procédure très complexe d'un point de vue clinique que représente la greffe de moelle. Les modèles pré-cliniques actuellement disponibles chez la souris démontrent l'équivalence du point de vue de l'efficacité entre les cellules NK alloréactives (obtenues en situation de greffe), et les cellules NK bloquées par IPH 2101 (NN 1975).

Les études pré-cliniques et les données cliniques obtenues dans les situations de greffe allogéniques dirigent le développement du produit vers les indications d'onco-hématologie. Les cellules NK sont cependant actives sur de nombreuses tumeurs liquides et solides (mélanome et cancer de l'ovaire notamment) et permettent d'envisager un marché très important en cancérologie, si l'efficacité est confirmée au cours du développement.

De manière intéressante, nous avons pu montrer que le produit avait une action synergique *in vitro* et chez la souris avec certains anticorps thérapeutiques déjà approuvés (rituximab, alemtuzumab). La stimulation des cellules NK augmente effectivement l'un des mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques cytotoxiques. Cette approche de combinaison sera testée assez tôt dans le développement clinique et ouvre des perspectives importantes au regard du marché existant et à venir pour les anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie.

Le produit a également un potentiel dans le domaine infectieux (notamment hépatite virale de type C), mais des travaux pré-cliniques sont encore nécessaires pour envisager des essais cliniques à court-terme.

Résultats pré-cliniques

Nous avons obtenu un anticorps bloquant (IPH 2101 (NN 1975)) d'excellente affinité pour les récepteurs KIR. Cet anticorps est complètement humain, ce qui réduit fortement les risques d'immunisation du patient et de rejet de ce candidat-médicament. La production selon les conditions BPF de cet anticorps, compatible avec son utilisation chez l'homme, est effectuée par notre partenaire Novo Nordisk A/S. Les premiers lots destinés à la clinique sont aujourd'hui en cours de fabrication.

Chez la souris, nous avons pu montrer que le produit homologue à celui utilisé chez l'homme (anticorps reconnaissant la cible homologue chez la souris) stimulait les cellules NK de souris et réduisait de manière significative la survenue de leucémies, tout en ne déclenchant pas de réactivité contre les cellules normales de ces souris. Par ailleurs, dans une étude toxicologique réglementaire, des injections répétées du produit homologue chez la souris pendant 13 semaines ne provoquent pas d'événement toxique majeur (l'analyse complète de cette étude est en cours).

Programme de développement

Depuis son passage en borne M1 en juin 2005, et selon les termes de l'accord avec notre partenaire, le développement du produit est assuré par Novo Nordisk A/S. Nous participons à l'accompagnement scientifique du développement sans que cette activité mobilise nos ressources de manière significative. Nous sommes désormais éligibles à des paiements d'étape en cas de succès et de passage de certaines bornes de développement.

La prochaine étape importante envisagée par Novo Nordisk A/S est l'initiation de la première Phase I prévue pour la fin de l'année 2006 dans une indication d'onco-hématologie.

Nous ne prévoyons pas de mise sur le marché du produit avant la période 2011-2012.

Marché

Les études pré-cliniques et cliniques dirigent le développement du produit vers les indications d'onco-hématologie (leucémies et lymphomes). Les incidences des principales indications d'onco-hématologie aux Etats-Unis en 2005 sont listées dans le tableau suivant :

	Nombre estimé des principaux cancers hématologiques aux Etats-Unis en 2005	
	Nouveaux cas de cancer	Décès par cancer
Leucémies	34 810	22 570
Lymphomes	63 740	20 610
Myélome multiple	15 980	11 300
Total	<u>114 530</u>	<u>54 480</u>

Source : American Cancer Society, 2005.

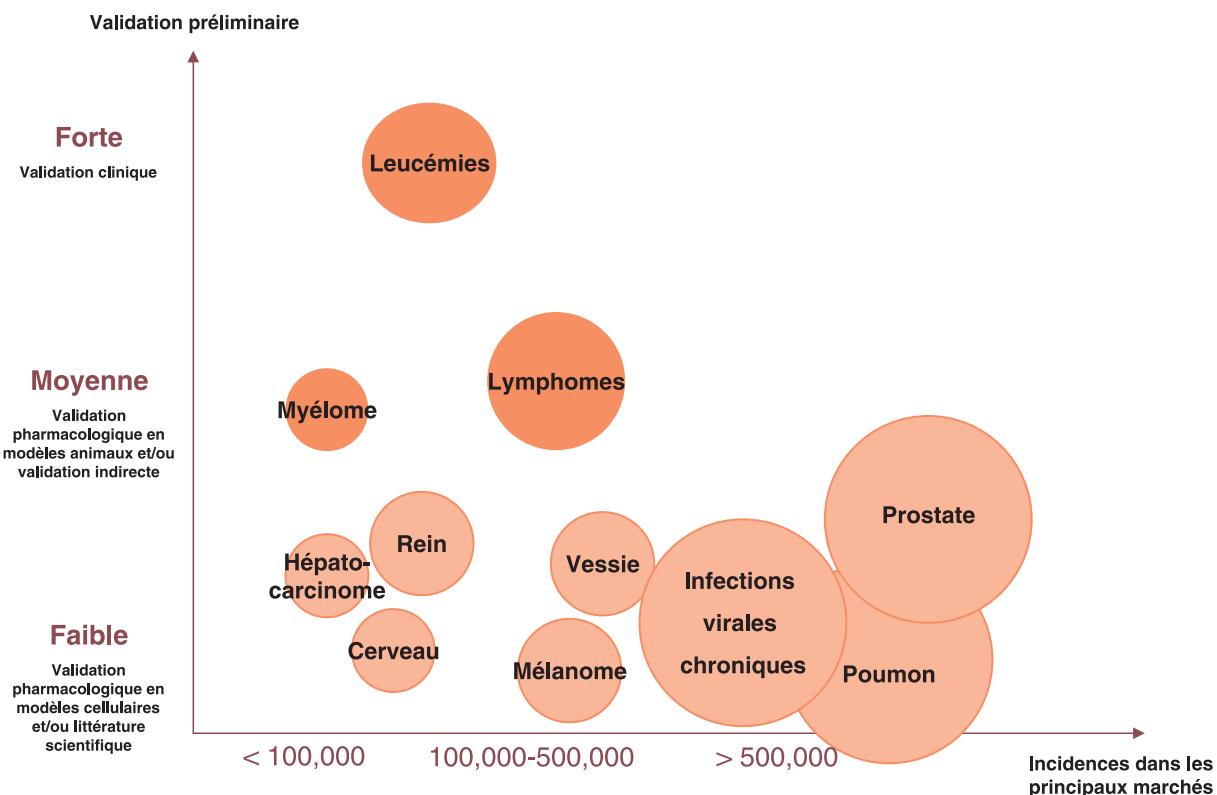
Les principales indications d'onco-hématologie représentaient environ 8% des nouveaux cas de cancer et 10% des décès par cancer aux Etats-Unis en 2005.

Les leucémies et le myélome multiple touchent principalement les sujets âgés, et l'incidence croît d'environ 1,5% par an du fait vieillissement de la population (source : National Cancer Institute, 2003). Les traitements utilisés s'appuient principalement sur la chimiothérapie avec des produits éprouvés mais toxiques, pour induire une rémission et consolider la rémission obtenue. La greffe de moelle est éventuellement utilisée pour pallier à la toxicité hématologique de ces traitements. Des thérapies ciblées ont été récemment introduites comme l'imatinib (Glivec, Novartis) pour les leucémies myéloïdes chroniques et le bortezomib (Velcade, Millennium) pour le myélome multiple, qui modifient de manière significative la prise en charge de ces maladies. Le traitement efficace de la maladie résiduelle nécessitera néanmoins de combiner ces produits avec d'autres médicaments faisant appel à des mécanismes d'action différents. Par ailleurs, pour certaines leucémies comme la leucémie aigue myéloïde, les approches thérapeutiques actuelles restent peu efficaces pour prévenir les rechutes, particulièrement chez les sujets âgés du fait de limitations liées à la tolérance au traitement et chez les patients à mauvais pronostic.

Les lymphomes malins constituent un groupe hétérogène important de pathologies de prévalence beaucoup plus importantes que les leucémies, le lymphome non-Hodgkinien représentant la forme la plus commune. Le rituximab (rituxan Genentech/Biogen-Idec/Roche), anticorps monoclonal cytotoxique ciblant un antigène tumoral exprimé du lymphome non-hodgkinien, est devenu très rapidement le traitement de référence à la fois pour les lymphomes agressifs en rechute et pour les lymphomes indolents réfractaires à la première ligne de traitement. Le rituximab pourrait s'imposer de manière plus générale encore comme traitement de maintenance des lymphomes non-hodgkiniens. A côté de ce produit, de nouveaux anticorps et des anticorps radio-marqués ont été développés (bexxar, zevalin). Dans ce contexte, tout nouveau produit doit se positionner par rapport à ces traitements de référence, soit en association, soit en substitution pour certaines catégories de patients. A titre indicatif, les ventes de l'anticorps monoclonal rituximab étaient supérieures au 1,4 milliard de dollars U.S. en 2005.

Les données scientifiques publiées, issues de modèles cellulaires, démontrent une activité anti-tumorale des cellules NK dans de nombreux types cellulaires : mélanome, hepatome, carcinome, cancer du rein, neuroplastance, cancer de la prostate, cancer des poumons.

Le tableau ci-dessous synthétise les indications possibles des immuno-modulateurs ciblant les cellules NK en fonction des niveaux de validation scientifique dont nous disposons :



6.5.2.2.2 IPH 22XX

Le principe thérapeutique est comparable à celui de IPH 2101 (NN 1975) : il s'agit ici de bloquer un autre récepteur inhibiteur présent sur les cellules NK.

Si le produit est comparable à IPH 2101 (NN 1975), il n'est cependant pas substituable et nous considérons IPH 22XX comme un produit complémentaire de IPH 2101 (NN 1975). Le choix final des indications dépendra néanmoins des résultats des études pré-cliniques en termes d'efficacité et de toxicité.

Ce produit est au stade M0 et la signature du nouvel accord avec Novo Nordisk A/S coïncide avec le début des études pré-cliniques pour choisir le candidat-médicament et effectuer les expériences d'efficacité chez l'animal. Nous avons identifié des anticorps monoclonaux candidats qui répondent au cahier des charges du produit futur, ainsi que les modèles expérimentaux animaux pour tester l'efficacité.

L'objectif initial du nouvel accord avec Novo Nordisk A/S est d'amener de nouveaux candidat-médicaments à M1 dans les trois premières années de la collaboration. IPH 22XX pourrait être l'un d'entre eux.

6.5.2.2.3 IPH 23XX

Le principe thérapeutique est basé sur le blocage d'un récepteur activateur présent sur les cellules NK et une sous-population de cellules T, pour inhiber ces cellules en situation inflammatoire chronique. Des données prometteuses ont été obtenues chez la souris dans le diabète de type I où le blocage de ce récepteur par un anticorps monoclonal prévient la maladie ou réduit les symptômes d'une maladie établie. Des données préliminaires obtenues *in vitro* à partir de cellules humaines, montrent également que ce récepteur est impliqué dans l'arthrite rhumatoïde. Les indications de ce produit seront donc vraisemblablement les maladies auto-immunes ou les situations inflammatoires chroniques.

Ce produit est également au stade M0 et la signature du nouvel accord avec Novo Nordisk A/S coïncide avec le début des études pré-cliniques pour choisir le candidat-médicament et effectuer les expériences d'efficacité chez l'animal. Le développement pré-clinique consiste essentiellement à produire un candidat anticorps injectable chez l'homme, qui peut être soit un anticorps de souris humanisé, soit un anticorps complètement humain (immunisation en cours). Nous disposons de modèles animaux appropriés afin de faire progresser le produit vers M1.

L'objectif initial du nouvel accord avec Novo Nordisk A/S est d'amener de nouveaux candidat-médicaments à M1 dans les trois premières années de la collaboration. IPH 23XX pourrait être l'un d'entre eux.

6.5.2.2.4 Autres produits NK

La Société et Novo Nordisk A/S disposent, dans le cadre de leur nouvel accord, d'un portefeuille de propriété intellectuelle mis en commun leur permettant de développer d'autres produits que ceux déjà identifiés, notamment des produits agonistes des récepteurs activateurs des cellules NK. A ce jour, il n'existe pas de plan précis de développement et nous ne pensons pas commencer un développement et passer M0 avec un nouveau produit avant 2007.

6.5.3 Immuno-modulation des récepteurs *Toll* (« TLR »)

6.5.3.1 Principe Scientifique

Le projet vise au développement de candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3 dans des indications de tumeurs solides, chez des patients sélectionnés à l'aide d'un test diagnostic permettant d'évaluer l'expression de TLR3. Il s'agit donc d'une approche originale d'immunothérapie individualisée. Ce projet s'appuie sur des études rétrospectives qui fournissent des éléments de preuve du concept, et bénéficie des données acquises lors d'essais cliniques menés entre 1970 et 1980 avec un agoniste de TLR3, avant que le récepteur n'ait été identifié.

Les récepteurs de la famille *Toll-like receptors* (TLR) jouent un rôle essentiel dans le déclenchement des réponses immunitaires, en particulier dans l'immunité anti-infectieuse. Il ainsi a été montré que l'engagement des TLR lors de l'infection par un pathogène induit une cascade d'événements relevant de l'immunité innée, depuis la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires jusqu'à la mobilisation de cellules effectrices cytotoxiques, dont les cellules NK. L'engagement des TLR intervient également dans la mise en place de la réponse adaptative et de la mémoire immunologique. On a pu à ce titre parler de « signaux de danger » pour décrire le rôle physiologique de cette famille de récepteurs. Dix récepteurs TLR sont aujourd'hui décrits. Tous reconnaissent des motifs structuraux conservés (« PAMP », « Pathogen-Associated Molecular Patterns »), fréquemment associés à des pathogènes bactériens. C'est ainsi que le TLR2 reconnaît les parois des bactéries Gram plus et que le TLR4 reconnaît les parois des bactéries Gram moins. Le TLR5 reconnaît une protéine bactérienne, la flagelline, et il a été montré que les TLR3, 7, 8 et 9 peuvent reconnaître différentes formes d'acide nucléique microbien, notamment viral (35 à 37). L'implication des TLR dans le contrôle de l'immunité innée a rapidement conduit à envisager des développements en immunothérapie anti-cancéreuse. Il a été également découvert que certains récepteurs de la famille TLR pouvaient également induire la mort cellulaire programmée (« apoptose »).

La première démonstration de l'efficacité clinique en cancérologie d'agonistes de récepteurs TLR a été apportée avec un médicament développé et commercialisé par 3M Pharmaceuticals, imiquimod (Aldara) qui cible le récepteur TLR7 (38). Aldara est une crème active localement (médicament dit « topique »), dont le mécanisme d'action implique notamment le recrutement au site tumoral de populations NK. Ce médicament a été initialement approuvé pour certaines

affections dermatologiques, puis pour le traitement d'un type de cancer de la peau, (carcinome épithelial basal) pour lequel ce produit s'est avéré efficace. Aldara fait aujourd'hui l'objet d'essais cliniques dans d'autres indications d'oncologie. Anadys Pharmaceuticals Inc., en partenariat avec Novartis, développe des agonistes de TLR7 disponibles par voie orale pour des indications de maladies infectieuses (hépatites virales B et C) (39).

D'autres approches donnant lieu à un développement en clinique en Phase II ou III visent le récepteur TLR9. Les ligands de TLR9 sont des oligonucléotides (aptamères). La société Coley Pharmaceuticals, Inc. développe une classe de ligands de TLR9, les oligonucléotides CPG (CPG-ODN) en tant qu'adjuvants vaccinaux, et dans des indications de cancérologie. Le produit le plus avancé CPG 7909 est actuellement en essais de Phase II dans le cancer du poumon et a fait l'objet d'un accord majeur avec Pfizer en 2005. D'autres composés identifiés par Coley Pharmaceuticals, Inc. sont développés dans des pathologies infectieuses (hépatite virale C chronique en particulier) et en tant qu'adjvant (40, 41), avec des partenaires pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, GSK, Chiron). Les autres acteurs du domaine sont les sociétés américaines Dynavax, Inc. (Phase III dans le traitement de certaines allergies, et dans l'hépatite virale B) et Idera Pharmaceuticals, Inc. Cette dernière a signé en 2005 un accord de partenariat avec Novartis pour l'asthme et l'allergie. Enfin, la société privée Oligovax (Paris) développe des ligands synthétiques de TLR9 dans le glioblastome. Ce produit est actuellement en Phase II.

Des produits ciblant le récepteur TLR3 ont également fait l'objet de développements en clinique. Il s'agit du poly(A:U) et de produits analogues, des aptamères particuliers constitués d'ARN double brin (ARNdb). Ces composés ARNdb ont été utilisés en clinique avant d'être identifiés comme des ligands du récepteur TLR3. Le développement le plus important en cancérologie a été effectué par la société Ipsen-Beaufour avec le poly(A:U) dans les années 1970-1980. Les résultats de six essais randomisés publiés (42-47) font apparaître pour quatre de ces études une certaine efficacité clinique de ces produits (42,43) ou une augmentation de la réponse pour certains sous groupes de patients (44,46). Ces données n'ont toutefois pas été estimées suffisantes pour justifier la poursuite d'un développement. Plus récemment, la société américaine HemisphéRx, Inc. a développé un autre ARNdb dans le syndrome de fatigue chronique et les infections par le VIH (Phase II). Cette société s'intéresse également aux infections par le virus de l'hépatite B et à la cancérologie. L'ensemble des données pré-cliniques et cliniques acquises avec les ARNdb, et particulièrement avec le poly(A:U) fournissent des éléments de validation pour des candidat-médicaments ciblant TLR3.

Jusqu'à présent, les approches ciblant des récepteurs TLR visaient à provoquer la mobilisation d'une réponse immunitaire cellulaire. Un autre mécanisme d'action pourrait intervenir dans l'activité anti-tumorale des ligands de TLR3. Des observations récentes ont en effet montré que le récepteur TLR3 pouvait être directement exprimé par certaines cellules cancéreuses, et que l'activation de TLR3 pouvait induire l'apoptose de ces cellules (48). Les ligands de TLR3 semblent donc pouvoir combiner deux effets : un effet de stimulation de la réponse immunitaire anti-tumorale, et un effet cytotoxique direct sur les cellules malignes. Ces deux mécanismes d'action s'additionnent de manière synergique : l'apoptose des cellules cancéreuses permet de présenter au système immunitaire un nouveau répertoire d'antigènes tumoraux, dans un contexte d'activation TLR favorable au montage d'une réponse immune de longue durée.

L'effet cytotoxique direct des ligands de TLR3 n'a été observé que pour certaines lignées tumorales exprimant fortement le récepteur TLR3. Cette observation a conduit à analyser de manière rétrospective l'expression de TLR3 chez un groupe de patientes atteintes de cancers du sein, traitées dans les années 80 avec le poly(A:U). Ces études ont fait apparaître un bénéfice thérapeutique incontestable en termes de survie à long terme chez les patientes traitées par le poly(A:U) qui exprimaient TLR3, en comparaison avec les groupes contrôles. Ces données fournissent une validation indirecte et rétrospective de l'efficacité du traitement par des médicaments anti-cancéreux ciblant le récepteur TLR3 chez des patients exprimant TLR3, qui constitue le fondement de notre programme.

Au-delà des indications de cancérologie, on peut envisager des développements pour des ligands de TLR3 dans le traitement de maladies virales chroniques, et en tant qu'adjuvants vaccinaux.

6.5.3.2 Résultats pré-cliniques

Nous disposons de données pré-cliniques qui confortent le rationnel pharmacologique et clinique du projet IPH 31XX :

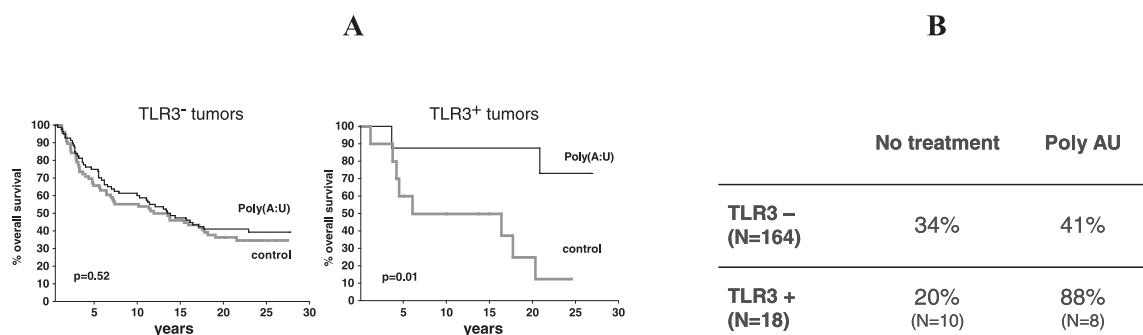
1) Les expériences réalisées démontrent que des agonistes TLR3 peuvent induire l'apoptose de lignées tumorales de cancer du sein exprimant le récepteur TLR3.

2) D'autre part des études rétrospectives sur des patientes traitées avec le poly(A:U) ont permis de mettre en évidence le bénéfice thérapeutique associé à ce traitement chez la sous-population de patientes sur-exprimant le récepteur.

Sur ce deuxième aspect, les chercheurs l'Institut Gustave Roussy, ont pu analyser l'expression de TLR3 sur des coupes de tumeurs provenant de 175 patientes atteintes de cancer du sein, qui ont été incluses dans un essai randomisé de Poly(A:U) vs. placebo. Le récepteur TLR3 a été retrouvé fortement exprimé chez 18 patientes (soit 10% de la population totale). Il a été observé, avec un recul moyen de 20 années après traitement que seules les patientes présentant une surexpression de TLR3 et traitées avec les poly(A:U) avaient un avantage de survie. Le traitement par poly(A:U) n'augmente pas la survie chez les patientes dont la tumeur n'exprime pas le TLR3, et les patientes dont la tumeur exprime le TLR3 mais non traitées par poly(A:U) n'ont pas d'avantage de survie (voir figure ci-dessous). Ni l'expression de TLR3, ni le recrutement dans le groupe traité par poly(A:U) ne semblent corrélés à l'un des marqueurs pronostiques biologique ou clinique couramment utilisés dans le cancer du sein.

Ces données préliminaires sont donc bien évocatrices d'un bénéfice thérapeutique pour le traitement par des ligands de TLR3 dans le cas de surexpression de ce récepteur. Nous menons actuellement de nouvelles études biologiques afin de confirmer ces résultats sur une population de patientes plus importante.

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de l'étude ci-dessus :



6.5.3.3 Programme de développement

La Société a engagé un programme de développement de candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3 pour le traitement de la sous-population de patients sélectionnée sur la base de la sur-expression de ce récepteur. Les molécules en développement appartiennent au groupe des ARNdb, à laquelle appartient le poly(A:U) qui a donné lieu à des administrations chez l'homme dans les années 1980.

L'objectif principal est d'amener un premier candidat-médicament en essais cliniques dans une indication de tumeur solide en 2008, afin de confirmer dans des essais cliniques contrôlés les données préliminaires d'efficacité issues d'études rétrospectives dans le cancer du sein.

L'objectif intermédiaire sera la caractérisation du candidat-médicament, et la validation de l'indication dans des modèles pré-cliniques appropriés, correspondant à la borne M1 du programme de recherche et de développement. Nous estimons que cette étape intermédiaire pourrait être atteinte au premier semestre 2007. L'hypothèse la plus probable est de cibler pour les premiers essais cliniques de preuve du concept le cancer du sein métastatique, mais d'autres indications seront évaluées au cours du programme de développement pré-clinique.

Il convient de souligner que les essais menés avec le poly(A:U) apportent des informations extrêmement utiles quant à l'utilisation de molécules analogues chez l'homme, en particulier pour ce qui concerne le profil toxicologique attendu. Les études pré-cliniques aussi bien que les essais cliniques réalisés avec le poly(A:U) n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière qui limiterait l'utilisation de ces composés. Ces informations, combinées aux données biologiques des études rétrospectives, pondèrent le risque associé au développement d'une nouvelle classe de médicaments ciblant TLR3. Pour autant, la caractérisation moléculaire du poly(A:U) n'est pas suffisante pour conclure sur les effets secondaires attendus de notre candidat-médicament. La Société devra documenter de manière approfondie les caractéristiques pharmacotoxicologiques du candidat-médicament sélectionné, en les comparant à une préparation de référence de poly(A:U).

Un autre aspect important du développement du candidat-médicament IPH 31XX est la mise au point du procédé de production du candidat-médicament. Compte tenu de la complexité chimique des ARNdb, la mise au point du procédé et son extrapolation à une échelle industrielle peut poser des problèmes spécifiques. La Société est en relation avec les principaux opérateurs industriels maîtrisant les technologies de production des ARNdb.

Notre programme de développement associe le développement d'un candidat-médicament et celui d'un test biologique pour l'identification des patients éligibles au traitement, dans une approche originale d'immuno-thérapie personnalisée. Le développement et la validation du test de diagnostic est l'une des composantes importantes du programme. La Société dispose de réactifs uniques (anticorps monoclonaux anti-TLR3) pour mener à bien ce projet, et s'appuiera dans les phases avancées du développement sur l'expertise de partenaires spécialisés de l'industrie du diagnostic.

6.5.3.4 Marché

L'indication ciblée en première intention par la Société est le cancer du sein. Ce cancer est parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez la femme. Aux Etats-Unis, en 2005, environ 211 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et environ 40 000 décès ont été enregistrés (source : American Cancer Society, 2005).

Les traitements les plus communément utilisés reposent sur l'utilisation de la chimiothérapie ou sur le blocage de récepteurs hormonaux. Cependant, en 1998, l'entreprise américaine Genentech a lancé la première thérapie ciblée dans le cancer du sein métastatique : trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal s'adressant au sous-groupe des cancers du sein

métastatiques exprimant l'antigène HER2/neu, représentant entre 25% et 30% des cas de cancer du sein (soit entre 50 000 et 60 000 patientes par an aux Etats-Unis). L'Herceptin a généré un chiffre d'affaires de 250 millions de dollars U.S. au dernier trimestre 2005 (source : Genentech, 2006).

Le produit IPH 31XX développé par la Société s'adresse à un-sous groupe de 5 à 10% des patientes, représentant entre 10 000 et 20 000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis. D'autres tumeurs solides expriment TLR3, et pourraient faire l'objet de développement. La Société entend faire les démarches nécessaires pour que ce produit puisse faire l'objet d'une désignation de médicament orphelin.

6.5.4 Autres projets de la Société

6.5.4.1 Anticorps cytotoxique IPH 41XX

L'équipe d'Armand Bensoussan à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil a découvert qu'un certain récepteur normalement présent sur une sous-population de cellules NK était très spécifiquement exprimé par les cellules tumorales d'une forme rare de lymphome cutané, le syndrome de Sezary, une pathologie tumorale orpheline pour laquelle il n'existe pas de thérapeutique efficace. Cette observation a ouvert la voie au développement d'un anticorps cytotoxique dirigé contre ce récepteur. Au travers de notre accord avec l'Université de Gènes, nous avons eu accès à un anticorps monoclonal pouvant être utilisé afin de générer un candidat-médicament. Nous avons acquis auprès des différents laboratoires et institutions concernés l'ensemble des droits sur les éléments de propriété industrielle correspondants. Un candidat-médicament est en cours d'évaluation dans un modèle animal que nous avons mis au point. Ce candidat-médicament pourrait atteindre la borne M1 en 2007.

6.5.4.2 Polymorphisme génétique du récepteur CD16

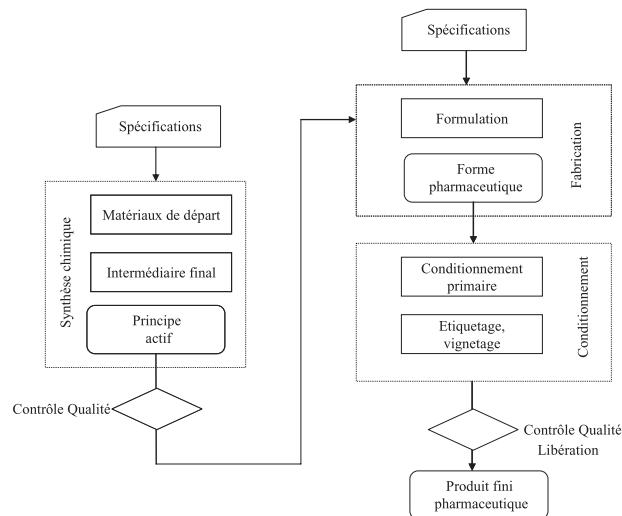
Compte tenu de l'implication des lymphocytes non-conventionnels dans le mécanisme d'action des anticorps cytotoxiques, nous nous sommes intéressés aux marqueurs génétiques de l'efficacité de ces traitements. Un tel marqueur a été mis en évidence par l'équipe d'Hervé Watier à l'Université de Tours, qui a décrit la relation entre le polymorphisme génétique du récepteur pour les anticorps des cellules NK, la molécule CD16 et l'efficacité des traitements par anticorps cytotoxiques : ce traitement est moins efficace chez certains patients. Un test pharmacogénomique peut être dérivé de cette découverte pour permettre la sélection des patients répondant au traitement ou l'adaptation des posologies d'anticorps. Nous avons acquis les droits exclusifs sur la propriété intellectuelle concernée qui nous permettront d'utiliser ce marqueur pour notre propre usage de recherche, et de développer en collaboration avec des tiers un test pharmacogénomique pour cette application.

6.5.4.3 Autres projets

A côté des deux projets précédemment décrits, la Société a acquis des droits de propriété intellectuelle auprès d'institutions académiques, et mène, directement ou au travers d'accords recherche collaborative, des programmes de recherche exploratoire qui pourront en cas de succès alimenter notre portefeuille en nouveaux récepteurs cibles et en nouveaux candidat-médicaments dans le domaine de l'immunothérapie du cancer. Nous travaillons également à renforcer nos capacités technologiques dans le domaine de l'ingénierie moléculaire des anticorps monoclonaux. Ces programmes de recherche, à un stade exploratoire, ne mobilisent qu'une faible fraction des ressources de la Société.

6.5.5 Fabrication des produits de la Société

Le schéma simplifié ci-dessous présente la fabrication d'un candidat-médicament :



6.5.6 Commercialisation des produits de la Société

Nous entendons générer des revenus par la cession de licences et par la commercialisation directe des produits développés. La distinction se fera au cas par cas en fonction des besoins inhérents aux différents produits et de notre capacité financière. La commercialisation finale en cancérologie se fait en établissement hospitalier.

6.5.7 Système qualité

Depuis notre création, nous accordons une place primordiale à la gestion de la qualité et nous avons structuré notre organisation et notre fonctionnement de manière à nous conformer aux meilleurs standards de système qualité de l'industrie.

Notre système qualité vise principalement à garantir la qualité des opérations pharmaceutiques, la sécurité des patients traités avec nos candidat-médicaments et l'efficacité de ces candidat-médicaments. En outre, le système qualité doit nous permettre de maîtriser les coûts et le déroulement des opérations de recherche et développement que celles-ci soient effectuées en interne ou par des sous-traitants. Les objectifs et la méthodologie sont synthétisés dans la charte qualité de la Société, qui peut être consultée sur notre site web (www.innate-pharma.com).

Sur cette base, nos activités recherche et développement ont été certifiées en juillet 2005 par l'AFAQ conforme au référentiel ISO 9001:2000.

La gestion de la qualité emploie actuellement deux salariés à plein temps (sur un total de 54 au 31 décembre 2005) avec en particulier responsabilités suivantes :

- pilotage et amélioration du système qualité, certification ;
- formation du personnel à la maîtrise de la qualité ;
- audits internes et audit des fournisseurs et sous-traitants ;
- gestion du système d'information et de la documentation.

6.5.8 Accords sur les actifs

6.5.8.1 Les accords avec Novo Nordisk A/S

En novembre 2003, nous avons signé un premier accord avec la société danoise Novo Nordisk A/S en vertu duquel nous avons cédé à cette dernière les droits exclusifs de développement, production et commercialisation du candidat-médicament IPH 2101 (NN 1975), un antagoniste d'une certaine population de récepteurs NK.

Cet accord comportait deux phases, la première, dite phase de collaboration, jusqu'à l'atteinte de la borne M1 de développement, pendant laquelle les deux parties ont collaboré à la recherche et au développement du candidat-médicament IPH 2101 (NN 1975) et la deuxième, dite phase de licence, qui a commencé après le passage de la borne M1 en juin 2005 et qui correspond à une licence exclusive des droits de propriété intellectuelle attachés au candidat-médicament et qui durera jusqu'à l'expiration pour Novo Nordisk A/S de l'obligation de nous verser des royalties sur ventes.

En contrepartie des droits échangés et du travail collaboratif fourni, nous avons reçu et recevrons différents paiements d'étapes (par exemple, pour le passage en M1) ainsi que des royalties sur ventes en cas de mise sur le marché de IPH 2101 (NN 1975). Le prochain paiement d'étape est attendu lors du premier dépôt de demande d'essais cliniques du candidat-médicament, fin 2006 (voir paragraphe 6.5.2.2.1 du présent document de base).

Le 28 mars 2006, nous avons signé un second accord avec Novo Nordisk A/S. Cet accord comporte des droits et obligations similaires au premier accord et présente les caractéristiques principales suivantes :

- Il annule et remplace l'accord de novembre 2003 portant sur IPH 2101 (NN 1975) ;
- Il élargit la collaboration entre les deux parties et les droits exclusifs de développement, production et commercialisation cédés par Innate Pharma à l'ensemble des cibles NK identifiées et à identifier par les parties et porte sur un nombre illimité de candidat-médicaments.

Ce nouvel accord comporte également une phase de collaboration et une phase de licence. La phase de collaboration a été fixée à trois ans, avec une prolongation annuelle possible à l'initiative de Novo Nordisk A/S jusqu'à un maximum de deux années supplémentaires (soit jusqu'en 2009, voire 2011). Durant cette phase, les deux parties collaboreront sur des programmes de travail communs et contribueront à l'équivalent d'au minimum de 20 « employés à temps plein » annuellement durant la période de collaboration. Comme pour l'accord précédent, la phase de collaboration durera, candidat-médicament par candidat-médicament, jusqu'au passage de la borne M1. La phase de licence commencera, candidat-médicament par candidat-médicament, après le passage de cette borne et durera, produit par produit et pays par pays, pendant au plus la durée de vie des brevets et en tout état de cause au moins 10 ans après la première commercialisation des produits (produit par produit) dans chaque pays.

Même si le nombre de candidat-médicaments est potentiellement illimité, nous estimons que les objectifs de la collaboration seront d'avoir deux nouveaux candidat-médicaments passant la borne M1 (en dehors de IPH 2101 (NN 1975), qui a déjà atteint la borne M1 en juin 2005) plus trois nouveaux candidat-médicaments passant la borne M0 (en dehors de IPH 2101 (NN 1975) et des deux autres candidat-médicaments pouvant atteindre M1) durant la phase de collaboration (soit entre trois et cinq ans).

En contrepartie des droits échangés et du travail collaboratif fourni, nous avons reçu et recevrons les rémunérations suivantes :

- un paiement forfaitaire à la signature, reçu en avril 2006,
- du financement de recherche et développement, avec un minimum correspondant au financement de 20 personnes à temps plein par an pendant trois ans (et jusqu'à cinq ans si l'accord était prolongé pour deux années supplémentaires) dont le paiement pour la première année a été déjà reçu,
- différents paiements d'étapes pour la phase de collaboration (par exemple, pour le passage en M1 de chacun des candidat-médicaments),
- différents paiements d'étapes pour la phase de licence (par exemple à la première demande d'autorisation de procéder à des essais cliniques),
- des royalties en cas de mise sur le marché de chacun des produits.

Nous estimons que les différents paiements attendus en vertu du paiement à la signature, du financement de recherche et développement et des différents paiements d'étapes pour la phase de collaboration de ce nouvel accord s'élèveront à environ 25 millions d'euros sur les trois premières années de la collaboration (2006 à 2009), dont 10 millions d'euros ont déjà été versés en 2006.

Après chaque passage de borne M1, nous serons éligibles au titre de la phase de licence à des paiements d'étapes réglementaires et de développement dont le montant pourrait s'élever à 25 millions d'euros par candidat-médicament, toutes indications confondues.

Après la première commercialisation de chacun des produits, nous serons éligibles au paiement de royalties sur ventes. Les principales caractéristiques de ces royalties seront les suivantes :

- leur taux sera basé sur une échelle montante en fonction des ventes cumulées géographiquement atteintes par les produits ; plus les ventes mondiales cumulées sont élevées, plus le taux des royalties à verser à la Société sera élevé,
- elles seront payées sur les ventes nettes des produits sur l'ensemble des territoires dans lesquels s'opéreront les activités commerciales de Novo Nordisk A/S sur ces produits,
- elles ne seront en principe pas affectées par les paiements que Novo Nordisk A/S aurait à faire en vertu des technologies ou autres savoir-faire nécessaires au développement et à l'optimisation commerciale desdits produits,
- elles seront dues pour les dix premières années de commercialisation des produits ou pour la durée de validité des revendications des brevets protégeant lesdits produits si cette durée expire au-delà.

Dans certains cas, la Société aura à verser une partie des royalties à des tiers auprès desquels elle aurait au préalable acquis tout ou partie de la propriété intellectuelle (brevets, technologie ou savoir-faire) faisant l'objet de l'accord avec Novo Nordisk A/S.

Par ailleurs, dans le cadre de cet accord élargi, nous conservons :

- des droits de développement sur certains produits dans certaines indications de niche, qui restent à identifier. Ces droits sont néanmoins subordonnés à une décision favorable préalable de Novo Nordisk A/S.
- des droits, qu'il reste à définir, dans le développement des produits de thérapie cellulaire basés sur les candidat-médicaments.

A la fin de la phase de collaboration, la Société recevra tout ou partie des droits des candidats-médicaments n'ayant pas atteint la borne M0, charge à elle de mener à bien leur développement.

L'accord prévoit, en dehors des cas de résiliation pour défaut d'exécution de leurs obligations par les parties, que Novo Nordisk A/S peut à tout moment, pendant la phase de collaboration, avec six mois de préavis, mettre fin à l'accord. Dans ce cas, et sous réserve des droits déjà concédés à Novo Nordisk A/S, la Société pourra conduire indépendamment de Novo Nordisk A/S toutes les activités de son choix dans le domaine de l'accord. En outre, les parties conserveront leurs droits acquis au titre de l'accord ; en particulier, Novo Nordisk A/S devra verser à la Société :

- les montants liés au financement des 20 personnes à temps plein prévu par l'accord, pour l'année en cours,
- les paiements d'étape dus pour les produits ayant déjà atteint la borne M1 ou atteignant cette borne dans les 180 jours,
- les paiements d'étape dus pour les produits qui sont passés en phase de licence, et
- les royalties dues pour les produits déjà commercialisés par Novo Nordisk A/S.

Par ailleurs, Novo Nordisk A/S peut mettre fin à tout moment à l'accord en cas de « changement de contrôle » de la Société, le terme « changement de contrôle » étant défini comme :

- une fusion ou opération similaire au terme de laquelle les anciens actionnaires viennent à détenir moins de la moitié du capital,
- la cession ou le transfert de tous, ou substantiellement tous les actifs de la Société,
- l'acquisition de plus de 50% du capital et des droits de vote de la Société par une personne ou plusieurs personnes agissant de concert.

Dans ce cas, et sous réserve des droits déjà concédés à Novo Nordisk A/S, la Société pourra conduire indépendamment de Novo Nordisk A/S toutes les activités de son choix dans le domaine de l'accord. En outre, les parties conserveront leurs droits acquis au titre de l'accord ; en particulier, Novo Nordisk A/S devra verser à la Société ;

- les montants liés au financement des 20 personnes à temps plein prévu par l'accord, *pro rata temporis* pour l'année en cours,
- les paiements d'étape dus pour les produits ayant déjà atteint la borne M0, la borne M1 et les bornes intermédiaires entre la borne M0 et la borne M1 ou atteignant ces bornes dans les 180 jours,
- les paiements d'étape dus pour les produits qui sont passés en phase de licence, et
- les royalties dues pour les produits déjà commercialisés par Novo Nordisk A/S.

Nous estimons avoir reçu des garanties contractuelles satisfaisantes au regard du développement effectif des produits par Novo Nordisk A/S, et que, le cas échéant, nous serions en mesure de reprendre le développement d'un ou de plusieurs produits ayant passé la borne M1 si ceux-ci n'étaient pas ou plus développés par Novo Nordisk A/S.

Dans le cadre de cet accord, Novo Nordisk A/S a par ailleurs investi 10 millions d'euros en nouvelles actions Innate Pharma dans le cadre d'une augmentation de capital réservée qui a eu lieu le 29 mars 2006 (voir évolution et structure du capital).

6.5.8.2 Les accords concernant notre plate-forme TLR

En septembre 2005, nous avons démarré une nouvelle plate-forme de développement de produits dans le domaine des récepteurs *Toll* (« *Toll-like Receptors* » ou « *TLR* »). Le démarrage de cette plate-forme a été constitué par les éléments suivants :

- un accord co-exclusif portant sur des éléments de propriété intellectuelle appartenant au groupe américain Schering-Plough,
- un accord exclusif portant sur des éléments de propriété intellectuelle appartenant à l’Institut Gustave Roussy, l’un des principaux centres de traitement du cancer en France,
- le recrutement de salariés, anciennement salarié du groupe américain Schering-Plough, ayant une expertise et un savoir-faire dans le domaine des TLR,
- l’installation d’un laboratoire, dans le cadre d’un établissement secondaire, dans des locaux ayant appartenu au groupe Schering-Plough à Dardilly (France, 69).

Les accords portant sur la propriété intellectuelle de Schering-Plough et de l’Institut Gustave Roussy sont des accords classiques de licence portant sur des applications de brevets dans le domaine des TLR. Ces accords vont donner lieu aux paiements suivants :

- des paiements forfaitaires à la signature,
- des paiements d’étapes aux étapes clés du développement des candidat-médicaments jusqu’à leur mise sur le marché,
- des royalties sur ventes nettes une fois les produits commercialisés.

Par ailleurs, l’accord co-exclusif avec Schering-Plough prévoit les droits réciproques suivants en cas de volonté des parties de donner en sous-licence les candidat-médicaments respectifs issus de la recherche et du développement dans le domaine de l’accord :

- droit de première négociation pour la Société en cas de volonté de Schering-Plough de donner en licence en Europe ses candidat-médicaments dans le domaine avant leur entrée en phase pivot de développement clinique,
- droit de première négociation pour Schering-Plough en cas de volonté de la Société de donner en licence en dehors d’Europe ses candidat-médicaments dans le domaine avant leur entrée en phase pivot de développement clinique.

6.5.8.3 Les autres accords sur les actifs

Compte tenu de la nature même de son activité, la signature d’accord portant sur l’acquisition ou la cession de droits sur des éléments de propriété intellectuelle est dans le cours normal des affaires de la Société. Ces accords sont essentiellement de deux natures :

- Des accords exclusifs de collaboration et d’option, ou accords de recherche collaborative. Ces accords comprennent une partie de collaboration sur un programme de travail spécifique ou dans un domaine spécifique, dont la durée est limitée dans le temps, et une partie d’option exclusive sur licence. La durée des licences exclusives liées à l’option varie en fonction des conditions contractuelles mais généralement s’étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente. Nous versons en contrepartie de ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d’accès à la technologie, des paiements d’étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l’objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur ventes.

- Des accords exclusifs d'options, de licences ou de cession de droits par lesquels nous acquerrons des droits sur des éléments de propriété intellectuelle existants. Les options sont généralement limitées dans le temps, limite correspondant à une période pendant laquelle nous évaluons l'opportunité de prendre en licence les droits de propriété intellectuelle concernés, et en contrepartie de quoi nous versons généralement une indemnité d'option et nous prenons en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents sur les droits sujets de l'option. Les accords de licence exclusive, dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente, et en contrepartie de quoi nous versons notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur ventes.

Accords de recherche collaborative

Ces accords sont des accords très structurants pour la Société car ils lui permettent d'acquérir les droits de propriété intellectuelle sur la recherche amont, c'est-à-dire avant le champ d'activité de la Société (voir paragraphe 6.3.4.1 du présent document de base).

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Université de Gènes : nous étions liés jusqu'en mars 2006 avec l'Université de Gènes, Italie, par un contrat initialement signé en novembre 1999, renouvelé en janvier 2003, et portant sur les découvertes du laboratoire d'Alessandro Moretta, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques. Compte tenu du changement législatif intervenu en Italie en 2005 sur la propriété des droits de propriété intellectuelle émanant des laboratoires académiques italiens, nous avons remplacé ce contrat historique par deux contrats : le premier contrat nous lie avec l'Université de Gènes et porte sur les inventions antérieures à 2006 et le deuxième nous lie directement à Alessandro Moretta et son groupe de chercheurs et porte sur les inventions à partir de 2006. Le premier contrat fixe les termes et conditions de la licence de certains éléments de propriété intellectuelle antérieurs à 2006, dont certains éléments de propriété intellectuelle utilisés pour les candidat-médicaments IPH 2101 (NN 1975) et IPH 22XX. Le deuxième contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant dans le domaine. Les termes et conditions des futures autres licences ne sont eux pas fixés et resteront à négocier au cas par cas.
- Université de Pérouse : nous avons signé en janvier 2006 une modification du contrat nous liant avec l'Université de Pérouse, Italie, signé en janvier 2003 et portant sur les travaux d'Andrea Velardi sur l'utilisation des cellules NK en transplantation ainsi que pour le traitement des cancers. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant dans le domaine. Les termes et conditions des futures autres licences ne sont eux pas fixés et resteront à négocier au cas par cas.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (« Inserm ») : nous avons un certain nombre d'accords de recherche collaborative en cours avec l'Inserm, établissement public, scientifique et technique français.
 - Nous avons signé un accord daté de mars 2006, modifiant un accord datant de janvier 2004, au sujet de certaines recherches au sein du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML ») du groupe d'Eric Vivier, l'un des fondateurs scientifiques de la

Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006. En vertu de ce contrat, et en contrepartie du versement d'une somme forfaitaire annuelle, la Société est propriétaire des inventions du groupe d'Eric Vivier issus directement du programme de travail.

- Nous avons en cours de signature une modification et prolongation du contrat nous liant avec l'Inserm et l'Institut Curie, signé en septembre 2004 et portant sur les travaux de Olivier Lantz sur l'identification d'une nouvelle population de cellules NKT. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, sur une durée de deux ans à partir de septembre 2005, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant issus du programme de travail. Les termes et conditions de la future licence ne sont eux pas fixés et resteront à négocier.
- Nous avons signé un accord daté d'octobre 2003 avec l'Université de Rouen au sujet de certaines recherches au sein du groupe de Gérard Coquerel dans le domaine de la synthèse et de la préparation de composés pharmaceutiques. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, sur une durée de trois ans. En vertu de ce contrat, et en contrepartie du versement des sommes forfaitaires, la Société est propriétaire des inventions issues du programme de travail.
- Institut Gustave Roussy : nous avons signé en décembre 2004 un accord cadre avec l'Institut Gustave Roussy fixant les principes généraux d'une collaboration, pendant une période de trois ans, dans le domaine de la recherche et du développement de nouvelles molécules et d'approches thérapeutiques innovantes. En vertu de ce contrat cadre, chaque projet spécifique de recherche collaborative dans le domaine fait l'objet d'une convention particulière précisant les modalités de leur mise en œuvre. A ce jour, trois conventions spécifiques ont été signées, dont l'une porte sur le contrat de licence TLR telle que décrite au paragraphe 6.5.8.2 du présent document de base.

Accords d'option, de licence ou de cession de droits

Ces accords, plus fréquents en nombre que les accords de collaboration, sont noués avec des institutions, laboratoires académiques ou sociétés, liées ou non par ailleurs avec la Société par des accords de recherche collaborative.

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1101. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en avril 2000. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 1101 ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 1101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur le composé dont est issu IPH 41XX. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en septembre 2002. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 41XX, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 12XX. Cet accord de licence a été signé avec la société allemande Bioagency AG en janvier 2004. En plus de paiements

forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 12XX ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 12XX, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à Bioagency AG par la Société d'une quote-part des sommes lui étant versées en vertu des ventes réalisées par ses sous-licenciés.

- Licence sur le marqueur pharmacogénomique de la réponse aux anticorps cytotoxiques identifiés comme le CD16 au paragraphe 6.5.4.2 du présent document de base. Cet accord de licence a été signé avec le Centre Hospitalier Universitaire (« CHU ») de Tours en février 2003. En plus d'un paiement forfaitaire à la signature de l'accord de licence, la Société s'est engagée à verser une somme forfaitaire annuelle au co-contractant ainsi que des royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement au CHU par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur le marqueur pharmacogénomique de la réponse aux anticorps cytotoxiques identifiés comme le CD16 au paragraphe 6.5.4.2 du présent document de base. Cet accord de licence a été signé en juin 2005 avec « The Hospital of Special Surgery » (« HSS »), hôpital situé à New York, Etats-Unis. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du projet de création d'un outil spécifique de diagnostic, la Société s'est engagée à verser une somme forfaitaire annuelle au co-contractant ainsi que des royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à HSS par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.

6.5.9 Autres accords

Pour de plus amples détails concernant les autres accords, voir note 21 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS figurant au paragraphe 20.3 du présent document de base.

Par ailleurs, en avril 2006, la Société a signé un contrat avec ICON, une « *Contract Research Organisation* » ou « CRO », pour le *monitoring* de son premier essai de Phase II de IPH 1101 pour sa partie internationale (Russie et Ukraine).

6.6 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

6.6.1 Introduction

Les travaux de recherche et de développement, les tests pré-cliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de nos 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. L'Agence Européenne des Médicaments (« EMEA »), la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (« FDA »), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS ») 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 de 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 engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain est soumis pour l'essentiel à des procédures identiques et doit respecter le même type de réglementation dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut 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.

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

6.6.2 Réglementation des essais cliniques

Chez l'homme, les essais cliniques sont habituellement conduits en trois phases généralement séquentielles mais qui peuvent se chevaucher et qui sont décrits au paragraphe 6.3.2 du présent document de base. 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.

L'autorisation des essais cliniques

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales. Cette réglementation remplace le régime déclaratif issu de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 selon lequel un protocole de recherche biomédicale était présenté pour avis consultatif à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale et faisait l'objet d'une déclaration du promoteur de ce protocole auprès de l'AFSSAPS avant le début des essais cliniques. L'article L. 1121-4 du Code de la santé publique, dans sa rédaction issue de la loi du 9 août 2004, institue désormais un régime d'autorisation préalable délivrée par l'AFSSAPS, après avis favorable de l'un des Comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur exerce son activité. Au titre de l'article L. 1123-7 du même code, le Comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. L'AFSSAPS peut informer le promoteur qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'AFSSAPS, cette procédure ne pouvant toutefois être appliquée qu'une seule fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée. Aux termes du décret du 26 avril 2006, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, au titre de l'article L. 1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'AFSSAPS estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux

conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions du Code de la santé publique, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, et suspendre ou interdire cette recherche. Ce nouveau régime d'autorisation préalable n'entrera en vigueur qu'à compter de la publication du décret d'application de loi du 9 août 2004 prévu pour ces dispositions. Dans l'attente de cette publication, c'est le régime antérieur (avis consultatif et déclaration à l'AFSSAPS) qui continue à s'appliquer.

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.

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

La conduite des essais cliniques

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

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

6.6.3 Réglementation des autorisations de mise sur le marché

Le résultat des développements pré-cliniques et des essais cliniques doit être soumis en Europe à l'EMEA et aux Etats-Unis à la FDA. Ces résultats, accompagnés d'informations détaillées sur

les tests et le processus de fabrication du produit constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années.

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

Revue accélérée et qualification « *Fast track* »

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

Le *Modernization Act* dispose que la FDA doit répondre à une demande de qualification *Fast track* dans les 60 jours suivant la réception de la demande. Pour prendre sa décision, la FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique, cette procédure étant appelée « revue accélérée ». Un résultat de substitution est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. La FDA peut soumettre un produit qui bénéficie d'une revue accélérée (i) à la réalisation d'études cliniques postérieures à l'autorisation afin de valider un résultat de substitution ou confirmer les effets sur l'objectif clinique et (ii) à la revue préalable de tous les supports promotionnels. Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont effectuées avec diligence. A titre de garantie supplémentaire, la distribution des produits de *Fast track* peut être limitée à des institutions sachant les utiliser sans risque et à des médecins spécialisés. La FDA peut également exiger que des procédures médicales spécifiques, comme des analyses de sang, soient effectuées si elles sont jugées essentielles pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit.

Médicaments orphelins

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins.

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (*Orphan Drug Act*) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies

rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et 7 ans d'exclusivité en cas d'autorisation de mise sur le marché.

En Europe, une législation équivalente a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n° 847/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le Règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMEA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive de dix ans, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages.

6.6.4 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, à la manipulation, 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 des consignes de sécurité visant à limiter les risques d'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants.

6.7 FACTEURS DE DEPENDANCE

Voir paragraphe 6.5.8 et chapitre 11 du présent document de base.

6.8 POSITION CONCURRENTIELLE

Le secteur des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique, notamment dans le domaine du cancer, se caractérise par une évolution très rapide et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques, institutions académiques et autres centres de recherche, sont activement impliqués dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de produits d'immunothérapie, et d'autres techniques et produits novateurs pour le traitement du cancer. Selon l'association américaine de l'industrie pharmaceutique (PhRMA), environ 400 candidat-médicaments étaient en développement en 2005 dans des indications en oncologie.

Si nous obtenons l'AMM de nos produits, ils seront probablement en concurrence dans certaines indications, avec d'autres produits d'immunothérapie, ou avec d'autres produits de thérapies ciblées. Parmi ces thérapies innovantes en cours de développement ou récemment introduites sur le marché, on trouve en particulier les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs d'angiogénèse (anti-VEGF), et les inhibiteurs d'EGF (*Epidermal Growth Factor*). Il est toutefois probable que les traitements administrés aux patients intègreront plusieurs de ces modalités thérapeutiques.

A notre connaissance, il n'existe pas de société en dehors de la nôtre développant en clinique un agoniste spécifique des cellules T $\gamma\delta$. Dans le domaine des cellules NK, Novo Nordisk A/S, notre partenaire et la société israélienne NatSpears sont, à notre connaissance, les seuls acteurs

actifs. Le domaine des TLR est en revanche un domaine concurrentiel (voir paragraphe 6.5.3 du présent document de base), avec des acteurs comme 3M Pharmaceuticals, Coley Pharmaceuticals, Dynavax, Anadys Pharmaceuticals, ou Idera Pharmaceuticals. Certains de ces acteurs ont par ailleurs récemment noué des accords de collaboration et de licence importants avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, comme avec Pfizer ou avec Novartis. A notre connaissance, aucun de ces acteurs ne dispose d'un programme en clinique dans le domaine du TLR3, qui est le domaine spécifique exploré par la Société.

De nombreuses sociétés qui développent des thérapies anti-cancer disposent de moyens financiers, industriels, commerciaux et technologiques beaucoup plus importants que les nôtres. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une expérience plus importante des essais cliniques et des procédures réglementaires. De plus, ils ont des ressources qui leur permettent d'obtenir les autorisations réglementaires et de commercialiser leurs nouveaux traitements anti-cancer beaucoup plus rapidement que nous.

La concurrence entre les acteurs de développement de thérapies anti-cancer est également forte en termes d'acquisition de nouveaux produits et technologies dont les prix sont ainsi poussés à la hausse. Nous sommes ainsi en concurrence avec de nombreuses sociétés pour acquérir les droits d'utilisation de certains produits qui sont prometteurs pour le développement de nos produits d'immunothérapie. Cette concurrence avec les autres laboratoires pharmaceutiques et institutions académiques s'étend également au recrutement d'un personnel scientifique, technique et administratif qualifié.

En raison de l'élucidation progressive des mécanismes biologiques du cancer et de l'arrivée de nouvelles sociétés spécialisées dans son traitement par des thérapies innovantes nous pensons que la concurrence dans ce secteur deviendra de plus en plus vive.

CHAPITRE 7.

ORGANIGRAMME

Non applicable.

CHAPITRE 8.

PROPRIETES IMMOBILIERES

Notre siège social est situé à Marseille, où nous menons des activités de recherche et développement. Au 31 décembre 2005, nous employions 50 personnes sur ce site. Le site est installé dans des locaux loués, d'une surface d'environ 800 m². Nous avons conclu en février 2001 un bail commercial, d'une durée de 9 ans renouvelable avec le propriétaire, la Chambre de commerce de Marseille. Les loyers au titre de ce bail se sont élevés à 87 milliers d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2005 (voir note 21 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS et paragraphe 9.2.1.3 du présent document de base).

Nous menons également des activités de recherche et développement à Lyon et à Nantes. A Lyon, la Société loue environ 325 m² de bureaux et de laboratoire. Au 31 décembre 2005, nous employions 8 personnes à temps complet sur ce site. Nous avons conclu le 1^{er} septembre 2005 un bail commercial, d'une durée de 9 ans renouvelable avec le propriétaire, la société Bio-optisis. (voir note 21 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS et paragraphe 9.2.1.3 du présent document de base). A Nantes, nous louons également au centre hospitalier universitaire, un local d'environ 50 m², nous permettant d'accueillir du personnel détaché. Au 31 décembre 2005, nous employions 2 personnes sur ce site.

Nous prévoyions pour l'hiver 2007, de regrouper toutes nos activités dans de nouveaux locaux appartenant à la communauté urbaine de Marseille-Provence-Métropole, d'une superficie de 2 400 m², situés en périphérie immédiate du campus de Marseille-Luminy.

CHAPITRE 9.

EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE

9.1 PRESENTATION GENERALE

La Société est une société de biopharmaceutique dont l'activité vise essentiellement au développement de produits de thérapie anti-tumorale à base immunologique. La Société dispose d'une plate-forme technologique combinant l'immunologie et la chimie des substances naturelles. Son champ de recherche en immunologie est l'immunité innée, et essentiellement les lymphocytes non-conventionnels (tels que les cellules T $\gamma\delta$, les cellules NK et NK.T) et les récepteurs *Toll* (TLR).

Au 31 décembre 2005, la Société avait sept produits en développement, aucun d'entre eux n'étant encore commercialisé.

A court terme, les clients potentiels de la Société sont les acteurs de l'industrie pharmaceutique, par le biais de cession de licences. En 2003, un premier accord de licence portant sur un produit a été signé avec le laboratoire danois Novo Nordisk A/S, qui est devenu actionnaire minoritaire de la Société en 2004. Cette relation a été renforcée par la signature d'un deuxième accord avec Novo Nordisk A/S en mars 2006 (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base).

A plus long terme, la Société entend délivrer ses produits aux patients, au travers des centres hospitaliers anti-cancéreux.

Les Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de base. La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés.

La Société a établi pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005, des Comptes selon les Normes IFRS. Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 28 avril 2006. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société.

L'analyse présentée ci-dessous est effectuée sur la base des Comptes selon les Normes IFRS et doit être lue en parallèle avec ces comptes qui figurent au paragraphe 20.3 du présent document de base.

9.1.1 Etats financiers pro forma

Néant.

9.1.2 Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats

Notre activité et nos résultats sont principalement impactés par les fluctuations des revenus des accords de collaboration et de licence, qui représentent aujourd'hui la majorité de nos produits d'exploitation, et par l'évolution de nos dépenses de recherche et développement. Par ailleurs, nous distribuons régulièrement des instruments de participation au capital de la Société à nos salariés et nos résultats sont affectés par la charge afférente, comptabilisée dans les Comptes selon les Normes IFRS.

Les différentes étapes de recherche et de développement de nos produits (M0, M1, M2, etc.) sont expliquées au paragraphe 6.3.3 du présent document de base.

9.2 COMPARAISON DES TROIS DERNIERS EXERCICES

9.2.1 Formation du résultat opérationnel

9.2.1.1 Produits d'exploitation

A ce jour, nos produits d'exploitation proviennent essentiellement des accords de collaboration et de licence ainsi que des financements publics des dépenses de recherche. Nos produits d'exploitation se sont élevés respectivement à 1,3 million d'euros, 3,1 millions d'euros et 2,4 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005, selon la répartition suivante :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Revenus des accords de collaboration et de licence	240	2 110	1 300
Financements publics de dépenses de recherche	1 061	943	1 144
Produits d'exploitation	1 301	3 053	2 444

La part des financements publics de dépenses de recherche, essentiellement composés du crédit d'impôt recherche, est restée relativement stable. La part des accords de collaboration et de licence a connu une évolution plus contrastée. La nature contrastée de cette évolution s'explique par la structure même des paiements reçus en raison des termes et conditions du premier accord avec Novo Nordisk A/S, signé en novembre 2003 et portant sur IPH 2101.

Nous n'anticipons pas de produits d'exploitation d'autre nature avant la première commercialisation de nos produits, qui pourrait intervenir vers 2011 ou 2012.

Revenus des accords de collaboration et de licence

Nos revenus d'accords de collaboration et de licence sur les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 sont issus du premier accord de collaboration et de licence portant sur le produit IPH 2101 et d'un contrat d'option, signés en novembre 2003 avec Novo Nordisk A/S (voir note 2.1) en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour une explication des principes de reconnaissance des revenus provenant des accords de collaboration et de licence). Les variations sur les exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'expliquent par la structure des paiements en vertu de ces accords et par le fait que le travail collaboratif conduisant à la borne M1 a été réalisé entre novembre 2003 et juin 2005.

Financements publics de dépenses de recherche

Le tableau suivant détaille ce poste pour les exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Subventions françaises et étrangères	113	46	198
Crédit d'impôt recherche	948	897	946
Total des financements publics de dépenses de recherche	1 061	943	1 144

En 2003 et 2004, les subventions françaises et étrangères concernaient essentiellement des subventions pour des recrutements reçues de l'ANVAR ainsi que du Conseil Régional Provence-Alpes Côte d'Azur. En 2005, les subventions françaises et étrangères concernaient essentiellement des financements européens de programmes de recherche et développement auxquels notre Société s'est associée. Il s'agit des subventions impactant notre compte de résultats, par opposition aux avances remboursables n'impactant que notre bilan et comptabilisées en dettes (voir note 2h en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour une explication des principes de comptabilisation des aides publiques et note 12 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour le détail de ces subventions).

Le crédit d'impôt recherche est remboursé par l'Etat au cours du quatrième exercice suivant celui au titre duquel il a été déterminé, en l'absence d'imputation sur un montant d'impôt sur les sociétés exigible. Le crédit d'impôt recherche déterminé au titre de 2003 devrait être remboursé en 2007, ceux de 2004 et 2005 devraient être remboursés respectivement en 2008 et 2009. Il est à noter que le crédit d'impôt recherche au titre des exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 n'a pas fait l'objet de vérification fiscale. Le calcul du crédit d'impôt recherche a subi des modifications au cours de la période sous revue avec l'introduction d'une part en volume au cours et à compter de l'exercice clos au 31 décembre 2004. Avant cette modification, c'est-à-dire jusqu'au calcul du crédit d'impôt recherche au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2003, le crédit d'impôt recherche était calculé uniquement sur la base de 50% de l'accroissement des dépenses de recherche et développement éligibles de l'année N par rapport à la moyenne des dépenses de recherche et développement éligibles des années N-1 et N-2, revalorisées annuellement par application d'un coefficient fixé par décret. Pour les exercices clos au 31 décembre 2004 et 2005, le crédit d'impôt recherche est calculé sur la base de 45% de cet accroissement plus 5% du volume des dépenses éligibles au titre de l'année N. Le tableau ci-dessous reprend le montant des dépenses (nettes de subventions) éligibles au titre des exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 :

<u>En milliers d'euros</u>	<u>Exercice clos le 31 décembre</u>		
	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Dépenses nettes éligibles au crédit d'impôt recherche	4 017	4 809	5 964

Par ailleurs, notre Société bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI ») jusqu'à fin 2006 inclus. Notre bénéfice principal est une exonération partielle de charges patronales sur une certaine catégorie de personnel. L'impact de ce statut est détaillé en section sur les charges de personnel.

9.2.1.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

<u>En milliers d'euros</u>	<u>Exercice clos le 31 décembre</u>		
	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Produits d'exploitation	1 301	3 053	2 444
Dépenses de recherche et développement	(5 789)	(6 921)	(7 224)
Frais généraux	(914)	(1 154)	(1 635)
Charges opérationnelles nettes	(6 703)	(8 075)	(8 859)
Résultat opérationnel	(5 402)	(5 022)	(6 415)

Les dépenses de recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement (y compris personnel affecté aux accords de collaboration et de licence), les coûts de fabrication des produits, les coûts de sous-traitance (recherche, développement pré-clinique et développement clinique) et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques. Les dépenses de recherche et développement se sont élevées respectivement à 5,8 millions d'euros, 6,9 millions d'euros et 7,2 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Cette évolution reflète l'accroissement des efforts de recherche et de développement, et notamment l'initiation des essais cliniques sur IPH 1101 en 2004. Ces dépenses ont représenté respectivement 86%, 86% et 82% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005. La diminution relative des dépenses de recherche et développement en pourcentage du total en 2005 par rapport aux exercices clos au 31 décembre 2003 et 2004 s'explique par une augmentation relative des frais généraux.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affecté à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. Les frais généraux se sont

élevés respectivement à 0,9 million d'euros, 1,2 million d'euros et 1,6 million d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Ces dépenses ont représenté respectivement un total de 14%, 14% et 18% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Cette évolution s'explique principalement par l'évolution plus rapide des coûts de personnel de support, en raison notamment du recrutement en 2005 d'un directeur du développement des affaires commerciales et d'un juriste d'entreprise mais également par l'augmentation des charges de prestations externes pour le support de nos activités de développement des affaires commerciales.

9.2.1.3 Analyse par nature des charges opérationnelles

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Produits d'exploitation	1 301	3 053	2 444
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(890)	(1 191)	(944)
Coûts de propriété intellectuelle	(365)	(507)	(489)
Autres achats et charges externes	(3 090)	(3 835)	(4 106)
Charges de personnel	(1 991)	(2 006)	(2 795)
Paiements en actions	(99)	(99)	(214)
Amortissements et dépréciations	(295)	(275)	(293)
Autres produits et charges	27	(163)	(19)
Charges opérationnelles nettes	(6 703)	(8 075)	(8 859)
Résultat opérationnel	(5 402)	(5 022)	(6 415)

Achats consommés de matières, produits et fournitures

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont représenté respectivement des montants de 890 milliers d'euros, 1 191 milliers d'euros et 944 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Les achats consommés de matières, produits et fournitures se répartissent en coûts de production des actifs et produits pharmaceutiques et achats de produits et consommables, avec la répartition suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Coûts de fabrication des produits consommés	186	406	190
Autres achats consommés	704	785	754
Achats consommés de matières, produits et fournitures	890	1 191	944

Coûts de fabrication des produits consommés

Notre Société ne disposant pas d'outil de production, l'ensemble de la chaîne de production est sous-traité. Notre produit le plus avancé, IPH 1101, est fabriqué en plusieurs étapes par différents sous-traitants, de la production de l'actif pharmaceutique, étape intermédiaire ou en cours de production, jusqu'à la libération des lots de produit pharmaceutique, qui constitue le produit fini (voir paragraphe 6.3.5 du présent document de base).

L'augmentation significative des coûts de fabrication des produits consommés en 2004 s'explique notamment par une consommation importante de IPH 1101 à des fins pré-cliniques.

Autres achats consommés

Il s'agit des produits consommés dans nos laboratoires ainsi que chez des tiers avec lesquels nous collaborons ou utilisés dans le cadre de nos essais cliniques.

<u>En milliers d'euros</u>	<u>Exercice clos le 31 décembre</u>		
	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Achats de consommables	659	690	641
Achats de produits pharmaceutiques	45	95	113
Autres achats consommés	704	785	754

Les achats de consommables concernent essentiellement les réactifs de laboratoire.

Les achats de produits pharmaceutiques concernent les achats d'IL-2, un produit utilisé notamment en clinique en combinaison avec IPH 1101. Ces achats ont augmenté sur la période concernée en raison de l'augmentation des doses utilisées en clinique et de l'utilisation du produit dans le cadre d'études pré-cliniques.

Coûts de propriété intellectuelle

Ces coûts ont représenté respectivement des montants de 365 milliers d'euros, 507 milliers d'euros et 489 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Il s'agit des coûts de dépôt et de défense de nos brevets (incluant les brevets dont nous avons acquis les droits auprès de tiers et dont nous assumons les coûts de dépôt et de défense en vertu des accords nous liant aux propriétaires) ainsi que des coûts de prise en option ou en licence d'éléments de propriété intellectuelle. L'application de la norme IAS 38 nous conduit à reconnaître en charge de l'exercice l'intégralité des frais de propriété intellectuelle que nous supportons.

Les coûts de dépôt et de défense de nos brevets ont représenté respectivement 59 milliers d'euros, 165 milliers d'euros et 252 milliers d'euros au cours des exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Nous avons déposé respectivement 6, 21 et 52 demandes de brevets (demandes initiales ou en extension, brevets détenus en propre ou en collaboration) au cours des exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Les coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition d'éléments de propriété intellectuelle ont représenté respectivement 306 milliers d'euros, 342 milliers d'euros et 237 milliers d'euros au cours des exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Nous nous sommes engagés dans respectivement 6, 4 et 3 nouveaux accords d'option, de licence ou d'acquisition au cours des exercices clos aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Autres achats et charges externes

Les achats et charges ont représenté respectivement des montants de 3,1 millions d'euros, 3,8 millions d'euros et 4,1 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005, avec les répartitions suivantes :

<u>En milliers d'euros</u>	<u>Exercice clos le 31 décembre</u>		
	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Sous traiteance	1 895	2 485	2 402
Conseils et services scientifiques	240	150	170
Locations, maintenance et charges d'entretien	328	345	485
Frais de déplacements et de congrès	262	364	451
Honoraires non-scientifiques	199	260	343
Marketing, communication et relations publiques	71	92	139
Autres	95	139	116
Autres achats et charges externes	3 090	3 835	4 106

Le poste de sous-traitance comprend essentiellement les coûts des études de recherche (financement de recherches externes, notamment académiques, technologies d'humanisation d'anticorps, développement du processus de fabrication, etc.), de développement pré-clinique (productions pilotes, études de tolérance et de pharmacologie, etc.) ou de clinique (administration des essais cliniques, etc.) sous-traitées à des tiers.

Le tableau suivant donne la répartition de ces dépenses par fonction au cours de la période sous revue :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Sous-traitance de recherche	129	789	1 115
Sous-traitance clinique	248	497	722
Sous-traitance pré-clinique	1 516	1 142	557
Autre sous-traitance	2	57	8
Sous-traitance	1 895	2 485	2 402

La croissance de la sous-traitance de recherche entre 2003 et 2005 s'explique notamment par de nouvelles collaborations avec des institutions académiques, le démarrage du développement de IPH 12XX (développement du processus de fabrication) ainsi que par des travaux d'humanisation de IPH 22XX et IPH 41XX, initiés en 2004 et poursuivis en 2005.

La croissance des dépenses de sous-traitance clinique s'explique par la croissance de nos activités cliniques et notamment par l'utilisation en 2005 d'un prestataire spécialisé pour gérer le *monitoring* de l'essai D004-102 de IPH 1101 (voir paragraphe 6.5.1.2 du présent document de base).

La décroissance de la sous-traitance pré-clinique s'explique par l'achèvement des premières phases de développement pré-clinique de IPH 1101.

Le poste de conseils et services scientifiques consiste essentiellement en frais facturés par des conseils extérieurs nous apportant leur concours dans la recherche et le développement de nos produits. Il s'agit également des honoraires versés aux membres de notre Conseil scientifique. La baisse sensible entre 2003 et 2004 s'explique par un recours important à des consultants en affaires réglementaires lors de l'initiation de la phase clinique D004-101 de IPH 1101 en 2003.

Le poste de locations, maintenance et charges d'entretien comprend essentiellement les loyers et charges de notre immeuble de Marseille et, à partir de l'exercice clos au 31 décembre 2005, les loyers et charges de nos laboratoires de Dardilly (France, 69), ainsi que les coûts de location simple de notre matériel informatique.

Les frais de déplacements et de congrès concernent essentiellement les frais de déplacements du personnel ainsi que des frais de participation à des congrès, notamment des congrès de développement des affaires commerciales.

Les honoraires non-scientifiques concernent essentiellement les honoraires de commissariat aux comptes et d'audit (voir paragraphe 9.8 du présent document de base), les honoraires versés à notre expert-comptable dans sa mission d'assistance comptable, fiscale et sociale, les frais d'avocats pour des missions d'assistance aux négociations d'accords de collaboration et de licence ou pour des missions de secrétariat général, les honoraires de conseil en stratégie ou en développement des affaires commerciales ainsi que les honoraires sur recrutements.

Les coûts de marketing, communication et relations publiques comprennent essentiellement les honoraires facturés par nos conseils en communication et en relations publiques ainsi que les coûts de développement et production de supports de communication, comme notre site internet ou nos plaquettes commerciales. La croissance régulière de ces trois postes durant la période de revue s'explique essentiellement par le développement des activités de la Société.

Charges de personnel

Les charges de personnel autres que les paiements en actions se sont élevées respectivement à 2,0 millions d'euros, 2,0 millions d'euros et 2,8 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Ce poste comprend les salaires ainsi que les charges sociales supportées par la Société. Notre effectif moyen était de 30,0, 37,0 et 47,5 pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

La répartition entre le personnel affecté aux opérations de recherche et développement et le personnel affecté aux opérations de support (frais généraux) était la suivante pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005 :

	Exercices clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Effectif ⁽¹⁾ de début d'année (A)			
Recherche et développement	20,0	25,0	32,0
Frais généraux	7,0	8,0	9,0
Total	27,0	33,0	41,0
Effectif ⁽¹⁾ de fin d'année (B)			
Recherche et développement	25,0	32,0	41,0
Frais généraux	8,0	9,0	13,0
Total	33,0	41,0	54,0
Effectif ⁽¹⁾ moyen sur l'année ((A + B) / 2)			
Recherche et développement	22,5	28,5	36,5
Frais généraux	7,5	8,5	11,0
Total	30,0	37,0	47,5

(1) Par convention, ne sont prises en compte que les personnes travaillant à temps plein ou à plus de 80%.

Le rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif moyen (nombre moyen d'employés sur l'année) faisait ressortir un ratio annuel moyen respectivement de 67 milliers d'euros par employé, 54 milliers d'euros par employé et 58 milliers d'euros par employé pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

La Société a obtenu en 2004 le statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »). L'économie de marges de personnel liée à ce statut est estimée à environ 385 milliers d'euros et 510 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2004 et 2005, sous forme d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de recherche et développement de la Société.

Entre 2003 et 2004, la faible augmentation des charges de personnel malgré la croissance des effectifs et la diminution du ratio charges de personnel par employé reflète une évolution de la masse salariale de l'ordre de 9% à effectif comparable compensée par une diminution des charges sociales patronales à la suite de l'adoption du statut de JEI.

En 2005, la croissance des charges de personnel et du ratio charges de personnel sur effectif moyen s'explique essentiellement par des revalorisations salariales ainsi que par la croissance des effectifs, l'effet de ces événements sur la masse salariale totale étant en partie compensé par le bénéfice du statut de JEI.

Paiements en actions

Les paiements en action se sont élevés respectivement à 0,1 million d'euros, 0,1 million d'euros et 0,2 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Il s'agit des coûts liés à la rémunération potentielle des dirigeants et des salariés par les instruments de participation au capital de la Société, comptabilisé en charge en application de la norme comptable IFRS 2.

L'augmentation des paiements en action en 2005 s'explique par la distribution de nouvelles options de souscription d'actions au cours de l'exercice 2005, alors que la dernière distribution avait eu lieu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2003.

Amortissements et dépréciations

Ces charges ont représenté respectivement des montants de 295 milliers d'euros, 275 milliers d'euros et 293 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Il s'agit essentiellement des charges d'amortissement du matériel de laboratoire.

Autres produits et charges

Ce poste a représenté respectivement des produits nets de 27 milliers d'euros au 31 décembre 2003 et des charges nettes de 163 milliers d'euros et 19 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2004 et 2005. Les autres produits et charges comprennent les taxes ainsi que les produits et charges exceptionnels. La principale différence entre les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'explique par la provision pour dépréciation de créance de 121 milliers d'euros passée en 2004 sur une subvention à recevoir de l'Etat français (voir note 12b2 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS).

9.2.2 Formation du résultat net

9.2.2.1 Produits financiers nets

Ces produits nets ont représenté respectivement des montants de 391 milliers d'euros, 289 milliers d'euros et 286 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

Ce poste comprend les intérêts payés par la Société sur ses emprunts et contrats de location-financement, les gains et pertes de change réalisées ou potentielles sur le compte bancaire en dollars U.S. ainsi que les produits financiers réalisés sur les placements effectués par la Société.

Jusqu'à présent, la Société a fait peu appel aux crédits bancaires, au crédit-bail ou à d'autres formes de location-financement et était structurellement en position de crédit vis-à-vis de ses banques, ce qui explique le résultat financier positif. Notre politique de placement privilégie l'absence de risque en capital ainsi que les intérêts garantis. Nous intervenons essentiellement sur le marché monétaire avec comme objectif de réaliser une meilleure performance sur douze mois que l'EONIA, performance rendue possible par l'allongement de la durée de placement sur une partie de notre trésorerie et des instruments financiers courants.

Nous estimons que le rendement de notre trésorerie et des instruments financiers courants a été supérieur à l'EONIA moyen qui a été respectivement de 2,32%, 2,05% et 2,09% pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

La diminution des produits financiers nets entre 2003 et 2005 s'explique par la diminution des rendements, expliquée par la diminution des taux observés sur les marchés monétaires (voir ci-dessus), et ce malgré une augmentation de l'encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants, respectivement de 17,0 millions d'euros, 20,0 millions d'euros et 21,8 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Pour les besoins

de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique entre le solde cumulé de ces postes à l'ouverture et à la clôture de l'exercice.

Nous estimons qu'une variation de 50 points de base de rendement de notre encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants sur la période entre 2003 et 2005 aurait eu un impact d'environ 100 milliers d'euros, en base annuelle, sur nos produits financiers.

9.2.2.2 Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés sur les trois derniers exercices, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés. Aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé en l'absence d'une probabilité suffisante de recouvrement. Le crédit d'impôt recherche n'est pas un produit d'impôt sur les sociétés dans les Comptes selon les Normes IFRS.

9.2.3 Formation du résultat net par action

La perte nette par action autorisée et émise s'est élevée respectivement à 0,48, 0,36 et 0,41 euros pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005.

9.3 LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2005, le montant de la trésorerie et des instruments financiers courants détenus par la Société s'élevait à 18,3 millions d'euros, contre 25,2 millions d'euros au 31 décembre 2004 et 14,9 millions d'euros au 31 décembre 2003. Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement détenues en trésorerie et instruments financiers courants par la Société comprennent essentiellement des instruments de placement mutuels (SICAV ou FCP) monétaires ainsi que des produits monétaires structurés à échéance fixe. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer nos activités, et notamment nos frais de recherche et développement.

Au 31 décembre 2005, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient toutes placées dans des produits ayant une maturité inférieure à 12 mois. La Société pourra effectuer des placements avec une maturité plus longue pour en améliorer le rendement.

Depuis sa création en 1999, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles (principalement des Actions à Bons de Souscription d'Actions, ou ABSA), par les revenus issus du premier partenariat avec Novo Nordisk A/S, par les aides remboursables et subventions reçues de différents organismes publics français et étrangers, dont l'ANVAR, par le remboursement du crédit d'impôt recherche accumulé au titre de ses trois premiers exercices et par des remboursements de TVA.

9.3.1 Financement par le capital

La Société a reçu un total de 49,5 millions d'euros (avant déductions des frais liés aux augmentations de capital) à travers des augmentations de capital entre 1999 et 2006. Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital, en valeur, entre la création de la Société et la date d'enregistrement du présent document de base :

Date	Montant levé
Avril 2000 :	4,5 millions d'euros
Juillet 2002 :	20,0 millions d'euros
Mars 2004 :	5,0 millions d'euros
Juillet 2004 :	10,0 millions d'euros
Mars 2006 :	10,0 millions d'euros

Lors des augmentations de capital visées ci-dessus, les actions souscrites par les actionnaires étaient des actions de préférence, de différents rangs, conférant aux porteurs des droits de nature différente en fonction des dates de souscription (voir paragraphes 21.1.1 et 21.1.6 du présent document de base).

9.3.2 Financement par l'emprunt

Depuis sa création, la Société a reçu des financements de l'ANVAR sous forme d'avances remboursables non porteuses d'intérêt. Au 31 décembre 2005, le montant restant dû au titre de ces avances remboursables était de 2,6 millions d'euros, dont 0,6 million d'euros remboursable sans condition de succès technique ou commercial et, à ce titre, comptabilisés en emprunts et dettes, et 2,0 millions d'euros remboursables uniquement en cas de succès technique et/ou commercial et, à ce titre, comptabilisés en avances conditionnées.

A ce jour, la Société estime que les programmes faisant l'objet des avances remboursables remplissent les critères de succès technique et/ou commercial. Elle envisage donc de procéder au remboursement de l'intégralité de ces aides.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes au 31 décembre 2005 (pour un total de 3,2 millions d'euros, y compris 0,6 million d'euros à recevoir au titre de demandes de versements finaux sur les avances mentionnées ci-dessus et présentées à l'ANVAR en mars 2006) :

Année de remboursement	Montant du remboursement
2006	0,2 million d'euros
2007	0,2 million d'euros
2008	0,6 million d'euros
2009	0,9 million d'euros
2010	1,1 million d'euros
2011	0,2 million d'euros

Dans une moindre mesure, la Société a par ailleurs eu recours à la location-financement et à l'emprunt bancaire pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire et l'installation de nouveaux laboratoires. Nos obligations futures au titre de ce type de financement étaient inférieures à 0,1 million d'euros au 31 décembre 2005.

La Société envisage de financer partiellement les travaux et les équipements (bureaux et laboratoires) de son futur siège social par recours à l'emprunt bancaire et à la location-financement. A ce jour, nous ne connaissons pas les modalités précises de ce financement, qui pourrait porter sur un total de 2,0 millions d'euros.

Par ailleurs, la Société a recours à la location simple pour son équipement informatique. Le tableau ci-dessous présente les échéances restant dues aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 en vertu de ce type de contrat :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
ECS	95	104	88
Dell Financement	—	—	25
Echéances restant dues sur contrats de location simple	95	104	113

La Société devrait continuer à financer l'acquisition de son matériel informatique par location simple dans les années à venir.

9.4 ANALYSE DES VARIATIONS ET FLUX DE TRESORERIE HISTORIQUES

9.4.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La trésorerie nette absorbée par les opérations pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'est élevée à 5,1 millions d'euros, 4,5 millions d'euros et 7,2 millions d'euros respectivement. Le caractère fluctuant des flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles s'explique essentiellement par les variations contrastées sur nos revenus alors que nos dépenses opérationnelles ont connu une croissance plus linéaire (voir paragraphe 9.2.1.2 du présent document de base).

9.4.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Nos opérations sont en règle générale peu consommatrices d'investissement en actifs corporels, dans la mesure où nous sous-traitons la majeure partie des aspects de production et de validation à des tiers. Nos investissements en actifs corporels, essentiellement du matériel de laboratoire, se sont élevés respectivement à 0,2 million d'euros, 0,3 million d'euros et 0,1 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005. Sur cette période, nos investissements individuellement les plus coûteux ont été l'acquisition de deux cytomètres de flux, pour un total de 138 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

Nous louons dans le cadre de contrats de location simple notre équipement informatique et les bâtiments que nous occupons. Les décaissements afférents à ces postes sont donc comptabilisés en flux liés aux activités opérationnelles.

Nous anticipons des travaux et achats importants en vue du transfert de notre siège social et de nos laboratoires marseillais vers un nouveau site en 2008. Cette opération pourrait impacter significativement (un total de l'ordre de 2,0 millions d'euros) notre flux de trésorerie sur activités d'investissement pour les années 2006 et suivantes.

Le poste acquisition et vente d'instruments financiers courants concerne les achats et revente (généralement à l'échéance) d'instruments financiers courants qui ne répondent pas aux conditions fixées par la norme IAS 7 pour être considérés comme des équivalents de trésorerie (voir note 2.e en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS). Les acquisitions et ventes d'instruments financiers courants n'ont pas d'impact sur le montant total de la trésorerie et des instruments financiers courants.

9.4.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Nous avons réalisé deux augmentations de capital successives en mars et juillet 2004 pour un montant total brut de 15,0 millions d'euros (avant déductions des frais liés auxdites augmentations de capital). L'augmentation de la dette au cours des exercices clos les 31 décembre 2003 et 2005 (respectivement 0,9 million d'euros et 0,3 million d'euros) est essentiellement due aux versements partiels, par l'ANVAR, d'avances remboursables.

9.5 ENGAGEMENTS HORS BILAN

Nos engagements hors bilan sont décrits dans la note 21 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au 31 décembre 2005.

Par ailleurs, en vertu de l'accord signé avec Novo Nordisk A/S le 28 mars 2006 (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base), la Société s'est engagée à respecter certaines obligations et a donné à Novo Nordisk A/S certaines garanties en ce sens. Les garanties données sont des garanties classiques d'accord de collaboration et de licence dans le domaine biopharmaceutique, portant notamment sur l'exclusivité, sur la confidentialité, sur les

diligences des parties et sur les droits de propriété intellectuelle détenus par la Société. Tout manquement grave et caractérisé à ces obligations pourrait avoir comme conséquence une rupture unilatérale de l'accord par Novo Nordisk A/S.

La Société est liée à des tiers par des accords d'option ou de licence portant sur des droits de propriété intellectuelle qui pourraient intéresser Novo Nordisk A/S dans le cadre de cet accord. La Société s'est engagée à verser à Novo Nordisk A/S un maximum de 600 milliers d'euros si elle ne parvenait pas à obtenir pour Novo Nordisk A/S, dans le cadre d'une sous-licence, des droits de propriété intellectuelle suffisants auprès de ces tiers.

9.6 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE

La Société est peu exposée à la variation du taux de change euro-dollar US. Pour les trois derniers exercices, nos revenus ont été versés en euros et la majeure partie de nos dépenses a été facturée en euros. Nous avons néanmoins des dépenses facturées en dollars U.S. et en Livre Sterling. Nous disposons d'un compte en dollars U.S. et notre politique en matière de change est d'acheter des dollars U.S. en fonction des prévisions de décaissements dans cette devise pour les mois à venir. On peut penser que notre exposition aux devises étrangères devrait croître dans le futur, et notamment lorsque nos produits seront commercialisés.

9.7 PERSPECTIVES D'AVENIR

Le développement de nos produits et leur avancement vers la commercialisation devrait entraîner une croissance soutenue de nos dépenses au cours des prochains exercices. Le total de notre trésorerie et des instruments financiers courants, qui a augmenté à la suite de la signature de l'accord avec Novo Nordisk A/S, ne devrait pas suffire pour financer nos développements jusqu'à la mise sur le marché de nos premiers produits, que nous prévoyons à l'horizon 2011 ou 2012.

9.7.1 Dépenses et investissements

Nous prévoyons une croissance soutenue de nos dépenses de recherche et développement au cours des prochains exercices. A court terme, cette croissance devrait notamment résulter par l'augmentation du nombre des essais cliniques sur le produit IPH 1101, et donc du nombre de patients traités avec ce candidat-médicament, et la croissance des coûts de développement pré-clinique et pharmaceutique, notamment des produits IPH 12XX et IPH 31XX. Nous anticipons également une croissance des frais généraux, liée notamment aux recrutements de personnel de support supplémentaire.

A court terme, les coûts de développement de nos produits de la plate-forme NK, essentiellement IPH 2101 (NN 1975), IPH 22XX et IPH 23XX, devraient être pris en charge par Novo Nordisk A/S dans le cadre de nos relations contractuelles. Nous supporterons néanmoins des dépenses sur cette plate-forme, et notamment des frais de personnel.

En dehors du matériel de laboratoire, nous devrions investir environ 2,0 millions d'euros dans le déménagement de notre siège social et l'aménagement de nos nouveaux laboratoires au cours de la période 2006 à 2008.

Nous anticipons d'avoir à rembourser un total de 3,2 millions d'euros d'avances remboursables de l'ANVAR entre 2006 et 2011.

9.7.2 Ressources financières

En plus de la trésorerie et des instruments financiers courants au 31 décembre 2005, soit 18,3 millions d'euros, nous anticipons un apport d'environ 35,0 millions d'euros de ressources

financières sur la période 2006 à 2008 en vertu du nouvel accord signé avec Novo Nordisk A/S. A la date d'enregistrement du présent document de base, nous avons déjà comptabilisé 10,0 millions d'euros de paiements au titre d'une augmentation de capital réalisée le 29 mars 2006 et 10,0 millions d'euros au titre de paiements en février et avril 2006 de certains jalons liés au contrat. Le solde escompté, soit environ 15,5 millions d'euros, pourrait être versé entre 2006 et 2008, sous forme de financement de recherche et développement (minimum de 8,0 millions d'euros) et de paiements d'étapes pré-cliniques si elles sont atteintes (pour le solde, soit 7,5 millions d'euros).

Dans une moindre mesure, nous pensons continuer à bénéficier de subventions, françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour financer notre exploitation.

9.8 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RESEAUX PRIS EN CHARGE PAR LA SOCIETE

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de son réseau pris en charge par la Société en 2004 et 2005 :

En euros	Audit Conseil Expertise – Membre de PKF International			
	Montant		%	
	2005	2004	2005	2004
Audit				
— Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises	16 880	14 040	100	100
— Missions accessoires	—	—	—	—
Sous-total	<u>16 880</u>	<u>14 040</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
Autres prestations				
— Fiscal	—	—	—	—
— Autres	—	—	—	—
Sous-total	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>
TOTAL	<u>16 880</u>	<u>14 040</u>	<u>100</u>	<u>100</u>

En euros	PricewaterhouseCoopers Audit			
	Montant		%	
	2005	2004	2005	2004
Audit				
— Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises	16 760	14 040	47	36
— Missions accessoires	<u>15 203</u>	<u>24 471</u>	<u>42</u>	<u>64</u>
Sous-total	<u>31 963</u>	<u>38 511</u>	<u>89</u>	<u>100</u>
Autres prestations				
— Fiscal	—	—	—	—
— Autres	4 120	—	11	—
Sous-total	<u>4 120</u>	<u>—</u>	<u>11</u>	<u>—</u>
TOTAL	<u>36 083</u>	<u>38 511</u>	<u>100</u>	<u>100</u>

CHAPITRE 10.

TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIETE

Voir note 11 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de base et paragraphes 9.3 et 21.1 du présent document de base.

10.2 FLUX DE TRESORERIE

Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de base et paragraphe 9.4 du présent document de base.

10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Voir note 8 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de base et paragraphe 9.3 du présent document de base.

10.4 RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT

Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de base et paragraphe 9.3 du présent document de base.

CHAPITRE 11.

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'ACTIVITE DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Voir paragraphe 6.3.3 du présent document de base.

11.2 PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.2.1 Brevets

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans notre secteur d'activité. Nous déposons régulièrement des demandes de brevet afin de protéger nos procédés technologiques et nos produits, les processus de préparation de ces produits, les compositions pharmaceutiques contenant ces produits et les méthodes de traitement médical. Nous prenons également régulièrement en licence ou acquérons les droits sur des brevets qui nous intéressent auprès de tiers, partenaires académiques ou acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Pour l'acquisition de droits auprès de tiers, nous nouons trois types différents d'accords :

- Les accords d'option exclusive limitée dans le temps, qui correspondent à une période d'exclusivité pendant laquelle nous évaluons l'opportunité de prendre en licence les droits de propriété intellectuelle concernés, et en contrepartie de quoi nous versons généralement une indemnité d'option et nous prenons en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents sur les droits sujets de l'option.
- Les accords de licence exclusive, dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente, et en contrepartie de quoi nous versons notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des redevances sur ventes. Par ailleurs, nous supportons les coûts de propriété intellectuelle passés et présents sur les droits objets de l'accord.
- Des accords de collaboration d'option ou de licence exclusive, comprenant une partie de collaboration exclusive sur un programme de travail spécifique ou dans un domaine spécifique, dont la durée est limitée dans le temps, et une partie d'option ou de licence exclusive dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement, pour les licences, s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente. Nous versons en contrepartie des ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration exclusive et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des redevances sur ventes. Par ailleurs, nous supportons les coûts de propriété intellectuelle passés et présents sur les droits objets de l'accord.

Un certain nombre de nos demandes de brevets qui couvrent des technologies-clés à la base des produits de notre portefeuille ont été acceptées ou sont en cours d'examen dans un certain nombre de pays-clés pour notre industrie. Nos brevets et droits de propriété intellectuelle se subdivisent en quatre groupes : (1) les brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits $\gamma\delta$, (2) les brevets et droits relatifs à la plate-forme de NK, (3) les brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits TLR et (4) les autres brevets et droits.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits γδ couvre le produit IPH 1101 et les familles de produits IPH 12XX ainsi que leur méthode de préparation et d'utilisation, notamment en combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques ou en tant qu'adjuvant vaccinal. Il comprend également une méthode d'expansion *ex vivo* de cellules T γδ.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits NK, venant de la société ou de notre partenaire Novo Nordisk A/S, couvre notamment les candidat-médicaments IPH 2101 (NN 1975), IPH 22XX et IPH 23XX, ainsi que leur méthode de préparation et d'utilisation, notamment en combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits TLR comprend des familles de brevets ayant fait l'objet d'un accord de licence avec l'Institut Gustave Roussy et Schering-Plough, et notamment la famille de brevets liée au récepteur TLR3 et à la méthode de traitement, avec certains composés, de cancers exprimant le récepteur TLR3.

Le groupe des autres brevets et droits couvre des composés et des méthodes d'utilisation d'autres produits (comme IPH 41XX) ainsi que des technologies, et notamment le marqueur CD16.

Ces groupes de brevets pourraient constituer la base de nouveaux projets de développement ainsi que des possibilités de cessions de droits dans le cadre d'accords de collaboration et de licence.

Notre politique est d'étendre la couverture de nos brevets aux pays susceptibles de constituer un marché porteur pour nos produits et notre technologie afin de concéder des licences ou d'établir des partenariats pour développer nos technologies et produits dans des domaines connexes. Nous nous appuyons également sur notre savoir-faire ainsi que sur notre stratégie réglementaire en matière de médicaments orphelins pour protéger nos produits et technologies.

Au 30 avril 2006, nous disposions de droits sur 51 familles de brevets, représentant 13 brevets accordés et 183 demandes, en France et à l'étranger. Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

Pays/Zone géographique	Brevets accordés	Demandes de brevets en cours
Brevets nationaux		
France	4	2
Etats-Unis	5	36
Australie	1	12
Japon	0	19
Canada	0	20
Israël	0	4
Mexique	0	4
Chine	0	7
Inde	0	7
Corée du Sud	0	4
Brésil	0	5
Norvège	0	4
Russie	0	3
Afrique du Sud	0	3
Brevets Européens	2	24
Autres brevets nationaux	1	9
Traité de coopération en matière de brevet (PCT)	—	20
Total	13	183

Nous avons choisi de protéger notre technologie, nos produits, notre savoir-faire et nos données, en mettant en place également des accords de confidentialité avec nos collaborateurs, nos consultants, certains de nos sous-traitants, nos partenaires et nos licenciés.

11.2.2 Marques

Au 30 avril 2006, nous détenons 7 marques, enregistrées ou en demande d'enregistrement. Parmi elles, six sont déposées en France, trois en Europe (marques communautaires), et deux aux Etats-Unis.

Nous avons enregistré les marques suivantes :

- « Innate Pharma » en France et en Europe (marque communautaire) ;
- « Innate » en Europe (marque communautaire) ;
- « Phosphostim » en France et en Europe (marque communautaire) ; et
- « Kirostim », « Kiromab », « Innacell » et « The Innate Immunity Company » en France.

Nous avons déposé les demandes d'enregistrement suivantes :

- « Innate Pharma » aux Etats-Unis ; et
- « Phosphostim » aux Etats-Unis.

Nous avons récemment eu des échanges avec Innate Pharmaceuticals AB, une société Suédoise cotée sur le marché suédois Aktietorget qui exerce dans le secteur de la biopharmacie. Nous avons informé Innate Pharmaceuticals AB le 24 mars 2005, que nous considérons d'une part qu'il existe un risque de confusion entre le nom de sa société et celui de la notre et d'autre part, que toute activité de marketing menée par Innate Pharmaceuticals AB, même en Suède, constituerait une violation de notre marque communautaire déposée, laquelle couvre tous les pays de l'Union européenne. Innate Pharmaceuticals nous a indiqué le 3 mai 2005, ne pas avoir de raison de changer le nom de leur société, et pouvoir utiliser la marque « Innate » sur le marché Suédois. Nous avons notifié à Innate Pharmaceuticals AB notre désaccord le 2 mai 2006.

Par ailleurs, nous avons connaissance de l'existence d'une société biopharmaceutique américaine, récemment créée, appelée Innate Immune, Inc.

Enfin, nous sommes actuellement en discussion avec la société Innosweet Gmbh, propriétaire de la marque « Innovite » au sujet de nos deux marques commentaires « Innate Pharma » et « Innate » aux fins de délimiter l'utilisation et le dépôt de marques supplémentaires pour les deux sociétés à leurs activités respectives. Innosweet produit et commercialise des édulcorants.

CHAPITRE 12.

INFORMATION SUR LES TENDANCES

Conformément à nos objectifs stratégiques (voir paragraphe 6.2.1 du présent document de base) nous avons l'intention de :

- Poursuivre et intensifier le développement de nos produits en cours d'essais cliniques jusqu'à l'obtention de l'AMM et leur commercialisation, à l'horizon 2011 ou 2012. En 2006, nous planifions d'initier trois essais cliniques avec IPH 1101, dont deux premières Phases II avec ce produit, et nous anticipons que Novo Nordisk A/S aura initié le premier essai clinique avec IPH 2101 (NN 1975) dans une indication d'onco-hématologie. En 2007, nous planifions d'initier trois nouveaux essais cliniques avec IPH 1101, dont deux nouvelles Phase II en cancérologie (dont l'une dans une indication de tumeur solide qui reste à déterminer et dont le financement pourra provenir de l'augmentation de capital qui devrait être effectuée dans le cadre de l'introduction en bourse) et une première Phase I hors cancérologie, dans l'hépatite virale de type C. Nous anticipons également que Novo Nordisk A/S déroulera un programme d'essais cliniques exploratoire en onco-hématologie. En 2008, en cas de résultats positifs de l'essai de Phase IIa dans le carcinome rénal métastatique (voir paragraphe 6.5.1.2.1 du présent document de base), nous envisageons d'initier un essai pivot avec IPH 1101 dans cette même indication.
- Faire avancer vers le stade de développement clinique les produits IPH 12XX et IPH 31XX. Nous pensons être en mesure de passer M1 avec IPH 12XX et IPH 31XX respectivement au premier et au deuxième trimestre 2007. Si nous tenons ces délais, nous pensons pouvoir initier les essais cliniques avec IPH 12XX (hors cancérologie) et IPH 31XX (en cancérologie) en 2008. D'autre part, l'objectif initial du nouvel accord avec Novo Nordisk A/S est d'amener de nouveaux candidat-médicaments à M1 dans les trois premières années de la collaboration.

A court terme, nos revenus devraient provenir essentiellement des paiements en vertu d'accords de collaboration et de licence, et notamment de l'accord avec Novo Nordisk A/S. Nous pensons également continuer à bénéficier de subventions, françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour soutenir notre exploitation. Nos dépenses devraient être constituées par des coûts de recherche et développement, des frais généraux ainsi que des paiements d'étape versés aux tiers avec lesquels nous sommes liés par des contrats de recherche collaborative, d'option ou de licence (voir paragraphe 6.5.8 du présent document de base).

A moyen et long terme, nos revenus devraient provenir de ventes de produits ainsi que de royalties sur les ventes générées par nos partenaires en vertu d'accords de collaboration et de licence portant sur nos produits. Nos dépenses devraient être constituées par des coûts de recherche et développement, des frais généraux ainsi que des paiements d'étape et royalties sur ventes versés aux tiers avec lesquels nous sommes liés par des contrats de recherche collaborative, d'option ou de licence (voir paragraphe 6.5.8 du présent document de base).

Nos besoins de financement à court terme dépendront principalement :

- de notre capacité à maintenir l'accord de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S,
- de notre capacité à signer d'autres accords de collaboration et de licence, sur nos autres produits, avec d'autres sociétés de notre industrie,
- des contraintes de développement de nos produits en vue de leur AMM, qui pourraient impacter significativement nos dépenses de recherche et développement, et
- des acquisitions de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés.

En l'absence de toute acquisition de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés, nous estimons que notre situation patrimoniale actuelle, compte tenu de notre trésorerie et des instruments financiers

courants disponibles au 31 décembre 2005 et à la suite de l'accord de collaboration et de licence signé avec Novo Nordisk A/S en mars 2006, sera suffisante pour financer les développements cliniques et pré-cliniques jusqu'à fin 2008.

Les objectifs, déclarations et informations prospectives résumés ci-dessus sont notamment fondés sur les données, hypothèses et estimations énoncées ci-avant et considérées comme raisonnables par la Société. Le lecteur est mis en garde sur le fait que ces déclarations prospectives dépendent de circonstances ou de faits qui devraient se produire dans le futur. Ces déclarations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces données, hypothèses et estimations, ainsi que l'ensemble des éléments pris en compte pour la détermination desdits objectifs, déclarations et informations prospectives, pourraient s'avérer erronés ou ne pas se réaliser, et sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiés en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. En outre, certaines de ces données, hypothèses et estimations émanent ou reposent, en tout ou partie, sur des appréciations ou des décisions des organes dirigeants, des administrateurs ou des actionnaires de la Société, qui pourraient évoluer ou être modifiées dans le futur. De plus, la réalisation de certains risques décrits au chapitre 4 — « Facteurs de Risque » du présent document de base pourrait avoir un impact sur les activités de la Société et sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives énoncés ci-dessus. La Société, les actionnaires de la Société et les prestataires de service d'investissement ne prennent donc aucun engagement, ni ne donnent aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant au présent paragraphe ou ailleurs dans le document de base.

CHAPITRE 13.

PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

Néant.

CHAPITRE 14.

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

Les dispositions statutaires décrites dans le présent paragraphe seront celles applicables à compter de l'introduction en bourse.

La Société a été créée le 15 septembre 1999 sous forme de société par actions simplifiée disposant d'un Comité de direction (organe de direction). Au 13 juin 2005, le Comité de direction était composé des sept membres suivants : Messieurs Hervé Brailly, Frank Bulens, Philippe Pouletty, Frank Mörich, Jean Deleage, Philippe Desmarescaux et la société Sofinnova Partners SA.

Le 13 juin 2005, la Société a été transformée en société anonyme à conseil de surveillance et Directoire.

Le Directoire représente la société vis-à-vis des tiers et a la responsabilité de préparer les états financiers, le budget et, en règle générale, est en charge du fonctionnement administratif et juridique de la Société. Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt social de la Société l'exige.

Le Comité exécutif, organe non statutaire, dont font parties les membres du Directoire, assure la gestion opérationnelle de la Société à travers l'activité et les responsabilités de ses membres. Le Comité exécutif se réunit une fois par mois.

Par ailleurs, la Société dispose d'un Comité d'audit, d'un Comité des rémunérations, d'un Conseil scientifique et d'un collège des censeurs.

14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

14.1.1 Directoire

L'administration de la Société 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 trois membres.

Le mandat des membres du Directoire est d'une durée de 3 ans renouvelables. Cependant, les mandats des membres du Directoire régulièrement nommés pour six ans par le conseil de surveillance le 13 juin 2005 en vertu des dispositions statutaires alors applicables se poursuivront jusqu'à leur terme initialement prévu et seront renouvelés à l'occasion de l'assemblée générale annuelle qui sera amenée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membres du Directoire, est de 65 ans selon les dispositions légales en vigueur. Le mandat de tout membre du Directoire ayant atteint cette limite d'âge légale prend fin immédiatement, le membre du Directoire concerné étant considéré comme démissionnaire d'office.

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 le mode et le montant de leur rémunération lors de leur nomination.

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 du mandat 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	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Hervé Brailly ⁽¹⁾ 44 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Président du Directoire	Membre du conseil de surveillance de Inserm Transfert
François Romagné ⁽²⁾ 42 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Directoire — Directeur scientifique	Membre du comité exécutif de l'Agence Nationale de la Recherche
Stéphane Boissel 38 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Directoire — Directeur financier et du développement, relations investisseurs	Membre du conseil de surveillance de Erytech Pharma

1 Membre du Comité de direction de la société par actions simplifiée jusqu'à la transformation de la Société en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005.

2 Monsieur François Romagné a été membre du Comité de Direction depuis la constitution de la Société (nomination par les statuts) et jusqu'au 28 avril 2000, date de sa démission.

Président du Directoire

Hervé Brailly, 44 ans, PhD, Président du Directoire, est le cofondateur de la Société dont il était président du Comité de direction depuis la création de la Société en 1999 jusqu'à la transformation en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005. Auparavant, il a été chercheur pour Immunotech SA, une start-up de biotechnologie acquise en 1995 par l'Américain Beckman-Coulter (1986-1994), puis en charge du marketing, du *business development et de la R&D de cette même société (1994-1998)*, et à partir de 1998 directeur d'une business unit de celle-ci constituée de 65 collaborateurs (*R&D, marketing, fabrication*) et réalisant un chiffre d'affaires de 30 millions de dollars U.S. Pour cette même société, il a été à l'origine, puis responsable, d'une activité commerciale en Chine de 1994 à 1998. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

Autres membres du Directoire

François Romagné, 42 ans, Ingénieur de l'Institut National Agronomique Paris Grignon, Docteur (PhD) en Immunologie, co-fondateur d'Innate Pharma, est son Directeur Scientifique

depuis 1999. François Romagné est membre du comité scientifique de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), section biotechnologie. Monsieur Romagné a consacré toute sa carrière à la recherche translationnelle en immunologie, dans les domaines de l'immunologie des cellules T et de l'immunité innée (34 publications, et 10 dépôts de brevet). François Romagné a passé les 14 premières années de sa carrière dans la société de biotechnologie Immunotech, où il a occupé différentes positions de recherche et développement, au fil des changements de contrôle d'Immunotech (Coulter, puis Beckman Coulter). Au cours de sa dernière fonction à Immunotech/Beckman Coulter en tant que manager R&D d'une « business unit », il était également coordinateur d'un vaste réseau Européen pour développer une nouvelle technologie de suivi des cellules T spécifiques de l'Antigène (Technologie Tétramère). Son activité scientifique à Immunotech, lui a fourni l'opportunité d'établir des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma conduisant finalement à la création d'Innate.

Stéphane Boissel, 38 ans, MBA, a rejoint la Société en septembre 2002, comme Directeur Financier et du Développement. Il est en charge des Finances, du Développement et des Relations Investisseurs. Avant de rejoindre la Société, Stéphane Boissel a exercé plusieurs fonctions au sein du groupe Lazard (1995-2002), en France et à l'étranger (Singapour et Hong Kong), dans le secteur du capital risque et du conseil en fusions et acquisitions. Avant Lazard, il a été auditeur chez PWC (1990-1994), notamment dans le support aux fusions et acquisitions (1992-1994). Stéphane Boissel est titulaire de diplômes universitaires dans le domaine financier obtenus dans différentes universités françaises (MSG et DEA, Lyon et Paris-Dauphine), de diplômes professionnels (DESCF et SFAF) ainsi que d'un MBA obtenu à l'Université de Chicago GSB. Depuis 2004, il est responsable de l'animation du groupe « CFO » au sein de l'association France Biotech.

14.1.2 Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au minimum et de dix-huit membres au plus. A la date d'enregistrement du présent document de base, le Conseil de surveillance de la Société comprend six membres.

Le mandat des membres est d'une durée de deux 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 doit être une personne physique.

Chaque membre doit détenir à titre personnel une action Innate Pharma au minimum 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 :

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années</u>
Philippe Desmarescaux 67 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 22/12/2000 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Président	Président du conseil de surveillance de Eurotab SA Président du conseil de COBEX SA Administrateur de Therascope AG Administrateur de SEB SA Membre du conseil de surveillance de Auriga Partners Président de la Fondation Scientifique de Lyon
Jean Deleage 66 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 25/06/2002 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur de IDM Pharma Inc., Kosan Biosciences Inc., Rigel Pharmaceuticals Inc., 7TMA/S, Agy Therapeutics, Genedata AG, Intarcia Therapeutics, Life Cycle Pharma A/S, Nereus Pharmaceuticals, U3 Pharma AG et Plexxikon <i>Chairman</i> de PamGene B.V. et TorreyPines Therapeutics
Frank Mörich 52 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 19/03/2004 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Membre du Conseil de surveillance	<i>Chief Executif Officer</i> de Innogenetics Membre du Comité de direction de Neuro 3D SA Membre du Comité de direction de AM-Pharma Président du conseil de direction et du comité exécutif de la société de Bayer Healthcare AG
Sofinnova Partners représentée par Denis Lucquin 49 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 28/04/2000 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur et directeur général délégué de Sofinnova Partners SA Administrateur de DBV Technologies SA et de Novexel SA Membre du conseil de surveillance de ExonHit

<u>Nom, prénom, âge</u>	<u>Durée du mandat</u>	<u>Fonction</u>	<u>Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années</u>
Philippe Pouletty 48 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 22/12/2001 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Membre du Conseil de surveillance	Therapeutics et d'Inserm Transfert Initiative Représentant permanent de Sofinnova Partners auprès de Neuro 3D SA, Ablynx N.V., CareX SA, Fovea Pharmaceuticals, IDM Pharma Inc. et de Cerenis Therapeutics SA
Frank Bulens 43 ans	1 ^{ère} nomination : AG du 28/04/2000 ⁽¹⁾ Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2006	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur de BMD, Neovacs, Theraclion, Wittycell et Wexim, Cytomics, Symetics (Suisse), Conjuchem (Canada) Administrateur et directeur général de Invest in Europe Gérant de Nakostech

(1) Membre du Comité de direction de la société par actions simplifiée jusqu'à la transformation de la Société en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005.

Philippe Desmarescaux, 67 ans, est depuis 1998, Président de la Fondation Scientifique de Lyon et du Sud-Est. Ingénieur de l'Ecole nationale supérieure de chimie de Paris, Docteur ès sciences physiques, il a commencé sa carrière comme Attaché de recherche scientifique (CNRS). En 1961, il rejoint le groupe Rhône-Poulenc où il sera successivement Ingénieur à la direction des recherches de la société Progil, puis directeur des recherches, directeur industriel et directeur général de la division agrochimie. Après plusieurs fonctions de direction, il sera de 1992 à 1999 directeur général du groupe Rhône-Poulenc. Il a présidé plusieurs organismes dont le conseil d'administration de l'Ecole normale supérieure de Lyon, la Société française de physique et de chimie industrielle de Lyon. Il est Administrateur de SEB, Auriga et Président du conseil de surveillance d'EUROTAB. Il est également le fondateur et le Président du forum international Biovision.

Jean Deleage, 66 ans, a commencé sa carrière dans le secteur du capital risque en 1971 à Paris au sein Sofinnova et a participé en 1976, à San Francisco, à la création de la filiale américaine de Sofinnova qui a connu un grand succès, Sofinnova Inc. En 1979, il a créé Burr, Egan, Deleage & Co. avec Craig Burr et William Egan, et a diversifié cette entreprise de capital risque, devenue Alta Partners en 1996, dont les bureaux principaux sont à San Francisco et à Boston. Il a investi dans certaines des principales sociétés du secteur (Genetech, Chiron, Cephalon). Il est ou a été membre du conseil d'administration de nombreuses sociétés, cotée ou non cotées, parmi lesquelles Chiron, Crucell, Genset, Kosan Biosciences, Nereus Pharmaceuticals, Plexxikon, Rigel, Telik, 7TM Pharma et Versaflex. En 1993, le gouvernement

français lui a remis la légion d'honneur en récompense de sa carrière et de ses travaux. Il a une Maîtrise en ingénierie électrique de l'Ecole Supérieure d'Electricité et un doctorat d'économie de la Sorbonne.

Frank Mörich, 52 ans, a obtenu un diplôme de médecine de l'université de Marburg (Allemagne). Après deux ans de recherche postdoctorale en immunologie et biologie cellulaire, il a rejoint Bayer en 1982 et a été directeur Recherche et Développement et directeur du développement de produits au sein de la division pharmaceutique. Il est devenu en 1998 directeur général de la division « consumer care » de Bayer AG. Deux ans plus tard, il a été promu membre des conseils d'administration de Bayer AG (Allemagne) et de Bayer Corp. (Etats-Unis). En 2002, il est devenu Président du conseil de direction et du comité exécutif de la société récemment créée, Bayer Healthcare AG.

Sofinnova Partners représenté par **Denis Lucquin**. Denis Lucquin, 49 ans, est partenaire-associé chez Sofinnova Partners SA qu'il a rejoindre en 1991 et est chargé des investissements du secteur des sciences de la vie. Denis Lucquin est diplômé de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole du Génie Rural des Eaux et Forêts. Il a commencé sa carrière dans la recherche académique : il a été en charge du département de transfert technologique de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) de 1986 à 1989. En 1989, il a rejoint l'industrie du capital risque et a occupé les fonctions de directeur d'investissements chez Innolion (Crédit Lyonnais). Il a participé à de nombreux investissements en France et en Europe tels que NicOx, IDM, ExonHit, Neurotech, Neuro 3D, Oxford Glycosciences, Oxford Molecular, PPL Therapeutics, Crop Design, Metris Therapeutics, Ablynx, Novexel et Cerenis. Il est également le fondateur de l'association France Biotech.

Philippe Pouletty, 48 ans, est fondateur et associé de Truffle Venture. Il gère actuellement un fonds de capital risque de 220 millions d'euros, situé à Paris. Il a été Président et est actuellement Président honoraire de France Biotech, l'association française de biotechnologie, ainsi que Vice-président d'Europabio, l'association européenne de biotechnologie. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux Etats-Unis qui ont une capitalisation boursière totale de 800 millions de dollars et est membre du conseil d'administration de sept autres sociétés de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et aux Etats-Unis (BMD, ConjuChem, Cytomics, Neovacs, Theraclion, Vexim, Wittycell). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés, le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie, le statut de Jeunes Entreprises Innovantes qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises en bénéficiant. Il est Président du Conseil Stratégique pour l'Innovation, lequel donne au gouvernement français un conseil indépendant sur l'innovation et la politique de recherche, et membre du Conseil Stratégique pour l'Attractivité de la France, présidé par le Premier Ministre. Philippe Pouletty est chevalier de la Légion d'Honneur, lauréat de l'*American Liver Foundation*, Docteur en Médecine (Université Paris VI), et a été chercheur pour des études postdoctorales à Stanford University. Il est l'inventeur de 21 brevets.

Frank Bulens, 43 ans, a rejoint GIMV en juillet 1998 dont il est actuellement *Executive investment manager*. Après avoir obtenu en 1985 un diplôme d'ingénieur en chimie et biochimie, il a été chercheur dans l'industrie alimentaire pendant deux ans. En 1987, il est devenu membre de l'équipe scientifique du Centre de Biologie Moléculaire et Vasculaire de la Faculté de Médecine de l'Université de Louvain, où il a obtenu un *Master in Sciences* et un doctorat de médecine. Il a rejoint en 1998 l'IWT, une organisation gouvernementale flamande de recherche, en tant que conseiller scientifique senior. Depuis qu'il a rejoint GIMV, Frank Bulens a participé à un nombre significatif d'investissements dans le secteur des biotechnologies, en Europe et aux Etats-Unis. Il est actuellement membre des conseils d'administration d'Ablynx en Belgique, d'Inpharmatica et d'Arrow Therapeutics au Royaume-Uni, de CareX et de Diatos en France, d'AGY Therapeutics et de Ceres aux Etats-Unis. Il a

aussi géré ou gère actuellement d'autres investissements, tels que Fovea et Neurotech en France, Nereus Pharmaceuticals, Aclara Biosciences (fusionnée avec Virologic et devenu Monogram) et X-Ceptor (acquis par Exelixis) aux Etats-Unis.

14.1.3 Comité exécutif

Le Comité exécutif, qui comprend les membres du Directoire et deux cadres dirigeants de la Société, se réunit deux fois par mois afin de débattre et de décider les options à prendre dans le cadre de la stratégie et de la gestion opérationnelle de la Société.

A la date d'enregistrement du présent document de base, cinq membres du Comité exécutif, dont les trois membres du Directoire, se réunissent au sein d'un Comité exécutif composé des personnes suivantes :

Nom	Début des fonctions	Age	Principales responsabilités opérationnelles
Hervé Brailly	Depuis 1999	44	CEO, Direction générale, politique générale d'entreprise et ressources humaines
François Romagné	Depuis 1999	42	Vice-président, CSO, Direction scientifique, responsable du partenariat avec Novo Nordisk A/S
Stéphane Boissel	Depuis 2002	38	Vice-président, CFO, Direction financière, direction du développement et relations avec les investisseurs
Patrick Squiban	Depuis 2005	53	Vice-président, CMO, Direction des affaires médicales et réglementaires
Jérôme Tiollier	Depuis 2001	47	Vice-président, Directeur du Développement, Direction du développement pharmaceutique et pré-clinique

Patrick Squiban, 53 ans, a rejoint la Société en juillet 2005. Il est Directeur des Affaires Médicales et Réglementaires, en charge des stratégies de développement médical, réglementaire et clinique. Entre 1998 et 2005, Patrick Squiban a travaillé chez Transgene, une société française consacrée à la découverte et au développement de vaccins thérapeutiques et de produits de thérapie génétique, dont il était le Vice-Président, en charge des Affaires Médicales et Réglementaires. De 1986 à 1997, il a occupé plusieurs postes au sein du groupe biopharmaceutique danois, Novo Nordisk, dont le poste de Directeur Médical de sa filiale française et de Vice-président — Affaires Pharmacologiques et Médicales de ZymoGenetics (à l'époque membre du groupe Novo Nordisk). Patrick Squiban est diplômé de la Faculté de Médecine de Paris (1981).

Jérôme Tiollier, 47 ans, a rejoint la Société en septembre 2001. Il est Directeur, chargé du Développement Pré-clinique et Pharmaceutique. Jérôme Tiollier est diplômé de l'Université de Lyon et titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et en immunologie. Jérôme Tiollier a auparavant travaillé chez IMEDEX SA, une division de l'Institut Mérieux (1986-1997), avant de rejoindre l'unité commerciale IMTIX Transplant de Pasteur Mérieux (acquise par SANGSTAT en 1998) au poste de Directeur du développement pré-clinique (1997-1999) et de Directeur Recherche et Développement Europe (1999-2001). A ce dernier poste, il gérait des projets pharmaceutiques (comprenant la Thymoglobuline et l'Antilfa) et était impliqué dans les activités d'entreprise de recherche de médicaments.

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

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif 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 des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

14.2 CONFLITS D'INTERET AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

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

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Comité exécutif non également membres du Directoire de la Société et l'intérêt social.

CHAPITRE 15.

REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUES AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2005, les rémunérations et avantages des membres du Directoire et du Conseil de surveillance se présentent comme suit :

Nom	Fonction	Avantages de toute nature (en euros)			
		Rémunération annuelle brute	Bonus collectif²	Bonus individuel	Autres avantages
Membres du Directoire					
Hervé Brailly	Président du Directoire	120 000 ¹	12 500 ¹	22 500 ¹	actions gratuites et options ⁴
					engagements de retraite ⁵
François Romagné	Directeur Scientifique, responsable du partenariat avec Novo Nordisk A/S	97 200 ¹	10 125 ¹	12 500 ¹	actions gratuites et options ⁴
					engagements de retraite ⁵
Stéphane Boissel	Directeur Finances, Développement et Relations investisseurs	97 200 ¹	10 125 ¹	12 500 ¹	actions gratuites et options ⁴
					engagements de retraite ⁵
Membres du Conseil de surveillance					
Philippe Desmarescaux	Président du conseil de surveillance	0 ³	—	—	—
Jean Deleage	Membre du Conseil de surveillance	0 ³	—	—	—
Frank Mörich	Membre du Conseil de surveillance	0 ³	—	—	contrat de consultant
Denis Lucquin, représentant permanent de Sofinnova Partners	Membre du Conseil de surveillance	0 ³	—	—	—
Philippe Pouletty	Membre du Conseil de surveillance	0 ³	—	—	—
Frank Bulens	Membre du Conseil de surveillance	0 ³	—	—	—

(1) Les rémunérations indiquées correspondent uniquement aux salaires versés aux membres du Directoire au titre de leur contrat de travail.

(2) Un bonus collectif a été versé à l'ensemble des salariés de la Société. Il s'est élevé, pour l'année 2005, à 125% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires.

- (3) Les membres du Conseil de surveillance n'ont perçu aucun jeton de présence au cours du dernier exercice.
- (4) Les BSPCE, options et/ou actions gratuites dont bénéficient les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale sont décrits au paragraphe 17.2.4 du présent document de base.
- (5) Les prestations de retraite dont bénéficient les membres du Directoire sont décrites au paragraphe 19 du présent document de base et en note 2.i) en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS.

Les membres du Directoire sont liés à la Société par un contrat de travail, le salaire de base étant fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations.

Les membres du Directoire ne perçoivent aucune rémunération au titre de leur mandat social.

La société a mis en place une retraite complémentaire dite « article 83 » destinée aux membres du Directoire ainsi qu'à l'ensemble des cadres salariés de la Société. Ce régime de cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2% du salaire annuel, dont 1,2% pris en charge par l'employeur et 0,8% prise en charge par l'employé. (Voir paragraphe 19 du présent document de base et note 2.i) en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS).

Le montant total des rémunérations et des avantages de toute nature versés au titre de l'exercice 2005 par la Société aux membres du Comité exécutif dont les membres du directoire — voir tableau ci-dessous) s'est élevé à environ 600 milliers d'euros euros. Les rémunérations versables aux membres du Comité exécutif au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2006 devrait s'élever à environ 820 milliers d'euros.

La rémunération des membres du Directoire et des autres membres du Comité exécutif comporte une part variable qui peut atteindre environ 30% de la rémunération globale, consistant en des bonus individuels et collectifs (versé à l'ensemble des salariés de la Société). Le montant de ces bonus dépend des résultats de la Société et des performances individuelles de chacun. Il est arrêté par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations qui fixe annuellement les objectifs et apprécie ensuite leur réalisation. Le salaire de base des membres du Directoire et des autres membres du Comité exécutif est également fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations.

La Société n'a pas versé de jetons de présence à ses membres du Conseil de surveillance en 2005.

Voir paragraphe 17.2 du présent document de base pour une description des intérêts des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société.

15.2 MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNEES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES

Voir note 2.i) en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS du présent document de base.

CHAPITRE 16.

FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE

Les dispositions statutaires décrites dans le présent paragraphe seront celles applicables à compter de l'introduction en bourse.

16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE

Réunions du Directoire

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation du Président ou du membre du Directoire délégué à cet effet.

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 au moins la moitié de ses membres sont présents. Tout membre du Directoire peut se faire représenter ou participer aux réunions par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication. Aucun membre du Directoire ne peut disposer de plus d'un mandat. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des voix présentes et représentées.

Depuis sa nomination, en juin 2005, le Directoire s'est réuni deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le taux moyen de présence des membres ayant été de 100%.² Depuis le 1^{er} janvier 2006, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, le Directoire s'est réuni cinq fois, le taux moyen de présence des membres ayant été de 100%.

Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances 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 et dans le respect des restrictions de pouvoir arrêtés par le Conseil de surveillance.

Il ne peut ainsi, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance, décider la cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partiel des participations, la constitution de sûretés, ainsi que de cautions, avals et garanties.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de direction de la Société. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégialement la direction de la Société.

16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-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

² Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le Comité de direction (organe de direction de la Société avant sa transformation en SA le 13 juin 2005) s'est réuni à deux reprises, le taux moyen de présence de ses membres ayant été de 86,5%.

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 2005, le Conseil de surveillance s'est réuni trois fois, avec un taux moyen de présence des membres de 94%. Depuis le début de l'exercice 2006, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base, il s'est réuni trois fois, avec un taux moyen de présence de 100%.

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. Une fois par trimestre, le Conseil de surveillance reçoit un rapport présenté par le Directoire.

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives, en particulier celles énumérées au paragraphe 16.2 du présent document de base.

Le Conseil de surveillance présente à l'assemblée générale annuelle ses observations sur le rapport de gestion du Directoire et les comptes de l'exercice.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les 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.

16.3 COMITES, CONSEIL SCIENTIFIQUE ET CENSEUR

16.3.1 Comité d'audit

Le Comité d'audit a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 1^{er} juillet 2003 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006, avec pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur le contrôle interne ainsi que sur l'établissement des états financiers de la Société. A ce jour, les membres du Comité d'audit ne sont pas membres du Conseil de surveillance. Plus précisément, le Comité d'audit a pour mission de :

- contrôler l'intégrité de l'information financière publiée par la Société et vérifier la cohérence et la pertinence des normes comptables et des méthodes utilisées par la Société ;
- apprécier l'opportunité de la modification éventuelle des méthodes comptables ;
- évaluer au moins une fois par an la qualité des procédures de contrôle interne et des procédures de gestion des risques de la Société et, le cas échéant, notifier à la Société les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Le Comité d'audit assistera le président du Conseil de surveillance dans la rédaction du rapport sur le contrôle interne ; et,

- vérifier l'indépendance et l'objectivité des commissaires aux comptes. Pour se faire, il se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum deux fois par an.

Outre les membres, assistent aux réunions les représentants de la direction financière et du service qualité de la Société ainsi que les commissaires aux comptes.

Seuls les membres consultants indépendants perçoivent une indemnité pour leur participation aux réunions.

Les membres du Comité d'audit ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité d'audit depuis
Corinne Julié	Représentant de Vivéris Management, société de gestion des fonds Innoveris, actionnaires de la Société	2003
Xavier Paper	Consultant indépendant	2006
Jacques Véra	Consultant indépendant	2006

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2005. Le taux moyen de présence de ses membres s'est élevé à 100%. Il s'est réuni deux fois depuis le début de l'année 2006 avec un taux moyen de présence de 83%.

16.3.2 Comité des rémunérations

Le Comité des Rémunerations a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 17 janvier 2001 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006 avec pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur la politique de recrutement et de rémunération de la Société et sur la distribution des instruments participatifs aux salariés et dirigeant (options de souscription d'actions, actions gratuites) et intervenants extérieurs (BSA). Ainsi, le Comité des Rémunerations a pour mission de :

- vérifier le professionnalisme et l'objectivité des procédures de nomination des mandataires sociaux et membres du Comité exécutif, ainsi que celles de certains salariés clés. Le Comité est chargé d'organiser le recrutement des membres indépendants du Conseil de surveillance ;
- analyser la situation des membres du Conseil de surveillance au regard des relations qu'ils entretiennent par ailleurs avec la Société pour vérifier qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt et s'assurer que leur indépendance n'est pas compromise ;
- proposer des évolutions salariales des membres du Directoire et du Comité exécutif ;
- fixer les objectifs collectifs de la Société ainsi que les objectifs individuels des membres du Directoire et du Comité exécutif et effectuer des propositions quant aux bonus correspondant ;
- apprécier l'atteinte des objectifs et sur cette base, effectuer des recommandations quant au montant des bonus collectifs et individuels à attribuer définitivement chaque année aux membres du Directoire et du Comité exécutif ;
- former des recommandations sur la politique salariale de la Société pour les autres membres du personnel ;
- faire des recommandations au Directoire sur l'allocation des instruments participatifs décidés ou autorisés par les assemblées générales d'actionnaires.

Les membres du Comité des rémunérations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des Rémunérations depuis
Hervé Brailly	Président du Directoire	2001
Philippe Desmarescaux	Président du Conseil de surveillance	2001
Denis Lucquin (représentant de Sofinnova Partners)	Membre du Conseil de surveillance	2001
Philippe Pouletty	Membre du Conseil de surveillance	2003

Le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2005, avec un taux moyen de présence de ses membres de 100%. Il s'est réuni une fois depuis le début de l'année 2006 avec un taux moyen de présence de 75% jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base.

Les membres du Comité des rémunérations ne perçoivent aucune rémunération à ce titre.

La Société entend aménager les règles de fonctionnement du Comité des rémunérations aux fins de se conformer aux recommandations du rapport AFEP/MEDEF d'ici le 31 décembre 2007 (voir paragraphe 16.4 du présent document de base).

16.3.3 Conseil scientifique

Le Conseil scientifique a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 9 mai 2000.

Il a pour mission de :

- évaluer du point de vue scientifique la stratégie de développement de produits nouveaux de la Société ;
- évaluer la conduite des programmes de recherche menés par la Société pour mettre en œuvre cette stratégie, tant du point de vue des résultats obtenus que celui des compétences et savoir-faire ;
- proposer ou évaluer des opportunités d'acquisition de nouveaux produits et de nouvelles technologies.

Les membres du Conseil scientifique ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Bernard Malissen	Censeur au Conseil de surveillance et Consultant	2000
David Raulet	Consultant	2000
Stephan Kaufman	Consultant	2000
Philip Greenberg	Consultant	2000

Bernard Malissen est Président du Conseil scientifique de la Société, et participe au Conseil de surveillance en tant que censeur. Bernard Malissen est immunologue et directeur du Centre

d'Immunologie ISERM-CNRS de Marseille Luminy (CIML). Il a consacré l'essentiel de ses travaux à l'étude de la reconnaissance de l'antigène et de l'activation des cellules T, ainsi à la génétique du récepteur T. Il est à ce titre l'un des pionniers de l'immunologie moléculaire en Europe. Bernard Malissen a reçu la médaille d'argent du CNRS pour l'ensemble de ses travaux, ainsi que de nombreuses distinctions internationales.

David Raulet est spécialiste de l'immunologie cellulaire et moléculaire. A ce titre, il a puissamment contribué à l'avancée de la connaissance des lymphocytes T $\gamma\delta$ et des cellules NK. Ses travaux récents ont porté sur les récepteurs stimulateurs et inhibiteurs mis en œuvre par les cellules NK pour la détection des cellules tumorales, et sur les molécules correspondant à ces récepteurs. David Raulet a dirigé le département d'immunologie de l'université de Californie à Berkeley et enseigne l'immunologie dans le département biologie cellulaire et moléculaire de cette université. En 1999, il a reçu le prix Choh Hao Li pour l'ensemble de ses travaux, et en 2002 le prix William B. Coley d'immunologie. Avant de rejoindre Berkeley en 1991, il fut assistant et professeur associé au MIT.

Stefan Kaufmann est membre de la société Max Planck et président de la Fédération Européenne des Sociétés Immunologiques (« EFIS »). Il dirige le département de biologie infectieuse de l'Institut Max Planck à Berlin et est également professeur d'immunologie à l'hôpital Charité de Berlin. Il est notamment connu pour ses études sur le mode de contrôle des infections bactériennes intracellulaires par la réponse immunitaire (et notamment le cas de la tuberculose). Les conséquences de ces travaux sont particulièrement importantes dans le domaine de la vaccination antituberculeuse. Stefan Kaufmann a reçu le prix Aronson de l'Etat de Berlin (1988) et le prix de la Société Allemande pour l'Hygiène et la Microbiologie (1993).

Philip Greenberg est professeur en médecine et d'immunologie à l'Université de Washington et dirige et département d'immunologie au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle. L'activité de son laboratoire de Philip Greenberg est centrée sur l'étude de la réponse immunitaire T anti-tumorale, et le développement de nouvelles approches cellulaires et moléculaires d'immuno-intervention en cancérologie. Il est à ce titre l'un des pionniers de l'immunothérapie cellulaire adoptive.

Les membres du Conseil scientifique perçoivent une rémunération en fonction de leur participation aux réunions du Conseil scientifique. Au titre de l'exercice 2005, le montant global de cette rémunération s'est élevé à 19 428 euros.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, le Conseil scientifique de la Société s'est réuni deux fois, et le taux de présence de ses membres a été de 100%. Depuis le début de l'exercice 2006, il s'est réuni une fois, avec un taux de présence de 100% à la date d'enregistrement du présent document de base.

16.3.4 Collège des censeurs

L'article 22 des statuts (tels qu'en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé) prévoit la faculté pour l'Assemblée générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs participent à toutes les réunions du Conseil de surveillance, avec voix consultative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres du Conseil de surveillance. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discréetion.

A ce jour, trois personnes occupent les fonctions de censeur au sein de la Société, renouvelées par l'Assemblée générale ordinaire de la Société s'étant tenue le 29 mars 2006 :

- La société Axa Investment Managers, société de gestion de fonds Axa Placement Innovation II et Axa Placement Innovation III, tous deux actionnaires de la Société ;
- La société Gilde Europe Food & Agribusiness Fund BV, actionnaire de la Société ; et
- Monsieur Bernard Malissen, Président du Conseil scientifique de la Société.

16.3.5 Contrôle interne

En tant que société anonyme (depuis sa transformation le 13 juin 2005) ne faisant pas appel public à l'épargne, la Société n'avait pas l'obligation d'émettre de rapport sur le contrôle interne au titre de l'exercice 2005.

Néanmoins, à la date d'enregistrement du présent document de base, la Société dispose de procédures de contrôle interne en matière de commandes et d'achats (certifiées ISO 9001:2000), de décaissements et de règlements (dissociation des fonctions de production et d'exécution) et de production des états comptables (le directeur financier n'ayant pas la possibilité de passer les écritures comptables).

Dans la perspective de la prochaine introduction en bourse, la Société souhaite que les mesures déjà prises en matière de contrôle interne se renforcent afin de développer et maintenir un dispositif d'identification des risques ainsi que les procédures de contrôle associées. Cette démarche vise à assurer la sécurité, la qualité, la confidentialité et la disponibilité des informations financières de la Société par la mise en place de procédures de contrôle interne conformes aux normes en vigueur.

Le Président du Conseil de surveillance et les commissaires aux comptes de la Société établiront un rapport sur le contrôle interne dans les conditions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D' ENTREPRISE

Il existe au sein de la Société deux comités : le Comité d'audit et le Comité des rémunérations (voir paragraphes 16.3.1 et 16.3.2 du présent document de base).

Une réflexion plus approfondie sur le thème de la gouvernance d'entreprise a été engagée au sein de la Société. Il est envisagé de compléter le dispositif existant en mettant en place des mesures compatibles avec les recommandations du rapport AFEP/MEDEF d'octobre 2003 intitulé « Le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées », tout en veillant à adapter ce dispositif à la taille et aux moyens de la Société.

CHAPITRE 17.

SALARIES

17.1 RESSOURCES HUMAINES

Les contrats de travail des salariés français sont soumis à la Convention collective de l'Industrie Pharmaceutique. La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

Au 31 décembre 2005, la Société comptait 54 employés (à plein temps ou 4/5^e), contre 41 au 31 décembre 2004 et 33 au 31 décembre 2003 :

Direction (Comité exécutif)	5
Scientifiques (docteurs en sciences, médecine et pharmacie)	13
Ingénieurs et techniciens	25
Autres (personnel de soutien)	11

Au 31 décembre 2005, 75% environ du personnel travaillait directement sur les opérations. Le reste du personnel avait des fonctions de soutien, comme la propriété intellectuelle, les ressources humaines, les affaires juridiques, la comptabilité et l'informatique.

Au 31 décembre 2005, l'âge moyen du personnel était de 34 ans et demi. La répartition homme / femme était de 40/60%.

A la date d'enregistrement du présent document de base, le nombre d'employés est de 62.

17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GENERALE DE LA SOCIETE

17.2.1 Tableau de synthèse de la participation actuelle et future au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale

Membres du Directoire, du Comité de surveillance ou du Comité exécutif	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées ¹ (II)	Total (IV) (I+II)	Nombre total d'actions nouvelles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, BCE, ou de l'acquisition définitive des actions gratuites) (III)	Total (III+IV)	Pourcentage du capital dilué ²
Membres du Directoire						
Hervé Brailly	494 960	—	494 960	285 000	779 960	4,00%
François Romagné	197 840	—	197 840	180 000	377 840	1,94%
Stéphane Boissel	28 580	—	28 580	345 000	373 580	1,92%
Membres du Conseil de surveillance						
Philippe Desmarestaux ³	20	98 980	99 000	—	99 000	0,51%
Frank Bulens ⁴	20	1 925 000	1 925 020	—	1 925 020	9,90%
Philippe Pouletty	20	—	20	100 000	100 020	0,51%
Jean Deleage ⁵	20	2 128 500	2 128 520	—	2 128 520	10,94%
Sofinnova Partners ⁶ , représentée par Denis Lucquin	20	2 533 500	2 533 520	—	2 533 520	13,02%
Frank Mörich	20	—	20	—	20	0,00%
Comité exécutif						
Patrick Squiban	—	—	—	97 500	97 500	0,50%
Jérôme Tiollier	28 580	—	28 580	230 000	258 580	1,33%
Total	750 080	6 685 980	7 436 060	1 237 500	8 673 560	44,59%
Autres actionnaires	16 398 800	10 461 900	—	1 068 500	10 780 320	55,41%
Total	17 147 880	—	17 147 880	2 306 000	19 453 880	100%

(1) Sont visées par entités liées les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de natures capitalistiques, statutaires ou contractuelles (contrat de travail ou autre).

(2) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de base et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date, mais hors exercice des BSA « ratchet » qui deviendront caducs à l'occasion de l'introduction en bourse (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

(3) Philippe Desmarestaux est nu-propriétaire et gérant de la SCI Pajol, laquelle détient 94 031 actions de la Société.

(4) Frank Bulens est lié au groupe GIMV, lequel détient 1 925 000 actions de la Société.

(5) Jean Deleage est lié au groupe Alta, lequel détient 2 128 500 actions de la Société.

(6) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR, lequel détient 2 533 500 actions de la Société.

17.2.2 Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société

A la date d'enregistrement du présent document de base, les intérêts des membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif se présentent comme suit :

<u>Membres du Directoire et du Comité de surveillance</u>	<u>Nombre d'actions</u>	<u>%¹</u>
Membres du Directoire		
Hervé Brailly	494 960	2,89%
François Romagné	197 840	1,15%
Stéphane Boissel	28 580	0,17%
Membres du Conseil de surveillance		
Philippe Desmarescaux	20	ns
Frank Bulens	20	ns
Philippe Pouletty	20	ns
Jean Deleage	20	ns
Sofinnova Partners, représentée par Denis Lucquin ²	20	ns
Frank Mörich	20	ns
Comité exécutif		
Patrick Squiban	—	0,00%
Jérôme Tiollier	28 580	0,17%

(1) Calculé par rapport au montant du capital social de la Société tel qu'il s'établit à la date d'enregistrement du présent document de base.

(2) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR.

17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action

Il existe actuellement deux plans d'options de souscription d'actions :

- le premier, décidé par le Comité de direction du 1^{er} juillet 2003 sur délégation de l'assemblée générale tenue le même jour. 28 500 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Options 2003 »);
- le second, décidé par le Comité de direction du 13 juin 2005 sur autorisation de l'assemblée générale du 22 juillet 2004. 25 000 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Options 2005 »)

Les informations principales concernant chacun de ces plans d'options de souscriptions d'actions figurent au paragraphe 21.1.3.2 du présent document de base.

Le tableau ci-dessous présente les options détenues, à la date d'enregistrement du présent document de base, par les membres du Directoire et les autres membres du Comité exécutif :

<u>Nom</u>	<u>Options 2003</u>	<u>Options 2005</u>	<u>Total des actions potentielles</u>	<u>Pourcentage du capital dilué⁽¹⁾</u>
M. Hervé Brailly	—	3 000	60 000	0,31%
M. François Romagné	—	2 000	40 000	0,21%
M. Stéphane Boissel	9 000	2 000	220 000	1,13%
M. Patrick Squiban	—	3 000	60 000	0,31%
M. Jérôme Tiollier	3 000	2 000	100 000	0,51%

-
- (1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de base et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date, mais hors exercice des BSA « ratchet » qui deviendront caducs à l'occasion de l'introduction en bourse (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

Aucun membre du Conseil de surveillance n'a bénéficié d'options.

17.2.4 Autres titres donnant accès au capital

17.2.4.1 Bons de souscription d'actions souscrits par des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

L'assemblée générale du 22 décembre 2001 a réservée l'émission de 2 000 BSA à Philippe Pouletty, lequel les a souscrits intégralement (les « BSA 2001-1 »).

En 2003, une nouvelle émission de 3 000 BSA réservée à Philippe Pouletty a été décidée par l'assemblée générale du 1^{er} juillet 2003, lequel a souscrit intégralement (les « BSA 2003 »).

Les conditions et modalités de ces émissions sont détaillées au paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base.

Nom	BSA 2001-1	BSA 2003-1	Total des actions potentielles	Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾
Philippe Pouletty	2 000	3 000	100 000	0,51%

- (1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de base et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date, mais hors exercice des BSA « ratchet » qui deviendront caducs à l'occasion de l'introduction en bourse (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

Aucun autre membre du Conseil de surveillance et aucun membre du Directoire ou du Comité exécutif n'a souscrit de BSA émis par la Société.

17.2.4.2 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribués aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») détenus par les membres du Directoire et les membres du Comité exécutif non membres du Directoire à la date d'enregistrement du présent document de base (ces BSPCE sont présentés plus en détail au paragraphe 21.1.3.3 du présent document de base) :

Nom	BSPCE	Total des actions potentielles	Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾
M. Hervé Brailly	—	—	—%
M. François Romagné	—	—	—%
M. Stéphane Boissel	—	—	—%
M. Patrick Squiban	—	—	—%
M. Jérôme Tiollier	3 000	60 000	0,31%

- (1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émises à la date d'enregistrement du présent document de base et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date, mais hors exercice des BSA « ratchet » qui deviendront caducs à l'occasion de l'introduction en bourse (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

17.2.5 Attribution gratuite d'actions au bénéfice de membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 29 mars 2006, a décidé, le 24 avril 2006 d'attribuer gratuitement 751 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro au profit de ses salariés. Ces attributions gratuites d'actions sont détaillées au paragraphe 21.1.3.4 du présent document de base.

A la date d'enregistrement du présent document de base, les membres du Directoire et du Conseil de surveillance et les autres membres du Comité exécutif bénéficient des actions gratuites suivantes :

Nom	Actions gratuites	Total des actions potentielles	Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾
M. Hervé Brailly	225 000	225 000	1,16%
M. François Romagné	140 000	140 000	0,72%
M. Stéphane Boissel	125 000	125 000	0,65%
M. Patrick Squiban	37 500	37 500	0,19%
M. Jérôme Tiollier	70 000	70 000	0,36%

(1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émises à la date d'enregistrement du présent document de base et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date, mais hors exercice des BSA « ratchet » qui deviendront caducs à l'occasion de l'introduction en bourse (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

17.3 INTERESSEMENT DES SALARIES

17.3.1 Intéressement du personnel

Néant.

17.3.2 Plan d'épargne d'entreprise

La Société a mis en place le 29 octobre 2004 un plan d'épargne d'entreprise.

Tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois dans l'entreprise peuvent participer au plan. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, l'intéressement éventuel, l'apport d'actions de l'entreprise, 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 effectuer un versement d'au minimum 50 euros, le montant total des versements annuels ne pouvant excéder 25% de :

- sa rémunération annuelle brute s'il est salarié et de ses pensions de retraite s'il est retraité ;
- du revenu perçu au titre des fonctions qu'il exerce dans l'entreprise s'il est mandataire social.

L'entreprise doit au minimum prendre à sa charge les frais de fonctionnement du plan. Aucun abondement spécifique autre n'est prévu à la charge de l'entreprise.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du premier jour du septième mois de l'année de versement (soit le 1^{er} juillet), ou du premier jour du quatrième mois du cinquième exercice annuel suivant celui de leur acquisition si l'entreprise a institué un régime de participation aux résultats (soit le 1^{er} avril). Les sommes versées sont affectées à la souscription de titres de l'entreprise et/ou de

parts de fonds commun de placement (cinq fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan) suivant le choix exprimé par le salarié. A défaut de choix exprimé par ce-dernier, les sommes versées seront affectées à un Fond commun de placement dédié à cet effet, et désigné dans le Plan.

A la date d'enregistrement du présent document de base aucun versement n'a été effectué sur ce plan.

CHAPITRE 18.

PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 IDENTITE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital de la Société est réparti entre 41 actionnaires. Il n'existe pas d'autres actionnaires que ceux mentionnés au paragraphe 18.2 détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 0,5% du capital ou des droits de vote de la Société.

18.2 REPARTITION DU CAPITAL SOCIAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous présente l'actionnariat de la Société à la date d'enregistrement du présent document de base. Certains des actionnaires de la Société détiennent ces actions directement ou au travers d'entités liées, c'est-à-dire placées sous contrôle commun d'une autre entité au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ou gérées par une même société de gestion. A ce titre, le tableau ci-après n'indique que la participation globale au capital de ces entités liées.

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	% ¹	Nombre	% ²
Investisseurs privés	1 253 480	7,31	1 253 480	7,31
Dont mandataires sociaux :	721 500	4,21	721 500	4,21
— Hervé Brailly ³	494 960	2,89	494 960	2,89
— François Romagné ⁴	197 840	1,15	197 840	1,15
— Stéphane Boissel ⁵	28 580	0,17	28 580	0,17
— Philippe Desmarescaux ⁶	20	0,00	20	0,00
— Philippe Pouletty ⁷	20	0,00	20	0,00
— Frank Mörich	20	0,00	20	0,00
— Frank Bulens ⁸	20	0,00	20	0,00
— Sofinnova Partners SA ⁹	20	0,00	20	0,00
— Jean Deleage ¹⁰	20	0,00	20	0,00
Dont salariés ¹¹ , parmi lesquels :	42 920	0,25	42 920	0,25
— Jérôme Tiollier ¹²	28 580	0,17	28 580	0,17
Dont autres investisseurs privés, parmi lesquels :	489 060	2,85	489 060	2,85
— SC Pajol	98 980	0,58	98 980	0,58
Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers	12 263 860	71,52	12 263 860	71,52
Dont :				
— Sofinnova Capital III FCPR	2 533 500	14,77	2 533 500	14,77
— Groupe Alta	2 128 500	12,41	2 128 500	12,41
— Groupe GIMV	1 925 000	11,23	1 925 000	11,23
— Groupe AXA	1 637 880	9,55	1 637 880	9,55
— Gilde Europe food & Agribusiness Fund BV	1 089 880	6,36	1 089 880	6,36
— Auriga Ventures I FCPR	865 320	5,05	865 320	5,05
— Groupe Innoveris	724 940	4,22	724 940	4,22
— Pechel Industries	558 820	3,26	558 820	3,26
— Groupe NIF	533 340	3,11	533 340	3,11
— Quilvest Capital France	266 680	1,56	266 680	1,56
Partenaires industriels¹³	3 580 540	20,88	3 580 540	20,88
— Novo Nordisk	3 580 540	20,88	3 580 540	20,88
Autres	50 000	0,29	50 000	0,29
— Inserm Transfert Initiative ¹⁴	50 000	0,29	50 000	0,29
Total	17 147 880	100	17 147 880	100

(1) Calculé par rapport au montant du capital social de la Société tel qu'il s'établit à la date d'enregistrement du présent document de base.

- (2) Calculé par rapport au nombre total de droits de vote à la date d'enregistrement du présent document de base.
- (3) Hervé Brailly a bénéficié en outre de l'attribution de 225 000 actions gratuites en sa qualité de salarié à la suite de la décision du Directoire du 24 avril 2006 sur délégation de l'Assemblée générale du 29 mars 2006 (voir paragraphe 17.2.5 du présent document de base). Il détient par ailleurs 3 000 Options 2005 permettant la souscription de 60 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.3 du présent document de base).
- (4) François Romagné a, en outre, bénéficié de l'attribution de 140 000 actions gratuites en sa qualité de salarié à la suite de la décision du Directoire du 24 avril 2006 sur délégation de l'Assemblée générale du 29 mars 2006 (voir paragraphe 17.2.5 du présent document de base). Il détient par ailleurs 2 000 Options 2005 permettant la souscription de 40 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.3 du présent document de base).
- (5) Stéphane Boissel a, en outre, bénéficié de l'attribution de 125 000 actions gratuites en sa qualité de salarié à la suite de la décision du Directoire du 24 avril 2006 sur délégation de l'Assemblée générale du 29 mars 2006 (voir paragraphe 17.2.5 du présent document de base). Il détient par ailleurs 2 000 Options 2005 et 9 000 options 2003 permettant la souscription de 220 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.3 du présent document de base).
- (6) Philippe Desmarescaux est l'actionnaire de contrôle de la SC Pajol, laquelle détient 98 980 actions de la Société.
- (7) Philippe Pouletty détient par ailleurs 2 000 BSA 2001 et 3 000 BSA 2003 donnant droit à la souscription de 100 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.4.1 du présent document de base).
- (8) Frank Bulens est lié au groupe GIMV, lequel détient 1 925 000 actions de la Société.
- (9) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR, lequel détient 2 533 500 actions de la Société.
- (10) Jean Deleage est lié au groupe Alta, lequel détient 2 128 500 actions de la Société.
- (11) 4 personnes, hors mandataires sociaux liés à la Société par un contrat de travail, aucune ne détenant plus de 28 580 actions à la date d'enregistrement du présent document de base.
- (12) Jérôme Tiollier a en outre bénéficier de l'attribution de 70 000 actions gratuites en sa qualité de salarié à la suite de la décision du Directoire du 24 avril 2006 sur délégation de l'Assemblée générale du 29 mars 2006 (voir paragraphe 17.2.5 du présent document de base). Il détient par ailleurs 3 000 Options 2003 et 2 000 Options 2005 permettant la souscription de 10 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.3 du présent document de base). Il détient enfin 3 000 BSPCE permettant la souscription de 60 000 actions nouvelles (voir paragraphe 17.2.4 du présent document de base).
- (13) Novo Nordisk A/S et la Société ont conclu en mars 2006 un accord de collaboration et de licence (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base).
- (14) Inserm Transfert Initiative détient, en outre, 7 500 bons de souscription d'actions attachés aux actions qu'elle détient permettant la souscription de 150 000 actions nouvelles (voir paragraphe 21.1.3.1 du présent document de base).

18.3 CONTROLE DE LA SOCIETE PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la connaissance de la Société :

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

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient directement ou indirectement plus de 40% des droits de vote de la Société (Novo Nordisk A/S, l'actionnaire détenant la plus forte participation dans le capital, n'ayant une participation que de 20,88%), susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

18.4 PACTES D'ACTIONNAIRES

Le pacte d'actionnaires conclu entre les principaux actionnaires de la Société, en vigueur à la date d'enregistrement du présent document de base, deviendra caduc à compter du jour de la première cotation de la Société sur un marché réglementé.

Les actionnaires n'ont pas indiqué avoir l'intention de conclure un nouveau pacte d'actionnaires et, de manière plus générale, leur souhait d'agir de concert.

CHAPITRE 19.

OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Avec Monsieur Frank Mörich, membre du Conseil de surveillance

Monsieur Frank Mörich fournit à la Société des prestations de Conseil en stratégie scientifique et de développement selon les termes du contrat « *Consulting service agreement* » daté du 27 juillet 2004. Cet accord prévoit que le montant total des honoraires versés à Monsieur Mörich s'élèvera à 20 000 euros par an.

Le montant total des honoraires versés à Monsieur Mörich au titre de cette convention s'est élevé à 20 000 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005.

Cette convention a été autorisée par l'Assemblée générale du 13 juin 2005.

Avec Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire

- La Société a souscrit le 3 janvier 2000 au bénéfice de Monsieur Hervé Brailly un contrat de retraite « Article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la Société. Ce contrat a été autorisé par l'Assemblée générale du 15 juin 2001.
- Une Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC) garantissant le versement d'une indemnité en cas de chômage (dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel) a été consentie, sur autorisation du Conseil de surveillance du 23 septembre 2005, à Monsieur Hervé Brailly, en sa qualité de mandataire social. La cotisation est estimée à 5 706 euros pour l'année 2006.

Avec Monsieur François Romagné, membre du Directoire

La Société a souscrit le 1^{er} février 2000 au bénéfice de Monsieur François Romagné un contrat de retraite « Article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la Société.

Avec Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire

La Société a souscrit le 2 septembre 2002 au bénéfice de Monsieur Stéphane Boissel un contrat de retraite « Article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la Société.

Avec Novo Nordisk A/S, actionnaire

Pour une description de l'accord de collaboration voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base ainsi que la note 20 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS.

CHAPITRE 20.

INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 COMPTES ANNUELS AUX 31 DECEMBRE 2003, 2004 ET 2005 EN NORMES FRANCAISES

Bilan
(en milliers d'euros)

	Note	Au 31 décembre			
		2003	2004	2005	
Actif					
Actif immobilisé					
Immobilisations incorporelles	3	361	392	34	
Constructions	4	223	230	204	
Installations techniques, matériel et outillage	4	645	637	454	
Autres immobilisations corporelles		19	28	26	
Avances et acomptes		1	2	20	
Immobilisations financières		18	18	29	
Total actif immobilisé		1 267	1 307	766	
Actif circulant					
Stocks	5	—	—	—	
Clients et comptes rattachés	6	1 503	10	39	
Autres créances	7	2 573	2 936	4 025	
Valeurs mobilières de placement	8	14 470	24 850	17 692	
Disponibilités	8	412	160	206	
Total actif circulant		18 958	27 956	21 962	
Comptes de régularisation					
Charges constatées d'avance	9	150	245	1 614	
Ecart de conversion actif		—	—	1	
Total comptes de régularisation		150	245	1 615	
Total de l'actif		20 375	29 508	24 344	

Bilan
(en milliers d'euros)

	Note	Au 31 décembre			
		2003	2004	2005	
Passif					
Capitaux propres					
Capital	10	526	745	745	
Prime d'émission	10	24 091	38 891	38 891	
Report à nouveau		(4 575)	(9 698)	(14 236)	
Résultat de l'exercice		(5 122)	(5 140)	(5 956)	
Provisions réglementées	12	186	210	222	
Total capitaux propres		15 105	25 009	19 666	
Autres fonds propres					
Avances conditionnées	11	1 750	1 750	2 015	
Total autres fonds propres		1 750	1 750	2 015	
Provisions pour risques et charges					
Provisions pour risques	12	861	61	62	
Pensions et obligations similaires	12	3	8	16	
Total provisions pour risques et charges		864	69	77	
Dettes					
Emprunts et dettes	13	556	570	559	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 138	1 605	1 355	
Dettes fiscales et sociales		389	426	649	
Autres dettes		0	66	16	
Produits constatés d'avance	14	573	13	7	
Total des dettes		2 655	2 680	2 586	
Total du passif		20 375	29 508	24 344	

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos le 31 décembre		
		2003	2004	2005
Chiffre d'affaires	14	1 040	1 310	1 300
Subventions d'exploitation		113	32	198
Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges	12	6	1 431	62
Total des produits d'exploitation		1 159	2 773	1 560
Achats de matières premières et autres approvisionnements	15	(975)	(1 528)	(858)
Variation de stocks de matières premières	16	318	397	—
Autres achats et charges externes	17	(3 234)	(4 301)	(4 724)
Impôts taxes et versements assimilés		(23)	(38)	(72)
Salaires et traitements	18	(1 383)	(1 727)	(2 288)
Charges sociales	18	(608)	(279)	(507)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	19	(349)	(443)	(293)
Dotations aux provisions sur actifs	12	(560)	(1 078)	—
Dotations aux provisions pour risques et charges	12	(800)	(5)	(8)
Autres charges		(7)	(61)	(37)
Total des charges d'exploitation		(7 621)	(9 064)	(8 787)
Résultat d'exploitation		(6 462)	(6 291)	(7 227)
Produits / (charges) financiers, nets	20	393	290	285
Résultat courant avant impôt		(6 070)	(6 001)	(6 941)
Produits / (charges) exceptionnels, nets	21	(1)	(37)	39
Crédit d'impôt recherche	22	948	897	946
Résultat de l'exercice		(5 122)	(5 140)	(5 956)

Tableau des flux de trésorerie
 (en milliers d'euros)

Note	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Flux de trésorerie liés à l'activité			
Résultat net comptable	(5 122)	(5 140)	(5 956)
<i>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité:</i>			
Amortissements et provisions	1 738	160	313
Plus ou moins values sur cession et mises au rebut d'actifs	(11)	55	—
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(1 599)	529	(1 614)
(Gains) / pertes de change sur compte bancaire en USD	75	6	(6)
Flux de trésorerie généré par l'activité	(4 919)	(4 390)	(7 263)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations	(489)	(508)	(108)
Cessions d'immobilisations	84	—	—
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(405)	(508)	(108)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Produit brut de l'émission d'actions	10	—	15 018
Encaissements provenant de nouveaux emprunts	853	23	265
Remboursements d'emprunts	(114)	(9)	(12)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	739	15 032	253
Gains / (pertes) de change sur la trésorerie	(75)	(6)	6
Variation de la trésorerie	(4 660)	10 128	(7 112)
Trésorerie à l'ouverture	19 542	14 882	25 009
Trésorerie à la clôture	14 882	25 010	17 897
dont :			
Disponibilités	412	160	206
Valeurs mobilières de placement	14 470	24 850	17 692
Total de la trésorerie à la clôture	14 882	25 010	17 898

Tableau de variation des capitaux propres
 (en milliers d'euros)

	Note	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total capitaux propres
Solde au 31 décembre								
2002		526	526	24 091	(1 708)	(2 867)	154	20 196
Affectation du résultat de l'exercice 2002		—	—	—	(2 867)	2 867	—	—
Dotation nette aux amortissements dérogatoires		—	—	—	—	—	31	31
Résultat de l'exercice 2003		—	—	—	—	(5 122)	—	(5 122)
Solde au 31 décembre								
2003		526	526	24 091	(4 575)	(5 122)	185	15 105
Affectation du résultat de l'exercice 2003		—	—	—	(5 122)	5 122	—	—
Résultat de l'exercice 2004		—	—	—	—	(5 140)	—	(5 140)
Augmentation de capital, février 2004	10	19	19	—	—	—	—	19
Augmentation de capital, mars 2004	10	67	67	4 933	—	—	—	5 000
Augmentation de capital, juillet 2004	10	133	133	9 867	—	—	—	10 000
Dotation nette aux amortissements dérogatoires		—	—	—	—	—	25	25
Solde au 31 décembre								
2004		745	745	38 891	(9 697)	(5 140)	210	25 009
Affectation du résultat de l'exercice 2004		—	—	—	(5 140)	5 140	—	—
Résultat de l'exercice 2005		—	—	—	—	(5 956)	—	(5 956)
Dotation nette aux amortissements dérogatoires		—	—	—	—	—	12	12
Changement de méthode : produits consommés	2 b2	—	—	—	956	—	—	956
Changement de méthode : immobilisations incorporelles	2 b1	—	—	—	(355)	—	—	(355)
Solde au 31 décembre								
2005		745	745	38 891	(14 236)	(5 956)	222	19 666

Notes aux états financiers

1) Faits caractéristiques de l'exercice

Outre les changements de méthodes comptables décrits en Notes 2 b, les circonstances qui affectent la comparabilité des exercices présentés sont essentiellement celles décrites ci-dessous.

La Société bénéficie des exonérations de charges sociales relatives au statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1^{er} janvier 2004.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

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

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06 et n° 2002-10 relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005.

b) Changements de réglementation et de méthodes comptables

Les modifications dans les méthodes d'évaluation retenues à compter du 1^{er} janvier 2005 lors de la première application de la nouvelle réglementation sur les actifs (Règlement CRC n° 2004-06 relatif à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs), sont présentés ci-après.

Conformément à la réglementation comptable française (PCG, art. 314-1), l'effet des nouvelles méthodes, après impôt exigible, et calculé comme si la nouvelle méthode avait toujours été appliquée, a été imputé dans les capitaux propres au poste « report à nouveau » à l'ouverture de l'exercice 2005. Des comptes pro forma des exercices antérieurs, établis selon les nouvelles méthodes, sont présentés en Note 25.

b1) Traitement des immobilisations incorporelles

En application de la nouvelle réglementation comptable sur les actifs, applicable à compter du 1^{er} janvier 2005, une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

En accord avec cette nouvelle réglementation, il a été décidé de comptabiliser les dépenses de propriété intellectuelle en charges en raison de la difficulté d'évaluer avec fiabilité le coût de ces dépenses au moment de la signature du contrat.

Pour les exercices 2003 et 2004 :

- les paiements au titre d'options sur licences étaient inscrits à l'actif du bilan en immobilisations incorporelles en cours. Une provision pour dépréciation était comptabilisée dès lors qu'une incertitude existait sur la levée des options concernées ;
- les paiements au titre de licences acquises, pouvant correspondre à la prise en charge de frais de propriété intellectuelle passés ou présents, à des coûts d'accès à la technologie, et à des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons étaient inscrites à l'actif en immobilisations incorporelles lors de leur versement et amortis sur cinq ans à compter de leur date d'inscription à l'actif.

L'incidence de ce changement de méthode est une réduction de 355 milliers d'euros des capitaux propres à l'ouverture de l'exercice clos le 31 décembre 2005, correspondant au montant net des immobilisations incorporelles concernées au 31 décembre 2004.

b2) Traitement des produits consommés

La Société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, qui a aligné la définition des stocks sur celle de la norme IAS 2, selon laquelle ne peuvent être inscrits dans cette rubrique que les éléments destinés à être vendus en l'état ou à l'issue d'un processus de production, exclut désormais que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche et développement. Toutefois, la part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice doit désormais être inscrite en charges constatées d'avance, en application du Plan Comptable Général.

L'incidence de ce changement de réglementation a eu un impact positif de 956 milliers d'euros sur les capitaux propres à l'ouverture de l'exercice clos le 31 décembre 2005.

b3) Absence d'incidence de la première application de la nouvelle réglementation relative à l'amortissement et à la dépréciation des actifs immobilisés

Le règlement CRC n° 2002-10 relatif à l'amortissement et à la dépréciation des actifs immobilisés n'a pas eu d'incidence sur les comptes de la Société. Les analyses effectuées par la Société ont montré que :

- la valeur résiduelle à l'issue de la période d'amortissement ne peut être estimée de façon fiable, et en conséquence, la base amortissable est constituée de la valeur d'origine des biens ;
- aucune immobilisation ne peut être décomposée en composants répondant aux critères suivants :
 - Durée réelle d'utilisation différente de celle de la structure ; et
 - Remplacement au cours de la durée d'utilisation ;
- la durée d'usage fiscale peu n'est pas différente de la durée d'utilisation ; et
- aucun indice de perte de valeur n'existe.

c) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

c1) Amortissement économique pour dépréciation

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilisation estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée d'utilisation propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Agencements et aménagements des constructions	10 ans
Installations techniques, matériel et outillage	5 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

c2) Amortissement dérogatoire

Un amortissement fiscal est constaté sur le matériel et outillage affecté à la recherche. Pour les investissements réalisés à ce titre entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2005, la Société a opté pour l'application du coefficient dégressif majoré.

En application de la réglementation comptable française, l'avantage fiscal correspondant à l'excédent de l'amortissement fiscal sur l'amortissement économique est porté au passif au compte amortissement dérogatoire, qui est présenté au bilan dans les capitaux propres en « Provisions réglementées ».

d) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

d1) Frais de recherche et de développement

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06 à compter du 1^{er} janvier 2005, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés.

Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par la Société antérieurement au changement de réglementation.

d2) Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées sont évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Ces éléments sont amortis sur la durée de leur utilisation par la Société, selon les coefficients annuels suivants :

Brevets	20%
Logiciels	50%

e) Disponibilités et placements

Les disponibilités comprennent les espèces et toutes les valeurs qui, en raison de leur nature, sont immédiatement convertibles en espèces pour leur montant nominal.

Les valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont des titres non représentatifs d'une quote-part de capital, dont l'achat constitue un placement de trésorerie transitoire ou permanent, non spéculatif. L'objectif de la Société est d'obtenir une rentabilité minimale mesurée en général en référence à l'EONIA, par la perception d'un revenu (dividendes ou intérêts) et/ou par la réalisation d'une plus-value de la revente.

La Société compare lors de chaque clôture le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement à leur valeur d'inventaire, cette dernière étant pour les SICAV et fonds communs de placement monétaires leur valeur liquidative, pour chaque ligne de titres.

Seules les moins-values latentes affectent le résultat de l'exercice. Elles font l'objet d'une provision pour dépréciation. Les plus-values latentes ne sont pas comptabilisées mais sont néanmoins soumises à l'impôt sur les bénéfices.

f) Impôt sur les bénéfices et crédit d'impôt recherche

L'impôt sur les bénéfices est comptabilisé selon la méthode de l'impôt exigible. Dans cette méthode, la charge d'impôt de l'exercice est le montant dû à l'Etat, le produit d'impôt de l'exercice est le crédit d'impôt octroyé par l'Etat au titre de l'exercice, et il n'est pas tenu compte de l'impôt différé résultant des effets futurs des différences temporaires et déficits fiscaux reportables.

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les bénéfices dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Les sociétés bénéficiant d'une exonération temporaire d'impôt sur les bénéfices peuvent, pendant les trois premières années de leur création, obtenir la restitution immédiate du crédit d'impôt recherche.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

g) Avances conditionnées et autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les avances reçues de l'Etat comportent généralement une part dont le remboursement est obligatoire, classée en emprunts, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées. Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres ».

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement sont comptabilisées dans le résultat exceptionnel de l'exercice d'octroi.

Depuis janvier 2004, la Société déclare bénéficiier du nouveau statut de *Jeune Entreprise Innovante* ("JEI"). A ce titre, elle a bénéficié de réductions de charges de sécurité sociale pour ses salariés affectés principalement à des projets de recherche.

h) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

i) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques. Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants reçus avant que les critères de reconnaissance du chiffre d'affaires décrits ci-dessus ne soient remplis, sont comptabilisés en produits constatés d'avance.

Lorsque les paiements reçus sont soumis à une condition résolutoire, le chiffre d'affaires est comptabilisé et une provision pour risques est constituée à hauteur du chiffre d'affaires dégagé.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

3) Immobilisations incorporelles

Les variations des immobilisations incorporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	<u>Logiciels</u>	<u>Brevets</u>	<u>Options sur licences et licences</u>	<u>Total</u>
Exercice clos le 31 décembre 2003				
Solde net à l'ouverture	5	—	196	201
Acquisitions	2	—	282	284
Amortissements et provisions	—	—	(124)	(124)
Solde net à la clôture	7	—	354	361
Exercice clos le 31 décembre 2004				
Solde net à l'ouverture	7	—	354	361
Acquisitions	14	30	174	218
Cessions et mises au rebut	—	—	(30)	(30)
Amortissements et provisions	(13)	(1)	(143)	(157)
Solde net à la clôture	8	29	355	392
Exercice clos le 31 décembre 2005				
Solde net à l'ouverture	8	29	355	392
Changement de méthode comptable (Note 2 b1)	—	—	(355)	(355)
Acquisitions	14	—	—	14
Amortissements et provisions	(11)	(6)	—	(17)
Solde net à la clôture	11	23	—	34

4) Immobilisations corporelles

Les variations des postes constructions et installations techniques, matériel et outillage s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	<u>Constructions</u>	<u>Installations techniques, matériel et outillage</u>
Exercice clos le 31 décembre 2003		
Solde net à l'ouverture	216	728
Acquisitions	37	125
Cessions	(5)	(37)
Amortissements	(26)	(171)
Solde net à la clôture	223	645
Exercice clos le 31 décembre 2004		
Solde net à l'ouverture	223	645
Acquisitions	35	231
Cessions	—	(51)
Amortissements	(29)	(188)
Solde net à la clôture	230	637
Exercice clos le 31 décembre 2005		
Solde net à l'ouverture	230	637
Acquisitions	6	52
Cessions	—	—
Amortissements	(31)	(235)
Solde net à la clôture	204	454

5) Stocks

Ce poste s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

Note	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Produits consommés dans le cadre des activités de recherche et développement :			
Valeur brute	2 b2	560	956
Provision pour dépréciation	12	(560)	(956)
Stocks		—	—

6) Clients et comptes rattachés

Au 31 décembre 2003, ce poste contenait le montant des facturations établies à Novo Nordisk A/S au titre des premiers accords de collaboration et de licence, pour un montant de 1 500 milliers d'euros.

Les factures établies au titre de subventions d'exploitation sont présentées en créances rattachées.

7) Autres créances

Les autres créances s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Autres créances — part à court terme	936	402	1 233
Autres créances — part à long terme	1 637	2 534	2 792
Total des autres créances	2 573	2 936	4 025

Les autres créances — part à court terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	13	11	13
Crédit de TVA	138	258	397
TVA déductible	88	92	63
Crédit d'impôt recherche 2002	—	—	688
Subventions et aides publiques	690	36	63
Autres créances	7	5	9
Autres créances — part à court terme	936	402	1 233

Au 31 décembre 2003, les subventions et aides publiques à recevoir concernaient essentiellement des versements à recevoir en vertu de l'aide à l'innovation remboursable de l'ANVAR (538 milliers d'euros) telle que décrite en Note 13, ainsi qu'une aide à recevoir du Ministère de la recherche (121 milliers d'euros) intégralement provisionnée à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2004 (voir Note 12).

Au 31 décembre 2005, figure dans ce poste le crédit d'impôt recherche 2002 remboursable en 2006.

Les autres créances — part à long terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2002	688	688	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003	948	948	948
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004	—	897	897
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	—	—	946
Autres créances — part à long terme	1 637	2 534	2 792

Depuis sa création et jusqu'en 2001, la Société a bénéficié d'un remboursement systématique de l'intégralité du crédit d'impôt recherche l'année de sa déclaration, soit l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultat, en raison du statut particulier des sociétés nouvelles, créées à partir du 1^{er} janvier 1999, qui remplissent les conditions fixées par l'article 44 sexies II et III du CGI quant à la nature de leur activité. Ce statut n'étant valable que pour trois ans, le remboursement ne sera effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2002 et suivants. Ainsi, le crédit d'impôt recherche 2002 sera remboursé en 2006, le crédit d'impôt recherche 2003 sera remboursé en 2007, le crédit d'impôt recherche 2004 sera remboursé en 2008, et le crédit d'impôt recherche 2005 sera remboursé en 2009.

8) Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les comptes bancaires courants concernent les comptes en euros et dollars U.S. ouverts auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais.

Les titres de placement sont essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais.

Le montant total des plus-values latentes relatives à ces produits financiers, soit 215 milliers d'euros au 31 décembre 2004 et 444 milliers d'euros au 31 décembre 2005, a fait l'objet d'une réintégration fiscale.

9) Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche	—	—	1 497
Autres charges constatées d'avance	150	245	117
Total des charges constatées d'avance	150	245	1 614

Comme indiqué en Note 2 b2, la société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, applicable à compter du 1^{er} janvier 2005, exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche. La part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice est désormais inscrite en charges constatées d'avance. Des comptes pro forma retraités de l'incidence de ce changement de méthode sont présentés en Note 25.

10) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 1 euro, en milliers) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Actions ordinaires de catégorie O	7	8	8
Actions privilégiées de catégorie A	38	56	56
Actions privilégiées de catégorie B	145	145	145
Actions privilégiées de catégorie C	336	336	336
Actions privilégiées de catégorie D	—	200	67
Actions privilégiées de catégorie Dbis	—	—	133
Total	526	745	745

Ces totaux s'entendent hors Bons de Souscription d'Actions (“BSA”), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (“BSPCE”) et options de souscription d'actions octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, notamment salariées de la Société. Chaque BSA, BSPCE ou option de souscription d'action donne droit à la souscription d'une action à créer. Au 31 décembre 2005, le capital social sur une base entièrement diluée serait de 822 784 actions (de valeur nominale 1 euro) en tenant compte des BSA, BSPCE et options de souscription émis.

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

En février 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 18 750 euros pour être porté de 526 284 euros à 545 034 euros, consécutivement à l'exercice de BSPCE.

Lors de l'assemblée générale mixte du 19 mars 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 66 667 euros pour être porté de 545 034 euros à 611 701 euros. Cette augmentation du capital a dégagé une prime d'émission brute de 4 933 milliers d'euros.

Lors de l'assemblée générale mixte du 22 juillet 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 133 333 euros pour être porté de 611 701 euros à 745 034 euros. Cette augmentation de capital a dégagé une prime d'émission brute de 9 867 milliers d'euros.

Lors de l'assemblé générale mixte du 13 juin 2005, 133 333 actions privilégiées de catégorie D ont été transformées en actions privilégiées de catégorie D bis.

La valeur nominale de l'action a été divisée par vingt le 29 mars 2006. Les nombres d'actions mentionnés dans la présente Note s'entendent au 31 décembre 2005, avant prise en compte de la division par vingt.

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

	BSPCE	BSA	Options de souscription	Total
Solde initial — 23 septembre 1999	—	—	—	—
Bons et options émis le 28 avril 2000	18 750	—	—	18 750
Solde au 31 décembre 2000	18 750	—	—	18 750
Bons et options émis le 22 décembre 2001	—	15 500	—	15 500
Solde au 31 décembre 2001	18 750	15 500	—	34 250
Bons et options émis le 15 mai 2002	12 750	—	—	12 750
Solde au 31 décembre 2002	31 500	15 500	—	47 000
Bons et options émis le 3 juillet 2003	—	3 000	28 500	31 500
Bons et options annulés	(1 500)	—	—	(1 500)
Solde au 31 décembre 2003	30 000	18 500	28 500	77 000
Bons et options annulés	(250)	—	(5 250)	(5 500)
Bons et options exercés en février 2004	(18 750)	—	—	(18 750)
Solde au 31 décembre 2004	11 000	18 500	23 250	52 750
Bons et options émis le 13 juin 2005	—	—	25 000	25 000
Solde au 31 décembre 2005	11 000	18 500	48 250	77 750

Le 22 décembre 2001, 15 500 BSA₂₀₀₁ ont été autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire en deux tranches distinctes :

- Une tranche de 7 500 BSA₂₀₀₁ d'actions à bons de souscription d'actions (“ABSA”) a été octroyée à Inserm Transfert Initiative SA, actionnaire de la Société.
- Une tranche de 8 000 BSA₂₀₀₁. Parmi ces derniers, 6 000 ont été alloués aux membres du Conseil Scientifique (1 500 pour chacun de ses quatre membres) et 2 000 à un administrateur de la Société, M. Philippe Pouletty.

Les 8 000 BSA₂₀₀₁ mentionnés ci-dessus donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 30,49 euros par action, en tranches annuelles d' $\frac{1}{4}$, entre le 22 décembre 2002 et le 22 décembre 2006.

Les 7 500 BSA₂₀₀₁ attribués à Inserm Transfert Initiative SA donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 59,50 euros par action. Ces bons peuvent être exercés en totalité ou partiellement à compter du premier jour ouvré suivant le 31 décembre 2002 et jusqu'au 22 décembre 2006.

Les 18 750 BSPCE exercés en 2004 étaient des BSPCE₂₀₀₀, provenant des 1,250 BSPCE₂₀₀₀ autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 avril 2000, après division par quinze du nominal décidé par l'Assemblée Générale du 22 décembre 2001. Ces BSPCE₂₀₀₀ ont été attribués à trois employés : Hervé Brailly, François Romagné et Christian Belmant. Ces options ont été entièrement exercées en février 2004.

Les 11 000 BSPCE résiduels représentent le solde des 12 750 BSPCE₂₀₀₁ autorisés par l'Assemblée Générale Mixte du 22 décembre 2001. Ces options ont été attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 15 mai 2002. Leur prix d'exercice est de 30,49 euros par action. Ces options sont exerçables à tout moment depuis leur autorisation jusqu'au 14 mai 2007 (5 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 14 mai 2006.

1 750 BSPCE₂₀₀₁ ont été annulés consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2003 et 2004.

Le 1er juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA₂₀₀₃ et 28 500 options de souscription (« Stock-Options₂₀₀₃ »). Les BSA₂₀₀₃ ont été octroyés à un administrateur de la Société et les Stock-Options₂₀₀₃ attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 1^{er} juillet 2003. Le prix d'exercice des BSA₂₀₀₃ et Stock-Options₂₀₀₃ est de 59,50 euros par action. Les Stock-Options₂₀₀₃ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 30 juin 2013 (10 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 30 juin 2007.

5 250 Stock-Options₂₀₀₃ ont été annulées consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2004.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options₂₀₀₄ »). Les Stock-Options₂₀₀₄ ont été attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 13 juin 2005. Le prix d'exercice des Stock-Options₂₀₀₄ est de 75,00 euros par action. Les Stock-Options₂₀₀₄ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 12 juin 2015 (10 ans). Toutefois, les conditions d'acquisition des droits sont les suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 13 juin 2009.

En dehors de bons de souscription visés dans le tableau précédent, la Société a émis des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive attachés aux actions (ABSA) émises en contrepartie des augmentations de capital. Ces BSA viennent à échéance le jour de l'admission des titres de la Société sur un marché réglementé et ne seront plus exercables après cette date.

11) Avances conditionnées, subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Avances conditionnées

Ce poste au bilan s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
ANVAR ADI — 17/02/2000	223	223	223
ANVAR ADI — 17/02/2000 (Conseil Général)	46	46	46
ANVAR ADI — 15/02/2002	1 255	1 255	1 255
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	91	91	91
ANVAR EUREKA — 03/12/2003	135	135	400
Avances conditionnées	1 750	1 750	2 015

Les avances remboursables reçues de l'ANVAR concernent deux projets de recherche et développement :

- Un programme de recherche et développement pré-clinique et clinique d'un candidat-médicament de la Société, financé pour partie par une avance remboursable d'un montant de 2 420 milliers d'euros, dont 1 990 milliers d'euros étaient versés au 31 décembre 2005 ;
- Un programme de recherche et développement pré-clinique pour un candidat-médicament de la Société, financé pour partie par une avance remboursable, dans le cadre d'un programme européen EUREKA, d'un montant de 745 milliers d'euros, dont 580 milliers d'euros versés au 31 décembre 2005.

La part remboursable sans condition de succès technique ou commercial relativ à ces avances remboursables s'élevait à 556 milliers d'euros au 31 décembre 2005, comme décrit en Note 13. Le solde, comptabilisé en avances conditionnées, est remboursable en fonction de l'appréciation de critères de succès technique ou commercial.

Subventions reçues des collectivités publiques

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions, et
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

Crédits d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont décrits en Note 22.

12) Provisions

Les provisions et variations de provisions s'analysent comme suit pour chacun des exercices 2003, 2004 et 2005 (en milliers d'euros) :

Exercice clos le 31 décembre 2003

Provisions réglementées	Montant au 1er janvier 2003	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2003
Amortissements					
dérogatoires	154	45	13	—	186
Total	154	45	13	—	186
Provisions pour risques et charges					
Litiges	61	—	—	—	61
Provision contrat					
NOVO		800			800
Perte de change	—	—	—	—	—
Pensions et obligations similaires					
similaires	6	3	6	—	3
Total	67	803	6	—	864
Provision pour dépréciation					
Sur immobilisations incorporelles	92	61	—	—	153
Sur stocks et en cours ...	—	560	—	—	560
Autres provisions pour dépréciation	—	—	—	—	—
Total	92	621	—	—	713
Total général	314	1 469	19	—	1 763
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		1 422	3		
Financières		1	—		
Exceptionnelles		45	13		

Exercice clos le 31 décembre 2004

Provisions réglementées	Montant au 1er janvier 2004	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2004
Amortissements dérogatoires	186	52	28	—	210
Total	186	52	28	—	210

Provisions pour risques et charges	Montant au 1er janvier 2004	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2004
Litiges	61	—	—	—	61
Provision contrat Novo Nordisk A/S	800	—	—	800	—
Perte de change	—	—	—	—	—
Pensions et obligations similaires	3	5	—	—	8
Total	864	5	—	800	70

Provision pour dépréciation	Montant au 1er janvier 2004	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2004
Sur immobilisations incorporelles	153	72	29	—	197
Sur stocks et en cours	560	956	560	—	956
Autres provisions pour dépréciation	—	121	—	—	121
Total	713	1 150	589	—	1 274
Total général	1 763	1 207	616	800	1 554
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		1 155	589	800	
Financières		—	—	—	
Exceptionnelles		52	28	—	

Exercice clos le 31 décembre 2005

Provisions réglementées	Montant au 1er janvier 2005	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2005
Amortissements dérogatoires	210	34	22	—	222
Total	210	34	22	—	222
Provisions pour risques et charges	Montant au 1er janvier 2005	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2005
Litiges	61	—	—	—	61
Perte de change	—	1	—	—	1
Pensions et obligations similaires	8	8	—	—	16
Total	69	8	—	—	77
Provision pour dépréciation	Montant au 1er janvier 2005	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31 décembre 2005
Sur immobilisations incorporelles	197	—	197	—	—
Sur stocks et en cours	956	—	956	—	—
Autres provisions pour dépréciation	121	—	—	—	121
Total	1 274	—	1 153	—	121
Total général	1 554	42	1 175	—	—
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		8	1	—	
Financières		1	—	—	
Exceptionnelles		34	22	—	

Les provisions sur immobilisations incorporelles et stocks ont été reprises par le report à nouveau au 1^{er} janvier 2005, dans le cadre des changements de méthodes comptables décrits en Note 2 b.

Provision pour amortissement dérogatoire

Les amortissements dérogatoires sont comptabilisés en application des principes décrits en Note 2 c2.

Provision pour litiges

Ce poste est relatif à un litige avec un salarié dont la Société a procédé au licenciement pour faute grave en 2002. Depuis cette date, une provision à hauteur de 61 milliers d'euros a été constatée pour ce litige dans les états financiers. Cette somme correspond à la somme réclamée à la Société par le plaignant auprès du conseil des prud'hommes.

Le procès a eu lieu en novembre 2003 et un premier jugement a été rendu par le conseil des prud'hommes le 7 juin 2005. La demande de l'ancien salarié a été rejetée et aucune responsabilité n'a été retenue envers la Société. L'ancien salarié a fait appel de cette décision ; le jugement de la cour d'appel a eu lieu mars 2006 et le délibéré est attendu en mai 2006.

Provision pour risque Novo Nordisk A/S

Une provision de 800 milliers d'euros a été constatée au 31 décembre 2003 au titre d'un paiement d'option reçu de la société Novo Nordisk A/S, sur la base de la condition résolutoire, à échéance 31 décembre 2004, incluse dans l'accord signé en 2003. Elle a été reprise au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, la condition résolutoire n'ayant pas été exercée.

Pensions et obligations similaires

Les indemnités de fin de carrière constituent le seul régime à prestations définies dont bénéficie le personnel de la Société. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de fin de carrière sont les suivantes :

- taux d'actualisation, net de l'inflation : 3% ;
- augmentation annuelle future des salaires : 1%.

Provision pour dépréciation de créance sur subvention

Cette provision, d'un montant de 121 milliers d'euros, constituée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, reflète l'information reçue du Ministère de la Recherche selon laquelle ses ressources disponibles ne permettent pas d'en prévoir la date de versement effectif.

Provision pour dépréciation des immobilisations incorporelles

Cette provision est constituée en application des principes décrits en Note 2 b1.

Provision pour dépréciation des stocks

Les stocks ont été dépréciés par voie de provision pour tenir compte de l'estimation par la direction de leur valeur actuelle aux 31 décembre 2003 et 2004. Comme indiqué en Note 2 b2, la Société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2005, exclut désormais que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche. Des comptes pro forma tenant compte de l'incidence du changement de méthode sont présentés en Note 25.

13) Emprunts et dettes

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
ANVAR ADI — 15/02/2002	—	—	145
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	—	—	13
Emprunt bancaire	—	15	3
Total à court terme	—	15	161
ANVAR ADI — 15/02/2002	345	345	200
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	31	31	18
ANVAR EUREKA — 03/12/2003	180	180	180
Total à long terme	556	556	398
Total des emprunts et dettes	556	570	559

Les montants dus à l'ANVAR représentent la part remboursable sans condition de succès technique ou commercial des aides à l'innovation telles que décrites en Note 11. Les montants présentés à court terme au 31 décembre 2005 sont remboursables en 2006.

14) Chiffre d'affaires et produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2003, les produits constatés d'avance étaient principalement afférents aux accords avec Novo Nordisk A/S.

Le chiffre d'affaires provient intégralement des revenus des accords de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S, comptabilisés selon les principes décrits en Note 2 i.

15) Achats de matières premières et autres approvisionnements

Les achats de matières premières et autres approvisionnements comprennent les coûts d'achat auprès de tiers des produits développés par la Société, qui n'a pas de capacité de production. Ces coûts comprennent également les coûts d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et utilisés dans son activité de recherche et développement.

16) Variation de stocks de matières premières

Préalablement à la première application de la nouvelle réglementation sur les actifs au 1^{er} janvier 2005, décrite en Note 2 b2, les achats non consommés à la clôture faisaient l'objet d'une comptabilisation en stocks. Ces stocks étaient dépréciés par voie de provision pour tenir compte de l'estimation par la direction de leur valeur actuelle à la clôture.

17) Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Sous-traitance	(1 878)	(2 483)	(2 434)
Frais de brevets	(106)	(224)	(227)
Frais de licences et options sur licences	—	(52)	(228)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(310)	(296)	(231)
Location, maintenance et charges d'entretien	(327)	(351)	(439)
Frais de déplacements et de congrès	(262)	(383)	(490)
Honoraires non scientifiques	(81)	(213)	(313)
Marketing, communication et relations publiques	(71)	(58)	(78)
Télécommunications	(30)	(35)	(41)
Assurance	(17)	(27)	(38)
Frais bancaires	(4)	(3)	(5)
Autres	(150)	(176)	(199)
Autres achats et charges externes	(3 234)	(4 301)	(4 724)

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique pilote, études de tolérance et autres expériences et modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.).

Les frais de propriété intellectuelle comprennent, d'une part, les dépenses liées aux brevets et demandes de brevets sur les inventions de la Société ainsi que sur les inventions de tiers et, d'autre part, les coûts liés aux options sur licences et licences sur les inventions desdits tiers. Comme indiqué en Note 2 b1, le traitement comptable de ces frais de propriété intellectuelle a été modifié à compter du 1^{er} janvier 2005 suite à l'évolution des règles comptables françaises.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche.

La Société est locataire de ses bureaux (cf. Note 23) et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue son parc informatique.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2005, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de personnel intérimaire et des coûts de formation du personnel.

18) Coûts de personnel

La Société employait 54 personnes au 31 décembre 2005, contre respectivement 41 et 33 aux 31 décembre 2004 et 2003.

La Société a obtenu en 2004 le statut de *Jeune Entreprise Innovante* ("JEI"). Ce statut lui permet de bénéficier d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les

projets de recherche. La Société pense continuer à bénéficier de ce statut en 2006, ce statut prenant fin lors du 8ème anniversaire de la Société, sur la base des textes législatifs en vigueur.

La Société a fait l'objet d'un contrôle de la part de l'URSSAF en 2005. A l'issue de ce contrôle qui a porté sur les exercices 2002 à 2004, aucun redressement n'a été notifié.

19) Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations

Les dotations aux amortissements et aux provisions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Dotations aux amortissements sur immobilisations	(288)	(371)	(293)
Dotations aux provisions sur immobilisations	(61)	(72)	—
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	(349)	(443)	(293)

Les dotations aux provisions sur immobilisations concernent les options sur licences.

20) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Produits de cession de valeurs mobilières de placement	470	297	279
Intérêts sur emprunts	(2)	(1)	—
Gains / (pertes) de change	(75)	(6)	6
Produits / (charges) financiers, nets	393	290	285

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. ouvert en 2002. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

21) Produits et charges exceptionnels, nets

Les produits et charges exceptionnels s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Produits exceptionnels			
Produits sur exercices antérieurs	25	9	20
Prix de cession des immobilisations cédées	84	—	—
Reprise amortissements dérogatoires	13	28	22
Aide Schering sur reprise établissement de Lyon	—	—	40
Charges exceptionnelles			
Charges sur exercices antérieurs	—	—	(9)
Reprise sur subvention d'investissement	(6)	—	—
Valeur nette comptable des immobilisations cédées ou rebutées	(72)	(22)	—
Dotation aux amortissements dérogatoires	(45)	(52)	(34)
Produits / (charges) exceptionnels, nets	(1)	(37)	39

22) Impôts sur les bénéfices

Déficits reportables

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportable pour un montant de 24 039 226 euros au 31 décembre 2005, la base active nette d'imposition différée inclut également des éléments de fiscalité latente active pour un montant de 241 milliers d'euros.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 34,33%.

En application des principes décrits en Note 2 f, aucun impôt différé n'est comptabilisé dans les comptes de la Société.

La Société a fait l'objet de deux contrôles fiscaux en 2004 et 2005. Le contrôle de 2004 était un contrôle général de l'impôt sur les Sociétés pour les exercices clos les 31 décembre 2000, 2001 et 2002. Le contrôle de 2005 a porté spécifiquement sur la conformité des modalités de facturation aux règles de l'Union européenne en matière de TVA. Aucun redressement ayant une incidence sur sa trésorerie n'a été notifié à la Société à l'issue de ces deux contrôles, qui ont réduit le montant des déficits fiscaux reportables de 92 milliers d'euros.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche. Conformément au principe décrit en Note 2f, le Crédit d'Impôt Recherche est comptabilisé au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt et de sa comptabilisation au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003	948	—	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004	—	897	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	—	—	946
Crédit d'impôt recherche	948	897	946

23) Engagements

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d'approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture de l'une des substances actives utilisées par la Société. Outre l'obligation contractuelle d'exclusivité et d'engagement d'achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d'une indemnité de rupture de 250 milliers d'euros en cas d'arrêt anticipé du contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec ECS, filiale de la Société Générale, et Dell Computers, pour la location de son matériel informatique. Le montant des redevances futures à ce titre s'analysait comme suit au 31 décembre 2005 :

Obligations envers ECS :

- 12 mensualités de 4 900 euros (hors taxes),
- 12 mensualités de 2 448 euros (hors taxes).

Obligations envers Dell :

- 33 mensualités de 283 euros (hors taxes),
- 34 mensualités de 175 euros (hors taxes),
- 34 mensualités de 295 euros (hors taxes).

La Société prend en location des locaux à Marseille, Lyon et Nantes. Les locaux de Nantes font l'objet d'un contrat cadre avec le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en contrepartie d'un paiement annuel de 13 200 euros toutes taxes comprises. Ce contrat arrive à échéance le 1^{er} avril 2006.

Les locaux de Marseille et Lyon font l'objet de baux commerciaux à long terme, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial d'une durée de 9 ans le 1^{er} février 2001. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux

premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur environ 800 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2005, le loyer annuel était fixé à 86 552 euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités.

- Lyon : la Société a conclu un bail commercial d'une durée de 9 ans le 1^{er} septembre 2005. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur 324 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation annuelle automatique à la date anniversaire du contrat, sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour la période débutant le 1^{er} septembre 2005, le loyer annuel est fixé à 106 920 euros, hors taxes mais y compris la plupart des charges pour la fourniture d'utilités.

Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure, dans le cadre de ses opérations courantes, des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

24) Evénements postérieurs à la clôture

Le 28 mars 2006, la Société a conclu un nouvel accord industriel et commercial avec Novo Nordisk A/S afin de mettre en œuvre une collaboration pour le développement de nouveaux candidat-médicaments ciblant les récepteurs NK. Selon les termes de cet accord, et en échange de son apport de droits de propriété intellectuelle ainsi que de sa contribution au programme de recherche et développement, la Société a reçu des paiements forfaitaires liés à la signature et au financement de frais de recherche et développement pour l'année en cours. Par ailleurs, elle est éligible à des paiements forfaitaires supplémentaires dans le futur, soit sous forme de financement de frais de recherche et développement soit sous forme de paiements d'étapes liés au développement pré-clinique et clinique des candidat-médicaments. Enfin, la Société recevra des royalties lorsque les produits seront commercialisés. Par ailleurs, Novo Nordisk A/S, déjà actionnaire de la Société, a augmenté sa participation au capital par le biais d'une augmentation de capital réservée de 10,0 millions d'euros qui a eu lieu le 29 mars 2006.

Le 16 décembre 2005, la Société a été notifiée par l'Agence Nationale de la Recherche ("ANR"), organisme de création récente, que deux de ses projets de recherche ont été primés sur le plan national et recevront des subventions d'un montant total de 466 063 euros. Les contrats de subventions correspondants n'étaient pas encore signés à la clôture de l'exercice.

Le 2 février 2006, la Société a signé une lettre d'intention pour la prise en location de 300 mètres carrés de locaux de bureaux dans un bâtiment proche de son siège marseillais, pour un loyer annuel de 35 108 euros hors taxes et charges, et pour une durée expirant le 31 mars 2008.

La Société prévoit de déménager à la fin de 2007 dans de nouveaux locaux, pour lesquels un bail commercial devrait être signé en 2006.

La Société a été informée le 15 mars 2006 que les montants versés à un fournisseur devenaient éligibles au crédit d'impôt recherche. Le montant concerné est de 413 milliers d'euros pour 2005, ce qui s'est traduit par une augmentation corrélative du Crédit d'Impôt Recherche de 206 milliers d'euros.

25) Comptes pro forma

Comme indiqué en Note 2b, la Société a modifié au 1^{er} janvier 2005 les méthodes comptables retenues pour la comptabilisation des immobilisations incorporelles et des produits consommés.

Des comptes pro forma des exercices antérieurs, établis selon les nouvelles méthodes sont présentés ci-après afin de rétablir la comparabilité des comptes présentés (en milliers d'euros) :

Bilan pro forma

	Au 31 décembre		
	2003 pro forma	2004 pro forma	2005
Actif			
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles (retraité)	7	37	34
Constructions	223	230	204
Installations techniques, matériel et outillage	645	637	454
Autres immobilisations corporelles	19	28	26
Avances et acomptes	1	2	20
Immobilisations financières	18	18	29
Total actif immobilisé	913	951	766
Actif circulant			
Stocks (retraité)	—	—	—
Clients et comptes rattachés	1 503	10	39
Autres créances	2 573	2 936	4 025
Valeurs mobilières de placement	14 470	24 850	17 692
Disponibilités	412	160	206
Total actif circulant	18 958	27 956	21 962
Comptes de régularisation			
Charges constatées d'avance (retraité)	710	1 201	1 614
Ecarts de conversion actif	—	—	1
Total comptes de régularisation	710	1 201	1 615
Total de l'actif	20 580	30 109	24 344
Passif			
Capitaux propres			
Capital social	526	745	745
Prime d'émission	24 091	38 891	38 891
Report à nouveau (retraité)	(4 771)	(9 492)	(14 236)
Résultat de l'exercice (retraité)	(4 721)	(4 744)	(5 956)
Provisions réglementées	186	210	222
Total capitaux propres	15 311	25 609	19 666
Autres fonds propres			
Avances conditionnées	1 750	1 750	2 015
Total autres fonds propres	1 750	1 750	2 015
Provisions pour risques et charges			
Provisions pour risques	861	61	62
Engagements de retraite	3	8	16
Total provisions pour risques et charges	864	69	77
Dettes			
Emprunts et dettes	556	570	559
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 138	1 605	1 355
Dettes fiscales et sociales	389	426	649
Autres dettes	0	66	16
Produits constatés d'avance	573	13	7
Total des dettes	2 655	2 680	2 586
Total du passif	20 580	30 109	24 344

Compte de résultat pro forma

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003 pro forma	2004 pro forma	2005
Chiffre d'affaires	1 040	1 310	1 300
Subventions d'exploitation	113	32	198
Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges	6	842	62
Total des produits d'exploitation	1 159	2 184	1 560
Achats de matières premières et autres approvisionnements (retraité)	(657)	(1 132)	(858)
Variation de stocks de matières premières (retraité)	—	—	—
Autres achats et charges externes (retraité)	(3 516)	(4 475)	(4 724)
Impôts, taxes et versements assimilés	(23)	(38)	(72)
Salaires et traitements	(1 383)	(1 727)	(2 288)
Charges sociales	(608)	(279)	(507)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations (retraité)	(226)	(270)	(293)
Dotations aux provisions sur actifs (retraité)	—	—	—
Dotations aux provisions pour risques et charges	(800)	(126)	(8)
Autres charges	(7)	(32)	(37)
Total des charges d'exploitation	(7 220)	(8 079)	(8 787)
Résultat d'exploitation	(6 061)	(5 895)	(7 227)
Produits / (charges) financiers, nets	393	290	285
Résultat courant avant impôt	(5 668)	(5 605)	(6 941)
Produits / (charges) exceptionnels nets	(1)	(37)	39
Crédit d'impôt recherche	948	897	946
Résultat de l'exercice	(4 721)	(4 744)	(5 956)

20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels clos au 31 décembre 2003, 2004 et 2005 en normes françaises

20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels en normes françaises pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société, et en application du règlement (CE) n° 809/204 dans le cadre de son introduction en bourse, nous avons effectué un audit des comptes annuels de la société Innate Pharma, établis selon les règles et principes comptables français, pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005, tels qu'ils sont inclus dans le présent document de base.

Les comptes ont été établis sous la responsabilité du Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France. Ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues, pour l'établissement des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

A notre avis, les comptes annuels tels qu'ils sont inclus dans le présent document de base, établis selon les règles et principes comptables français, donnent une image fidèle du patrimoine et de la situation financière de la société Innate Pharma aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005, ainsi que du résultat de la société pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les changements de méthodes comptables intervenus au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, en application des nouvelles règles comptables exposées dans la Note 2 b.

Fait à Marseille, le 2 juin 2006

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Guy Castinel

Philippe Willemin

20.2.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2005

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de 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.

Conventions autorisées au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et visée à l'article L. 25-86 du Code de commerce.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

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 Mr Frank Mörich, membre du Conseil de Surveillance

M. Frank Mörich fournit à la société Innate Pharma des prestations de conseil en stratégie scientifique et de développement selon les termes du contrat « consulting service agreement » daté du 27 juillet 2004. M. Mörich recevra ainsi la somme de 20 000 euros par an.

Au titre de l'exercice 2005, M. Mörich a reçu de la société Innate Pharma la somme de 20 000 euros.

Avec M. Hervé Brailly, Président du Directoire

La rémunération annuelle brute allouée à M. Brailly au titre de son contrat de travail pour l'exercice 2005 s'est établie à 150 500 euros.

M. Brailly bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2005 s'est élevé à 1 806 euros.

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.

Marseille, le 14 mars 2006

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise
Guy CASTINEL

PricewaterhouseCoopers Audit
Philippe WILLEMIN

20.2.3 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'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 visées par l'article 227-10 du Code du commerce.

En application des articles 12 et 14 des statuts, nous avons été avisés des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Comité de Direction.

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 14 des statuts, 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 ouvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Avec M. Frank Mörich, membre du comité de direction

M. Frank Mörich fournit à la société Innate Pharma des prestations de conseil en stratégie scientifique et de développement selon les termes du contrat « Consulting service agreement » daté du 27 Juillet 2004. M. Mörich recevra ainsi la somme de 20 000 euros par an.

Au titre de l'exercice 2004 M. Mörich a reçu de la société Innate Pharma la somme de 20 000 euros.

Par ailleurs en application des articles 12 et 14 des statuts, 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 M. Hervé Brailly, Président du Comité de Direction

La rémunération annuelle brute allouée à M. Brailly au titre de l'exercice 2004 s'est établie à 148 360 euros.

M. Brailly bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2004 s'est élevé à 1 780 euros.

Fait à Marseille, le 27 mai 2005

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise
Guy Castinel

PricewaterhouseCoopers Audit
Philippe Willemain

20.2.4 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées sur l'exercice clos le 31 décembre 2003

Mesdames, Messieurs les Associés,

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

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention nouvelle visée à l'article 14 des statuts.

En application de l'article 12 des statuts, nous avons été avisés de la rémunération des membres du Comité de Direction.

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 14 des statuts, 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 ouvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

La rémunération brute de M. Hervé Brailly, Président du Comité de Direction, s'est élevée à 134 350 euros.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du décret du 23 mars 1967, nous avons été informés que l'exécution de la convention suivante, conclue au cours d'un exercice antérieur, s'est poursuivie au cours de l'exercice 2003. Cette convention est présentée ci-après :

Convention concernant M. Hervé Brailly, Président du Comité de Direction

Souscription d'un contrat de retraite "Article 83" auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la société.

Le montant pris en charge au titre de l'exercice 2003 s'est élevé à 1 612 euros.

Fait à Marseille, le 14 juin 2004

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise
Guy Castinel

PricewaterhouseCoopers Audit
Philippe Willemin

20.3 Comptes selon les Normes IFRS aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005

Bilan (en milliers d'euros)

		Au 31 décembre		
	Note	2003 Retraité	2004 Retraité	2005
Actif				
Actif courant				
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3	14 882	11 015	2 585
Instruments financiers courants	3	—	14 210	15 757
Créances courantes et charges constatées d'avance	4	2 329	1 598	2 866
Total actif courant		17 211	26 823	21 209
Actif non courant				
Autres débiteurs non courants	5	1 637	2 534	2 792
Immobilisations corporelles	6	890	920	707
Autres actifs immobilisés		26	28	59
Total actif non courant		2 553	3 481	3 558
Total de l'actif		19 763	30 305	24 766
Passif				
Passif courant				
Dettes d'exploitation	7	2 143	2 139	2 030
Emprunts	8	4	23	169
Provisions	9	61	61	61
Total passif courant		2 208	2 223	2 260
Passif non courant				
Subventions et financements publics conditionnés	12	1 750	1 750	2 015
Emprunts	8	556	573	411
Engagements de retraite	10	3	8	16
Total passif non courant		2 309	2 331	2 442
Capitaux propres				
Capital et réserves revenant aux actionnaires de la Société				
Capital social	11	526	745	745
Prime d'émission		24 072	38 875	39 089
Résultats non distribués		(4 341)	(9 351)	(14 084)
Résultat de l'exercice		(5 011)	(4 733)	(6 129)
Autres éléments du résultat global	3	—	215	444
Total des capitaux propres revenant aux actionnaires de la Société		15 246	25 751	20 065
Total du passif		19 763	30 305	24 766

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos les 31 décembre		
		2003 Retraité	2004 Retraité	2005
Revenus des accords de collaboration et de licence	20	240	2 110	1 300
Financements publics de dépenses de recherche	12	1 061	943	1 144
Produits d'exploitation		1 301	3 053	2 444
Achats consommés de matières, produits et fournitures	14	(890)	(1 191)	(944)
Coûts de propriété intellectuelle	13	(365)	(507)	(489)
Autres achats et charges externes	14	(3 090)	(3 835)	(4 106)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	15	(1 991)	(2 006)	(2 795)
Paiements en actions	16	(99)	(99)	(214)
Amortissements et dépréciations		(295)	(275)	(293)
Autres produits et charges, nets	17	27	(163)	(19)
Charges opérationnelles nettes		(6 703)	(8 075)	(8 859)
Résultat opérationnel		(5 402)	(5 022)	(6 415)
Produits / (charges) financiers, nets	18	391	289	286
Résultat avant impôts sur le résultat		(5 011)	(4 733)	(6 129)
Charge d'impôt sur le résultat	19	—	—	—
Résultat de l'exercice		(5 011)	(4 733)	(6 129)
Résultats par action revenant aux actionnaires de la Société, pro forma pour tenir compte de la division du nominal de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006				
(en € par action)				
— de base	23	(0,48)	(0,36)	(0,41)
— dilué	23	(0,48)	(0,36)	(0,41)

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

Note	Exercice clos le 31 décembre		
	2003 Retraité	2004 Retraité	2005
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Résultat de l'exercice	(5 011)	(4 733)	(6 129)
Élimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités opérationnelles :			
Amortissements et dépréciations	235	275	301
Provisions	9,10	(3)	126
Paiements en actions	16	99	99
(Plus) / moins-values de cession d'actifs	81	22	—
Variations du fonds de roulement	(577)	(292)	(1 635)
(Gains) / pertes de change sur compte bancaire en USD ...	18	75	6
Trésorerie nette absorbée par les opérations	(5 101)	(4 497)	(7 255)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisition d'actifs immobilisés	(205)	(328)	(111)
Cession / (acquisition) d'instruments financiers courants ...	3	—	(13 995)
Cession / (acquisition) d'actifs financiers détenus jusqu'à l'échéance	3	501	—
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) activités d'investissement	295	(14 323)	(1 430)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Produit net de l'émission d'actions	—	14 923	—
Encaissements provenant de nouveaux emprunts	12	853	37
Remboursements d'emprunts	(134)	—	(16)
Trésorerie nette provenant des activités de financement	719	14 960	249
Gains / (pertes) de change sur la trésorerie	18	(75)	(6)
Diminution de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(4 161)	(3 867)	(8 430)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	<u>19 043</u>	<u>14 882</u>	<u>11 015</u>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	14 882	11 015	2 585

Tableau de variation des capitaux propres
 (en milliers d'euros)

	Note	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau Retraité	Résultat de l'exercice Retraité	Autres éléments du résultat global	Total revenant aux actionnaires de la Société
Solde au 31 décembre 2002 avant retraitement ...		526	526	23 972	(1 884)	(2 699)	—	19 915
Changement de méthode comptable	2b2	—	—	—	242	—	—	242
Affectation du résultat 2002 ...		—	—	—	(2 699)	2 699	—	—
Paiements en actions	16	—	—	99	—	—	—	99
Résultat de l'exercice 2003 (retraité)		—	—	—	—	(5 010)	—	(5 010)
Solde au 31 décembre 2003 (retraité)		526	526	24 071	(4 341)	(5 010)	—	15 246
Affectation du résultat 2003 ...		—	—	—	(5 010)	5 010	—	—
Paiements en actions	16	—	—	99	—	—	—	99
Résultat de l'exercice 2004 (retraité)		—	—	—	—	(4 733)	—	(4 733)
Augmentation de capital, février 2004	11	19	19	—	—	—	—	19
Augmentation de capital, mars 2004	11	67	67	4 871	—	—	—	4 937
Augmentation de capital, juillet 2004	11	133	133	9 834	—	—	—	9 968
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	3	—	—	—	—	—	215	215
Solde au 31 décembre 2004 (retraité)		745	745	38 875	(9 351)	(4 733)	215	25 751
Affectation du résultat 2004 ...		—	—	—	(4 733)	4 733	—	—
Paiements en actions	16	—	—	214	—	—	—	214
Résultat de l'exercice 2005 (retraité)		—	—	—	—	(6 129)	—	(6 129)
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	3	—	—	—	—	—	229	229
Solde au 31 décembre 2005		745	745	39 089	(14 084)	(6 129)	444	20 065

Notes aux états financiers

1) La Société

Innate Pharma SA est une société de biopharmaceutique dont l'activité vise essentiellement au développement de thérapies anti-tumorales à base immunologique. La Société dispose d'une plate-forme technologique combinant l'immunologie et la chimie des substances naturelles. Son champ de recherche en immunologie est l'immunité innée, et essentiellement les lymphocytes non-conventionnels (tels que les cellules T $\gamma\delta$, les cellules NK et NK.T) et les récepteurs Toll (TLR).

Au 31 décembre 2005, la Société avait sept produits en développement, aucun d'entre eux n'étant encore commercialisé.

A court terme, les clients potentiels de la Société sont les acteurs de l'industrie pharmaceutique, par le biais de cession de licences. En 2003, un premier accord de licence portant sur un produit a été signé avec le laboratoire danois Novo Nordisk A/S, qui est devenu actionnaire minoritaire de la Société en 2004. Cette relation a été renforcée par la signature d'un deuxième accord avec Novo Nordisk A/S en mars 2006.

A plus long terme, la Société entend délivrer ses produits aux patients, au travers des centres hospitaliers anti-cancéreux.

Ces états financiers selon les normes IFRS ont été arrêtés le directoire le 28 avril 2006. Ils ne sont pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les états financiers annuels de la Société ont été établis conformément au référentiel de normes internationales d'informations financières (*International Financial Reporting Standards — IFRS*) tel qu'adopté dans l'Union européenne. Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers disponibles à la vente évalués à leur juste valeur.

Lors de l'élaboration des états financiers conformément aux normes IFRS, la Société est amenée à procéder à certaines estimations et à retenir certaines hypothèses susceptibles d'avoir une incidence sur les montants des actifs et des passifs, des engagements hors bilan et des produits et des charges présentés pour la période concernée. Des estimations sont notamment utilisées, sans que la liste soit exhaustive, pour la détermination de la durée des amortissements, des provisions ainsi que pour l'évaluation de l'avantage résultant de paiements en actions. Ainsi les résultats réels pourront-ils différer de ces estimations.

Les amendements des normes suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice 2005 :

- IAS 1 *Présentation des états financiers*
- IAS 2 *Stocks*
- IAS 8 *Méthodes comptables, changements d'estimations comptables et erreurs*
- IAS 10 *Événements postérieurs à la clôture*
- IAS 16 *Immobilisations corporelles*
- IAS 17 *Contrats de location*

- IAS 21 *Effets des variations des cours des monnaies étrangères*
- IAS 24 *Informations relatives aux parties liées*
- IAS 32 *Instruments financiers : informations à fournir et présentation*
- IAS 36 *Dépréciation d'actifs*
- IAS 38 *Immobilisations incorporelles*
- IAS 39 *Instruments financiers : Comptabilisation et évaluation*
- IAS 39 (Amendement) *Transition et comptabilisation initiale des actifs et passifs financiers*

La norme IFRS 5 *Actifs non courants destinés à être cédés et abandons d'activités*, publiée en 2004, était également d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2005.

L'adoption de ces normes n'a pas eu d'impacts significatifs sur les méthodes comptables de la Société. En résumé :

- IAS 1 (révisée en 2003) a affecté la présentation du bilan et des notes aux états financiers ;
- IAS 24 (révisée en 2003) a conduit à l'ajout d'une information relative aux dirigeants clés de la Société ;
- Les autres révisions de normes n'ont pas eu d'impact significatif sur les méthodes comptables de la Société.

Les amendements et interprétations suivants sont d'application obligatoire pour l'exercice 2005 :

- IFRIC 1 *Variation des passifs existants relatifs au démantèlement, à la remise en état et similaires*
- IFRIC 2 *Parts détenues par les membres d'entités coopératives et instruments similaires*
- SIC 12 (Amendement) *Consolidation — Entités ad hoc*

Après analyse de ces amendements et interprétations, la direction a conclu qu'ils ne s'appliquent pas aux activités de la Société.

Les nouvelles normes, interprétations et amendements à des normes existantes applicables aux périodes comptables ouvertes à compter du 1^{er} janvier 2006 ou postérieurement et qui n'ont pas été adoptés par anticipation par la Société sont :

- IAS 19 (Amendement) *Avantages du personnel*
- IAS 39 (Amendement) *Couverture de flux de trésorerie au titre de transactions intragroupe futures*
- IAS 39 (Amendement) *Option juste valeur*
- IAS 39 et IFRS 4 (Amendement) *Garanties financières*
- IFRS 1 et IFRS 6 (Amendement) *Prospection et évaluation de ressources minérales*
- IFRS 7 *Instruments financiers : informations à fournir et amendements complémentaires à IAS 1, Présentation des états financiers — Informations sur le capital*

- IFRIC 4 *Déterminer si un accord contient un contrat de location*
- IFRIC 5 *Droits aux intérêts émanant de fonds de gestion dédiés au démantèlement, à la remise en état et à la réhabilitation de l'environnement*
- IFRIC 6 *Passifs résultant de la participation à un marché spécifique : déchets d'équipements électriques et électroniques*

Après analyse de ces normes, interprétations et amendements, la direction a conclu que leur incidence serait limitée à la fourniture de certaines informations complémentaires qui ne modifieront pas de façon substantielle les notes aux états financiers.

b) Changements de méthodes comptables

b1) Adoption anticipée d'une norme en 2004

En 2004, la Société a anticipé l'adoption de la norme IFRS 2 “Paiements en actions et assimilés”. L'adoption anticipée de la norme IFRS a eu un effet sur la méthode comptable appliquée aux paiements en actions. Jusqu'au 31 décembre 2003, l'octroi d'options de souscription d'actions aux employés ne donnait pas lieu à l'enregistrement d'une charge dans le compte de résultat. A compter de l'exercice 2004, la Société a enregistré une charge reflétant le coût des options de souscription d'actions octroyées dans le compte de résultat (voir Note 2m). La Société a appliqué la norme IFRS 2 de façon rétrospective depuis sa création, à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés à des employés ou à des personnes physiques lui fournissant des services, tels que des consultants. L'information comparative a été retraitée et les réserves et report à nouveau à l'ouverture de l'exercice 2002, premier exercice comparatif présenté dans les états financiers IFRS de l'exercice 2004, ont été ajustés.

b2) Changement volontaire de méthode comptable en 2005

En l'absence d'une norme ou d'une interprétation définissant spécifiquement la notion de charge constatée d'avance, la direction a décidé d'appliquer des méthodes comptables identiques aux produits consommés dans les comptes établis selon les normes IFRS et selon les principes comptables français, dans la mesure où la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, entrée en vigueur pour l'exercice 2005, s'appuie sur un cadre conceptuel identique à celui du référentiel IFRS. En conséquence de cette évolution des principes comptables français, la Société a modifié la méthode comptable appliquée à ces produits pharmaceutiques et autres fournitures et inscrit désormais la part non consommée en charges constatées d'avance à la clôture de l'exercice.

La direction considère que ce changement de méthode comptable améliore la fiabilité et la pertinence de l'information fournie sur les transactions, la situation financière et la performance de la Société.

Cette nouvelle méthode comptable a été appliquée rétrospectivement, les réserves à l'ouverture du premier exercice comparatif présenté ont été ajustées et les informations comparatives ont été établies en appliquant cette nouvelle méthode. L'incidence chiffrée du changement de méthode est présentée dans le tableau ci-dessous. Les réserves à l'ouverture de l'exercice 2003 ont été augmentées de 242 milliers d'euros, représentant l'effet de l'ajustement sur les périodes comptables antérieures.

	<u>2004</u>	<u>2003</u>
Augmentation des créances courantes et charges constatées d'avance	956	560
Diminution du coût des matières premières et fournitures utilisées	397	318

c) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses. Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée de vie propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Agencements et aménagements des constructions	10 ans
Installations techniques, matériel et outillage	5 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

d) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et si
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, et sur la disponibilité des ressources techniques, financières et humaines nécessaires à cet achèvement, aucune immobilisation incorporelle développée ou acquise par la Société n'a été comptabilisée à ce jour.

e) Disponibilités et placements

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement dont l'échéance recommandée est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de la caisse, des dépôts à vue dans les banques, des placements à court terme très liquides, nets des découvertes bancaires. Dans le bilan, les découvertes bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

Les instruments financiers courants sont constitués d'OPCVM dynamiques soumis à un risque de changement de valeur et dont l'échéance conseillée est généralement supérieure à trois mois. L'objectif de performance de ces placements est de surperformer l'EONIA. Ils sont mobilisables à tout moment et certains d'entre eux présentent une garantie en capital à l'échéance. Ces OPCVM sont considérés comme des titres disponibles à la vente.

La Société classe ses placements selon l'une des trois catégories suivantes : titres de transaction, placements détenus jusqu'à l'échéance fixe et titres disponibles à la vente.

Les titres qui sont acquis essentiellement dans le but de générer des profits liés à des variations de prix à court terme sont classés en disponibilités sous une rubrique “titres de transaction”. Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les placements à échéance fixe que la direction a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à l'échéance sont classés sous une rubrique “placements détenus jusqu'à l'échéance”.

Les titres disponibles à la vente sont ceux qui ne sont ni des titres de transaction, ni des placements à échéance fixe. Les placements dont l'échéance n'est pas déterminée, aisément cessibles par la Société pour faire face à un besoin de trésorerie ou en réponse à une variation des taux d'intérêt, sont classés en “titres disponibles à la vente”.

Les placements à échéance fixe sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les titres disponibles à la vente, comprenant principalement des titres négociables, sont valorisés à leur juste valeur à la clôture de l'exercice. Pour les placements cotés sur des marchés actifs, la juste valeur est déterminée en référence au cours acheteur en bourse. Les gains et pertes sur titres disponibles à la vente sont enregistrés dans les capitaux propres en autres éléments du résultat global jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, date à laquelle le montant antérieurement reconnu dans les capitaux propres est inclus dans le résultat de l'exercice.

La direction détermine le classement approprié de ses placements à la date d'acquisition et revoit celui-ci sur une base régulière dans les conditions strictes prévues par la norme IAS 39.

f) Impôt sur les bénéfices

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

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

g) Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent des subventions octroyées sous forme de crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. N'étant pas subordonnées au paiement d'impôts, ces subventions sont constatées en résultat opérationnel, dès lors que les dépenses de recherche éligibles ont été réalisées. Les sociétés bénéficiant d'une exonération temporaire d'impôt sur les sociétés peuvent, pendant les trois premières années de leur création, obtenir la restitution immédiate du crédit d'impôt recherche.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

h) Autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 12.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions liées à des actifs sont présentées au bilan en produits constatés d'avance, et reprises en produits linéairement sur la durée de vie des actifs amortissables ainsi financés.

Depuis janvier 2004, la Société déclare bénéficiant du nouveau statut de *Jeune Entreprise Innovante*, ("JEI"). A ce titre, elle a bénéficié de réductions de charges de sécurité sociale pour ses salariés affectés principalement à des projets de recherche.

i) Avantages accordés aux salariés autres que les paiements en actions

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Par ailleurs, la Société a mis en place une retraite complémentaire dite "article 83" destinée au collège cadre. Ce régime à cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2,0% du salaire annuel, dont 1,2% pris en charge par l'employeur et 0,8% pris en charge par l'employé.

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés, conformément aux conseils d'actuaires qualifiés effectuant une revue annuelle de la valorisation de ces plans. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en tenant le taux d'intérêts des obligations d'Etat dont l'échéance est approximativement celle du passif correspondant. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charges de l'exercice.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

j) Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les biens objets de contrats de location financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée la plus courte de la durée d'utilisation et de la durée du contrat.

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

k) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

l) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 20). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants reçus avant que les critères de reconnaissance du chiffre d'affaires décrits ci-dessus ne soient remplis, sont comptabilisés en produits constatés d'avance.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

m) Paiements en actions

Depuis sa création la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions. En application de la norme IFRS 2, l'incidence sur le résultat des rémunérations en

actions octroyées aux employés et aux personnes physiques fournisseurs de services a été comptabilisée en résultat à compter de l'exercice 2004, et l'information comparative a été retraitée.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits, la probabilité moyenne de rotation du personnel et la probabilité que les actions de la société soient cotées sur un marché public de capitaux au moment de l'émission des options, comme décrit en Note 16. Les autres facteurs pris en considération sont également présentés en Note 16.

n) Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut uniquement les gains et pertes sur titres disponibles à la vente jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, selon les principes décrits en Note 2 e.

o) Information sectorielle

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société provient exclusivement d'accords de collaboration et de licence. Les travaux de recherche et développement engagés par la Société dans le cadre de ces accords ou indépendamment d'eux sont à un stade précoce d'avancement, et la Société ne prévoit pas de commercialisation de ses candidat-médicaments avant 2011 ou 2012. En conséquence, la Société opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. L'intégralité des actifs et de la perte opérationnelle présentée est localisée en France.

p) Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence

Lorsque la Société consent des engagements de recherche et développement futurs, les revenus sont différés sur la durée estimée de son implication. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre, le taux de rotation du personnel et la probabilité d'introduction future sur un marché public de capitaux.

3) Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre		
	2003	2004	2005
Comptes bancaires courants	412	160	206
Titres de placements disponibles à la vente	14 470	10 855	2 379
Trésorerie et équivalents de trésorerie	14 882	11 015	2 585

Comptes bancaires courants : Il s'agit des disponibilités figurant en comptes euros et dollars ouverts auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais.

Titres de placement disponibles à la vente : Aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005, les titres de placement disponibles à la vente étaient essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais. Ces OPCVM sont des OPCVM monétaires, dont l'objectif de gestion est d'offrir un rendement proche de l'EONIA, taux interbancaire de référence.

Instruments financiers courants

Les instruments financiers courants s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	31 décembre		
	2003	2004	2005
CAAM — IP Fund	—	10 087	10 318
CAAM — CLAM Tréso March 2005	—	4 123	—
CAAM — CLAM 6 Mois	—	—	1 327
CAAM — TRESO CLUB	—	—	4 112
Instruments financiers courants	—	14 210	15 757

La Société a investi dans plusieurs actifs financiers disponibles à la vente au cours de l'exercice 2005 et détenait les instruments financiers suivants à la clôture de l'exercice :

- CAAM — IP Fund : 10 007 119 euros investis le 17 septembre 2004 dans un fonds dédié géré par Crédit Agricole Assets Management (“CAAM”). Ce produit dispose d'un capital garanti à 100% et d'un rendement minimum garanti égal à l'EONIA (taux d'intérêt sans risque de la zone euro) moins 0,65% en cas de détention jusqu'à l'échéance du 13 janvier 2006, ce qui a été le cas. La plus-value latente afférente était de 311 104 euros au 31 décembre 2005.
- CAAM — CLAM 6 mois : 1 305 947 euros investis le 24 mars 2005 dans un fonds d'investissement ouvert géré par Crédit Agricole Assets Management (“CAAM”). La plus-value latente afférente s'élevait à 20 616 euros au 31 décembre 2005.
- CAAM — TRESO CLUB : 4 000 000 euros investis le 28 janvier 2005 dans un fonds d'investissement ouvert géré par Crédit Agricole Assets Management (“CAAM”). Ce produit bénéficie d'un capital garanti à 100% en cas de détention jusqu'à son échéance le 28 juillet 2006. La plus-value latente afférente s'élevait à 112 488 euros au 31 décembre 2005.

Le montant total des plus-values latentes relatives à ces trois produits financiers, soit 444 208 euros, a été enregistré dans les capitaux propres au sein des autres éléments du résultat global au 31 décembre 2005.

4) Crédances courantes et charges constatées d'avance

Les créances courantes et charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Note	31 décembre		
		2003 Retraité	2004 Retraité	2005
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	20	700	—	—
Crédit de TVA		226	351	460
Subventions et aides publiques	(infra)	690	36	—
Charges constatées d'avance		150	245	118
Autres créances		3	10	103
Crédit d'impôt recherche 2002		—	—	688
Consommables de laboratoire payés d'avance (retraité)	2b2	560	956	1 497
Crédances et charges constatées d'avance (retraité)		2 329	1 598	2 866

Les subventions et aides publiques à recevoir s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Note	31 décembre		
		2003	2004	2005
Anvar Phosphostim 3ème versement	12.A.3.	500	—	—
Anvar Phosphostim 3ème versement (Conseil Général)	12.A.4.	38	—	—
Aide du Ministère de la Recherche n° 01 H 0464 du 17 décembre 2001	12.B.2.	121	—	—
Aide Cortechs de l'Anvar du 14 décembre 2001	12.B.2.	13	—	—
Convention CIFRE	12.B.2.	8	11	—
Subvention d'investissement de la Région PACA	12.B.2.	10	25	—
Valeur nette comptable à la clôture		690	36	—

Selon les principes décrits en Note 2 h, les subventions à recevoir sont inscrites à l'actif lorsque les conditions fixées pour leur versement sont实质iellement remplies.

5) Autres débiteurs non courants

Les autres débiteurs non courants s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercices clos les 31 décembre		
	2003	2004	2005
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2002	688	688	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003	948	948	948
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004	—	897	897
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	—	—	946
Crédit d'impôt recherché	1 637	2 534	2 792

Depuis sa création et jusqu'en 2001, la Société a bénéficié d'un remboursement systématique de l'intégralité du Crédit d'Impôt Recherche l'année de sa déclaration, soit l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultats, en raison du statut particulier des sociétés nouvelles, créées à partir du 1^{er} janvier 1999, qui remplissent les conditions fixées par l'article 44 sexies II et III du CGI quant à la nature de leur activité. Ce statut n'étant valable que pour trois ans, le remboursement ne devrait être effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2002 et suivants.

Ainsi, le crédit d'impôt recherche 2002 devrait être remboursé en 2006 (et a été enregistré à ce titre en actifs courants), le crédit d'impôt recherche 2003 devrait être remboursé en 2007, le crédit d'impôt recherche 2004 devrait être remboursé en 2008, et le crédit d'impôt recherche 2005 devrait être remboursé en 2009.

6) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Constructions	Matériel, outillage et autres immobilisations corporelles	Total des immobilisations corporelles
Exercice clos le 31 décembre 2003			
Solde net à l'ouverture	216	788	1 004
Acquisitions	38	157	195
Cessions	(6)	(75)	(81)
Amortissements	(26)	(203)	(228)
Solde net à la clôture	223	667	890
Exercice clos le 31 décembre 2004			
Solde net à l'ouverture	223	667	890
Acquisitions	35	278	313
Cessions	—	(23)	(23)
Amortissements	(29)	(231)	(260)
Solde net à la clôture	230	690	920
Exercice clos le 31 décembre 2005			
Solde net à l'ouverture	230	690	920
Acquisitions	6	63	69
Cessions	—	—	—
Amortissements	(31)	(251)	(282)
Solde net à la clôture	204	503	707

Le tableau ci-dessus inclut des actifs acquis au moyen de contrats de location financement pour lesquels la Société est preneuse. Le tableau suivant résume l'incidence de ces actifs dans les immobilisations corporelles (en milliers d'euros) :

	31 décembre		
	2003	2004	2005
Coût — contrats de location financement	16	43	47
Amortissements cumulés	12	17	24
Valeur nette comptable	3	26	23

7) Dettes d'exploitation

Ce poste s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Note	31 décembre		
		2003	2004	2005
Fournisseurs		1 127	1 594	1 341
Dettes fiscales et sociales		368	397	597
Produits constatés d'avance	(ci-dessous)	637	58	32
Autres dettes d'exploitation		12	91	60
Total		2 143	2 139	2 030

Comme indiqué ci-dessous, les produits constatés d'avance au 31 décembre 2003 étaient principalement afférents aux accords avec Novo Nordisk A/S (pour plus de détails, voir Note 20) :

		Note	31 décembre		
			2003	2004	2005
Novo Nordisk A/S — Accord de licence	20	560	—	—	—
Subventions régionales pour la certification ISO	12.B.2.	8	6	—	—
Subventions Cortechs	12.B.2.	2	—	—	—
Subventions régionales pour le recrutement de cadres	12.B.2.	3	—	—	—
Subventions régionales pour l'acquisition de matériel de laboratoire	12.B.1.	65	44	24	—
AlloStem (subvention européenne)	12.B.2.	—	7	7	—
Produits constatés d'avance			637	58	32

Les produits constatés d'avance incluent le montant non amorti de la subvention d'investissement de la Région PACA du 5 juillet 2001 (Note 12.B.1). L'incidence sur le résultat de cette subvention est présentée au poste autres produits et charges, net (Note 17).

8) Emprunts

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

		Note	31 décembre		
			2003	2004	2005
Emprunts court terme					
ANVAR ADI — 15/02/2002	12.A.3.	—	—	145	—
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	12.A.4.	—	—	13	—
Emprunt bancaire	(ci-dessous)	—	15	3	—
Locations financement	(ci-dessous)	4	8	8	—
Intérêts courus		0	0	—	—
Total			4	23	169
 Emprunts long terme					
ANVAR ADI — 15/02/2002	12.A.3.	345	345	200	—
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	12.A.4.	31	31	18	—
ANVAR EUREKA — 03/12/2003	12.A.5.	180	180	180	—
Locations financement	(ci-dessous)	—	18	13	—
Total			556	573	411
Total des emprunts			559	596	580

Les montants dus à l'ANVAR représentent la part remboursable sans condition de succès technique ou commercial des aides à l'innovation telles que décrites en Note 12. Les montants présentés à court terme au 31 décembre 2005 sont remboursables en 2006.

Au 31 décembre 2005, la Société bénéficiait d'un seul emprunt bancaire, auprès de la Société Générale. Cet emprunt, souscrit le 11 février 2004, était destiné à financer l'acquisition de divers matériels de laboratoire l'installation d'une nouvelle salle de culture cellulaire à Marseille. Les caractéristiques principales de cet emprunt sont les suivantes :

Valeur nominale :	23 000 euros
Durée :	24 mois
Périodicité des échéances :	mensuelles
Nombre d'échéances :	24
Montant des mensualités de remboursement :	999 euros
Taux d'intérêt effectif :	3,95%

Cet emprunt ne fait pas l'objet de garantie. Au 31 décembre 2005, la Société n'a pas connaissance d'évènements susceptibles de modifier ses obligations contractuelles ou d'entraîner l'exigibilité immédiate du prêt. Le prêt a été intégralement remboursé le 24 mars 2006.

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement (paiements minimaux au titre des loyers) est la suivante (en milliers d'euros) :

	31 décembre	
	2004	2005
A échéance d'un an	9	8
A échéance entre 1 an et 5 ans	18	14
A échéance supérieure à 5 ans	—	—
Valeur nominale des dettes liées aux contrats de location financement	27	22
Charge financière future sur les contrats de location financement	(2)	(1)
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	26	21

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement peut être analysée comme suit (en milliers d'euros) :

	31 décembre	
	2004	2005
A échéance d'un an	8	8
A échéance entre 1 an et 5 ans	18	13
A échéance supérieure à 5 ans	—	—
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	26	21

9) Provisions

Ce poste est relatif à un litige avec un salarié dont la Société a procédé au licenciement pour faute grave en 2002. Depuis cette date, une provision à hauteur de 60 milliers d'euros a été constatée pour ce litige dans les états financiers. Cette somme correspond à la somme réclamée à la Société par le plaignant auprès du conseil des prud'hommes.

Le procès a eu lieu en novembre 2003 et un premier jugement a été rendu par le conseil des prud'hommes le 7 juin 2005. La demande de l'ancien salarié a été rejetée et aucune responsabilité n'a été retenue envers la Société. L'ancien salarié a fait appel de cette décision ; le jugement de la cour d'appel a eu lieu mars 2006 et le délibéré est attendu en mai 2006.

10) Engagements de retraite

Comme indiqué en Note 2 i, la Société a évalué pour la première fois au 31 décembre 2002, le montant des engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite, et a estimé sur cette base la valeur de ces mêmes engagements au 1^{er} janvier et au 31 décembre 2001, sans dégager d'écart actuariel, ce dernier étant présumé non significatif. Pour mémoire, ces indemnités ne seront dues qu'aux salariés quittant l'entreprise de façon concomitante à leur départ en retraite.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

- taux d'actualisation, net de l'inflation : 3% ;
- augmentation annuelle future des salaires : 1%.

Le montant total des cotisations comptabilisées en charges de l'exercice, au titre de régimes à cotisations définies, s'est élevé à 208 153 euros pour l'exercice 2005 (150 687 euros pour l'exercice 2004).

11) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 1 euro en milliers) :

	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>
Actions ordinaires de catégorie O	7	8	8
Actions privilégiées de catégorie A	38	56	56
Actions privilégiées de catégorie B	145	145	145
Actions privilégiées de catégorie C	336	336	336
Actions privilégiées de catégorie D	—	200	67
Actions privilégiées de catégorie Dbis	—	—	133
Total	526	745	745

Ces totaux s'entendent hors Bons de Souscription d'Actions ("BSA"), Bons de Souscription de Parts de Createur d'Entreprise ("BSPCE") et options de souscription octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, notamment salariées de la Société. Au 31 décembre 2005, le capital social sur une base entièrement diluée serait de 822 784 actions (de valeur nominale 1 euro) en tenant compte des BSA, BSPCE et options de souscription émis.

Le 13 juin 2005, la Société a été transformée en société anonyme avec Conseil de Surveillance et Directoire. Ceci n'a pas eu d'impact sur la répartition du capital. Les membres du Conseil de Surveillance sont élus pour une période de 2 ans, les membres du Directoire sont élus pour une période de 6 ans. Les membres du Conseil de Surveillance sont des personnes physiques ou des sociétés, représentant ou non d'actionnaires, qui n'interviennent pas dans la gestion quotidienne de la Société. Les membres du Directoire sont les cadres dirigeants de la Société.

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

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la Société depuis sa création le 23 septembre 1999 :

	<u>Nombre d'actions</u>	<u>Valeur nominale</u>	<u>Prime d'émission</u>	<u>Juste valeur de l'action</u>
23 septembre 1999 — Création	37 500	1,02	—	1,02
28 février 2000 — Augmentation de capital	2 550	1,02	—	1,02
Solde au 28 février 2000	40 050	1,02		1,02
28 avril 2000 — Augmentation de capital	38 700	1,02	29,47	30,49
Solde au 28 avril 2000	78 750	1,02		30,49
27 mars 2001 — Exercice de bons de souscription d'actions	108 900	1,02	29,47	30,49
Solde au 27 mars 2001	187 650	1,02		30,49
22 décembre 2001 — Conversion en euros		-0,02		
22 décembre 2001 — Solde après division du nominal	187 650	1,00		
22 décembre 2001 — Augmentation de capital	2 500	1,00	29,49	30,49
Solde au 22 décembre 2001	190 150	1,00		
3 juillet 2002 — Augmentation de capital	336 134	1,00	58,50	59,50
Solde au 3 juillet 2002	526 284	1,00		
28 février 2004 — Exercice d'options de souscription d'actions	18 750	1,00	—	1,00
Solde au 28 février 2004	545 034	1,00		
19 mars 2004 — Augmentation de capital	66 667	1,00	74,00	75,00
Solde au 19 mars 2004	611 701	1,00		
22 juillet 2004 — Augmentation de capital	133 333	1,00	74,00	75,00
Solde au 22 juillet 2004	745 034	1,00		

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

En février 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 18 750 euros pour être porté de 526 284 euros à 545 034 euros, consécutivement à l'exercice de BSPCE.

Lors de l'assemblée générale mixte du 19 mars 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 66 667 euros pour être porté de 545 034 euros à 611 701 euros.

Lors de l'assemblée générale mixte du 22 juillet 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 133 333 euros pour être porté de 611 701 euros à 745 034 euros.

Lors de l'assemblé générale mixte du 13 juin 2005, 133 333 actions privilégiées de catégorie D ont été transformées en actions privilégiées de catégorie D bis.

La valeur nominale de l'action a été divisée par vingt le 29 mars 2006. Les nombres d'actions mentionnés dans la présente Note s'entendent au 31 décembre 2005, avant prise en compte de la division par vingt.

Bons de souscription et options de souscription d'actions

La Société a émis des bons de souscription d'actions ("BSA") représentatifs d'une rémunération ainsi que des options de souscription d'actions destinées à ses salariés ("BSPCE" et autres) comme suit :

	<u>BSPCE</u>	<u>BSA</u>	<u>Options de souscription</u>	<u>Total</u>
Solde initial — 23 septembre 1999	—	—	—	—
Bons et options émis le 28 avril 2000	18 750	—	—	18 750
Solde au 31 décembre 2000	18 750	—	—	18 750
Bons et options émis le 22 décembre 2001	—	15 500	—	15 500
Solde au 31 décembre 2001	18 750	15 500	—	34 250
Bons et options émis le 15 mai 2002	12 750	—	—	12 750
Solde au 31 décembre 2002	31 500	15 500	—	47 000
Bons et options émis le 3 juillet 2003	—	3 000	28 500	31 500
Bons et options annulés en 2003	(1 500)	—	—	(1 500)
Solde au 31 décembre 2003	30 000	18 500	28 500	77 000
Bons et options annulés en 2004	(250)	—	(5 250)	(5 500)
Bons et options exercés en février 2004	(18 750)	—	—	(18 750)
Solde au 31 décembre 2004	11 000	18 500	23 250	52 750
BSA et options émis le 13 juin 2005	—	—	25 000	25 000
Solde au 31 décembre 2005	11 000	18 500	48 250	77 750

Chaque BSA, BSPCE ou option de souscription d'action donne droit à la souscription de vingt actions à créer, compte tenu de la division de la valeur nominale de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006.

Le 22 décembre 2001, 15 500 BSA₂₀₀₁ ont été autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire en deux tranches distinctes :

- Une tranche de 7 500 BSA₂₀₀₁ d'actions à bons de souscription d'actions ("ABSA") a été octroyée à Inserm Transfert Initiative SA, actionnaire de la Société.
- Une tranche de 8 000 BSA₂₀₀₁. Parmi ces derniers, 6 000 ont été alloués aux membres du Conseil Scientifique (1 500 pour chacun de ses quatre membres) et 2 000 à un administrateur de la Société.

Les 8 000 BSA₂₀₀₁ mentionnés ci-dessus donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 30,49 euros par action, en tranches annuelles d' $\frac{1}{4}$, entre le 22 décembre 2002 et le 22 décembre 2006.

Les 7 500 BSA₂₀₀₁ attribués à Inserm Transfert Initiative SA donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 59,50 euros par action. Ces bons peuvent être exercés en totalité ou partiellement à compter du premier jour ouvré suivant le 31 décembre 2002 et jusqu'au 22 décembre 2006.

Les 18 750 BSPCE exercés en 2004 étaient des BSPCE₂₀₀₀, provenant des 1,250 BSPCE₂₀₀₀ autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 avril 2000, après division par quinze du nominal décidé par l'Assemblée Générale du 22 décembre 2001. Ces BSPCE₂₀₀₀ ont été attribués à trois employés : Hervé Brailly, François Romagné et Christian Belmant. Ces options ont été entièrement exercées en février 2004.

Les 11 000 BSPCE résiduels représentent le solde des 12 750 BSPCE₂₀₀₁ autorisés par l'Assemblée Générale Mixte du 22 décembre 2001. Ces options ont été attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 15 mai 2002. Leur prix d'exercice est de 30,49 euros par action.

Ces options sont exerçables à tout moment depuis leur autorisation jusqu'au 14 mai 2007 (5 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 14 mai 2006.

1 750 BSPCE₂₀₀₁ ont été annulés consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2003 et 2004.

Le 1er juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA₂₀₀₃ et 28 500 options de souscription (« Stock-Options₂₀₀₃ »). Les BSA₂₀₀₃ ont été octroyés à un administrateur de la Société et les Stock-Options₂₀₀₃ attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 1^{er} juillet 2003. Le prix d'exercice des BSA₂₀₀₃ et Stock-Options₂₀₀₃ est de 59,50 euros par action. Les Stock-Options₂₀₀₃ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 30 juin 2013 (10 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 30 juin 2007.

5 250 Stock-Options₂₀₀₃ ont été annulées consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2004.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options₂₀₀₄ »). Les Stock-Options₂₀₀₄ ont été attribuées à des salariés par le "Comité de Direction" le 13 juin 2005. Le prix d'exercice des Stock-Options₂₀₀₄ est de 75,00 euros par action. Les Stock-Options₂₀₀₄ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 12 juin 2015 (10 ans). Toutefois, les conditions d'acquisition des droits sont les suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 13 juin 2009.

L'incidence sur les états financiers 2005, 2004 et 2003 des paiements fondés sur des actions est présenté en Note 16.

En dehors de bons de souscription visés dans le tableau précédent, la Société a émis des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive attachés aux actions (ABSA) émises en contrepartie des augmentations de capital. Ces BSA viennent à échéance le jour de l'admission des titres de la Société sur un marché réglementé et ne seront plus exerçables après cette date.

12) Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

12.A. Subventions et financements publics conditionnés

Ce poste au bilan s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Note	2003	2004	2005
ANVAR ADI — 17/02/2000	12.A.1.	223	223	223
ANVAR ADI — 17/02/2000 (Conseil Général)	12.A.2.	46	46	46
ANVAR ADI — 15/02/2002	12.A.3.	1 255	1 255	1 255
ANVAR ADI — 15/02/2002 (Conseil Général)	12.A.4.	91	91	91
ANVAR EUREKA — 03/12/2003	12.A.5.	135	135	400
Subventions et financements publics conditionnés		1 750	1 750	2 015

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet de plusieurs contrats ou avenants différents avec l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche ("ANVAR").

12.A.1. ANVAR ADI — 17/02/2000

(Contrat A9912293U/AF du 17 février 2000)

Objet : financement d'un programme d'innovation intitulé : "Développement de médicaments anti-cancéreux et de procédés de thérapie cellulaire utilisant l'immunité lymphoïde non conventionnelle : phase faisabilité".

Montant total :	222 576 euros
Montant versé :	222 576 euros
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2005 :	222 576 euros

Cette avance, ne portant pas intérêt, est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial. L'échéancier de remboursement est désormais lié à l'avenant A9912293 U N°1 du 15 février 2002 décrit ci-après.

12.A.2. ANVAR ADI — 23/06/2000 (Conseil Général)

(Avenant A9912293 U BR du 23 juin 2000)

Objet : identique au contrat A9912293U/AF. Il s'agit d'une aide complémentaire octroyée par l'ANVAR sur des fonds mis à la disposition de l'agence par le Département des Bouches-du-Rhône.

Montant total :	45 734 euros
Montant versé :	45 734 euros
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2005 :	45 734 euros

Cette avance, ne portant pas intérêt, est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial. L'échéancier de remboursement est désormais lié à l'avenant A9912293 U/BR N°1 du 13 mars 2002 décrit ci-après.

12.A.3. ANVAR ADI — 15/02/2002

(Avenant A9912293 U N°1 du 15 février 2002)

Objet : identique au contrat A9912293U/AF. Il s'agit d'une aide complémentaire octroyée par l'ANVAR pour le passage en phases pré-clinique et clinique des programmes visés :

“Développement pré-clinique et clinique d'un médicament immuno-modulateur et d'un procédé de thérapie cellulaire basés sur la manipulation de l'immunité lymphoïde non conventionnelle”.

Montant total :	2 000 000 euros
Montant versé :	1 600 000 euros
Montant comptabilisé en emprunts (Note 8) :	(345 000 euros)
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2005 :	1 255 000 euros

Cette avance, ne portant pas intérêt, est remboursable à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial. Cette avance est par ailleurs assortie d'une clause de remboursement minimum forfaitaire de 345 000 euros indépendant du succès technique et/ou commercial des développements financés. Cette somme a été enregistrée en emprunt. 145 000 euros sur les 345 000 euros sont remboursables en 2006.

12.A.4. ANVAR ADI — 13/03/2002 (Conseil Général)

(Avenant A9912293 U/BR N°1 du 13 mars 2002)

Objet : identique à l'avenant A9912293 U N°1. Il s'agit d'une aide complémentaire octroyée par l'ANVAR sur des fonds mis à la disposition de l'agence par le Département des Bouches-du-Rhône.

Montant total :	152 449 euros
Montant versé :	121 959 euros
Montant comptabilisé en emprunts (Note 8) :	(30 762 euros)
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2005 :	91 196 euros

Cette avance ne portant pas intérêt, est remboursable intégralement en cas de succès technique et/ou commercial. Cette avance est par ailleurs assortie d'une clause de remboursement minimum forfaitaire de 30 762 euros indépendant du succès technique et/ou commercial des développements financés. Cette somme a été enregistrée en emprunt. 13 000 euros sur les 30 762 euros sont remboursables en 2006.

12.A.5. ANVAR EUREKA — 03/12/2003

(Contrat A0311336U du 3 décembre 2003)

Objet: Le financement d'un projet innovant dénommé : “Faisabilité du développement d'un anticorps monoclonal thérapeutique immuno-stimulateur des cellules NK”.

Montant total :	745 000 euros
Montant versé :	580 000 euros
Montant comptabilisé en emprunts (Note 8) :	(180 000 euros)
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2005 :	400 000 euros

Cette subvention, ne portant pas intérêt est remboursable intégralement en cas de succès technique et/ou commercial. Cette avance est par ailleurs assortie d'une clause de remboursement minimum forfaitaire de 180 000 euros indépendant du succès technique et/ou commercial des développements financés. Cette somme a été enregistrée en emprunt.

12.B. Subventions d'investissements ou d'exploitation et crédit d'impôt recherche

12.B.1. Subventions d'investissement

Subvention d'investissement de la Région PACA du 5 juillet 2001

Objet : financement partiel (à hauteur de 15%) de l'installation d'un laboratoire de recherche et développement propre à la Société.

Cette subvention, d'un montant de 114 711 euros, est comptabilisée en produits au même rythme que l'amortissement des immobilisations financées, soit entre cinq ans et dix ans. Au bilan, cette subvention a été enregistrée comme un actif courant en produits constatés d'avance (Note 7). Au compte de résultat, elle a été enregistrée en autres produits et charges, net (Note 17).

12.B.2. Financements publics de dépenses de recherche

Le montant des subventions d'exploitation et du crédit d'impôt recherche présentés au compte de résultat sur la ligne « financements publics de dépenses de recherche » s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

Note	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Aide du Ministère de la Recherche N° 01 H 0464	64	—	—
Contrat CIFRE du 1er avril 2003	11	15	—
Subvention Cortechs de l'Anvar du 1er juillet 2003	13	—	—
Subvention de la région PACA du 15 juillet 2003	13	3	—
Subvention de la région PACA du 30 juillet 2003	2	2	3
Subvention Cortechs de l'Anvar du 28 août 2003	11	2	—
Subvention de la région PACA du 24 septembre 2004	—	15	—
Subvention Allostem de la Commission Européenne	—	10	20
Subvention TB VAC de la Commission Européenne	—	—	83
Subvention Mugen de la Commission Européenne	—	—	80
Subvention Anvar (recrutement d'un ingénieur stagiaire) ...	—	—	5
Assedic (recrutement d'un responsable des affaires juridiques)	—	—	7
Crédit d'impôt recherche	12.B.3	948	897
Financements publics de dépenses de recherche		1 061	943
			1 144

Subventions d'exploitation

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se confronter aux conditions attachées à ces subventions,
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

Aide du Ministère de la Recherche N° 01 H 0464 du 17 décembre 2001

Objet : financement de la réalisation du programme suivant : "Validation pré-clinique et stratégies de sélection et d'activation des cellules NK via des récepteurs spécifiques, en vue d'application dans le cadre de greffes de cellules hématopoïétiques allogéniques et autologues" pour un montant total sur 24 mois de 152 449 euros.

Il n'existe pas de clause de remboursement en cas de réussite technique et/ou commerciale du projet. En revanche, la modification unilatérale par la Société des conditions suivantes pourrait entraîner un versement total ou partiel de la subvention :

- Dépassement du taux de 80% d'aides publiques, si le montant du dépassement constaté n'a pu être déduit du solde restant à verser ou excède celui-ci,
- Si le projet n'est pas réalisé dans les délais prévus,
- En cas d'inexécution partielle ou totale du programme, et
- En cas de modification, sans autorisation préalable du ministère, de l'objet du projet subventionné, de sa durée ou de la répartition des dépenses entre les postes de fonctionnement et d'équipement, si le changement dans cette répartition excède 30% du montant du poste libéré.

Au 31 décembre 2003, la survenance des événements susceptibles d'entraîner le versement de l'aide est jugée improbable par la direction de la Société. En conséquence, l'aide est comptabilisée en produits linéairement sur la durée du programme financée (24 mois). Au 31 décembre 2005, le montant à recevoir s'élevait à 121 092 euros correspondant au montant total hors TVA. Le Ministère de la Recherche a informé la Société de l'absence de ressource disponible pour procéder au règlement de l'aide dans un futur prévisible, aussi la direction de la Société a décidé de déprécier à 100% le montant à recevoir (Note 17).

Contrat CIFRE du 1^{er} avril 2003

Objet : La Société a signé une convention CIFRE avec l'Agence Nationale de la Recherche Technique — « ANRT » portant sur le financement des travaux académiques d'un étudiant doctorant en sciences travaillant au sein de son département de R&D.

Cette subvention, d'un montant de 14 635 euros par an sur trois ans, est versée trimestriellement par l'ANRT.

Subvention CORTECHS de l'ANVAR du 1^{er} juillet 2003

Objet : Recrutement d'un technicien.

Cette subvention, d'un montant de 12 800 euros, a été versée sous la forme du remboursement du salaire du technicien concerné pendant un an. Ce dernier ayant été embauché le 12 décembre 2002, le produit de la subvention a été enregistré intégralement sur l'exercice 2003.

Subvention de la région PACA du 15 juillet 2003

Objet : Recrutement d'un cadre médecin.

Cette subvention, d'un montant de 30 000 euros en deux versements égaux, a été versée sous la forme du remboursement du salaire du cadre concerné pendant un an. Le premier versement de 15 000 euros a été perçu en 2003. Compte tenu du départ du cadre concerné en 2004, 6 mois de salaire seulement ont été subventionnés en 2003 (5/6) et 2004 (1/6).

Subvention de la région PACA du 30 juillet 2003

Objet : Financement de prestations de conseil liées à la certification ISO.

Cette subvention, d'un montant de 10 293 euros, prend la forme d'un remboursement partiel des prestations facturées par un consultant sélectionné pour assister la Société dans sa démarche de certification ISO. Les montants enregistrés au compte de résultat reflètent l'avancement des prestations de ce consultant.

Subvention CORTECHS de l'ANVAR du 28 août 2003

Objet: Recrutement d'un technicien.

Cette subvention, d'un montant de 12 800 euros, a été versée sous la forme du remboursement du salaire du technicien concerné pendant un an. Le technicien a été recruté en mars 2003 et la subvention a été enregistrée en résultat au prorata temporis à compter de cette date.

Subvention de la région PACA du 24 septembre 2004

Objet : Recrutement d'un ingénieur de propriété intellectuelle

Cette subvention, d'un montant de 15 000 euros, a été entièrement prise en résultat au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

Subvention Allo Stem de la Commission européenne

Objet : Projet de R&D européen

Cette subvention, d'un montant initial de 20 400 euros lors de son octroi en 2004, a été portée à 37 251 euros en 2005. Elle finance un projet conjoint de R&D européen pour une durée de 24 mois à compter du 1^{er} mai 2004. La Société a reçu 17 000 euros en juillet 2004 et 20 251 euros en septembre 2005. Les montants enregistrés en résultat au titre des exercices 2004 et 2005 se sont élevés à 10 000 euros et 19 875 euros, reflétant un avancement du programme d'environ 20/24 à la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2005.

Subvention TB Vac de la Commission européenne

Objet : Projet de R&D européen

Une subvention, d'un montant de 82 500 euros, a été octroyée à la Société pour le financement d'un projet conjoint de R&D européen d'une durée de 18 mois à compter du 1^{er} mai 2004. La Société a perçu 66 000 euros en mai 2004. 82 500 euros ont été enregistrés en résultat au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2005, correspondant à 100% du programme dans la mesure où le contrat n'était pas encore signé à la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2004.

Subvention MUGEN de la Commission européenne

Objet : Projet de R&D européen

Une subvention, d'un montant de 120 700 euros, a été octroyé à la Société à titre de financement d'un projet conjoint de R&D européen sur une période de 18 mois à compter du 1^{er} janvier 2005. La Société a perçu 96 560 euros en juillet 2005. Un montant de 80 467 euros a été enregistré dans le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2005, correspondant à 12/18 du programme.

Subvention ANVAR du 8 avril 2005

Objet : Recrutement d'un ingénieur stagiaire.

Cette subvention d'un montant de 5 400 euros, prend la forme du remboursement de l'indemnité de stage de l'ingénieur concerné et a été intégralement enregistrée dans le résultat de l'exercice 2005.

“Aide Dégressive à l'employeur” des ASSEDIC du 7 février 2005

Objet : Recrutement d'un responsable des affaires juridiques

La Société a été financée à hauteur de 6 534 euros par les ASSEDIC lors du recrutement en 2005 d'un responsable des affaires juridiques, préalablement en chômage de longue durée.

12.B.3. Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2 g, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé au sein des produits opérationnels au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercices clos les 31 décembre		
	2003	2004	2005
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003	948	—	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004	—	897	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	—	—	946
Crédit d'impôt recherche	948	897	946

13) Coûts de propriété intellectuelle

Les coûts de propriété intellectuelle s'analysent comme suit (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Licences	(245)	(270)	(141)
Options sur licences	(61)	(72)	(96)
Autres frais sur brevets	(59)	(165)	(252)
Coûts de propriété intellectuelle	(365)	(507)	(489)

Pour l'acquisition de droits de propriété intellectuelle auprès de tiers, et en dehors des acquisitions de brevets, la Société conclut trois types différents d'accords :

- Les accords d'option exclusive limitée dans le temps, qui correspondent à une période d'exclusivité pendant laquelle la Société évalue l'opportunité de prendre en licence les droits de propriété intellectuelle concernés, et en contrepartie de quoi elle verse généralement une indemnité d'option et prend en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents sur les droits sujets de l'option.
- Les accords de licence exclusive, dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente, et en contrepartie de quoi la Société prend en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents et verse notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur vente.
- Des accords de collaboration et de licence exclusives, comprenant une partie de collaboration exclusive sur un programme de travail spécifique ou dans un domaine

spécifique, dont la durée est limitée dans le temps, et une partie de licence exclusive dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente. La Société verse en contrepartie des ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration exclusive et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d'accès à la technologie, des frais de propriété intellectuelle, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur vente.

14) Achats consommés de matières, produits et fournitures, autres achats et charges externes

Les achats consommés de matières, produits et fournitures comprennent principalement le coût d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et consommés au cours de l'exercice.

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Sous-traitance	(1 896)	(2 485)	(2 402)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(239)	(150)	(170)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(328)	(345)	(485)
Frais de déplacements et de congrès	(262)	(364)	(451)
Honoraires non scientifiques	(199)	(260)	(343)
Marketing, communication et relations publiques	(71)	(92)	(139)
Télécommunications	(35)	(45)	(41)
Assurance	(17)	(27)	(38)
Frais bancaires	(4)	(3)	(6)
Autres	(39)	(64)	(31)
Autres achats et charges externes	(3 090)	(3 835)	(4 106)

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique, études de tolérance et autres expériences modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). Les coûts correspondants sont enregistrés en sous-traitance.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche et développement.

La Société est locataire de ses bureaux (cf. Note 21) et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue son parc informatique.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés. Ces services vont de la conception de site web à l'organisation de conférences de presse.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2005, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de formation du personnel.

15) Charges de personnel autres que des paiements en actions

La Société employait 54 personnes au 31 décembre 2005, contre respectivement 41 et 33 aux 31 décembre 2004 et 2003.

La Société a obtenu en 2004 le statut de *Jeune Entreprise Innovante* ("JEI"). Ce statut lui permet de bénéficier d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de recherche. La Société pense continuer à bénéficier de ce statut en 2006, ce statut prenant fin lors du 8ème anniversaire de la Société, sur la base des textes législatifs en vigueur.

La Société a fait l'objet d'un contrôle de la part de l'URSSAF en 2005. A l'issue de ce contrôle qui a porté sur les exercices 2002 à 2004, aucun redressement n'a été notifié.

16) Paiements en actions

Les paiements en actions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
BSCPE 2000	0	0	—
BSA 2001	6	3	1
BSCPE 2001	12	6	3
ESOP 2003	74	79	48
BSA 2003	7	10	5
ESOP 2004	—	—	156
Paiements en actions	99	99	214

Les principales hypothèses utilisées pour la détermination de la charge résultant de paiements en actions par application du modèle Black-Scholes de valorisation des options ont été les suivantes :

	<u>Antérieurement à 2005</u>	<u>2005</u>
<i>Rendement en dividende :</i>	Néant	Néant
<i>Volatilité :</i>	55%	61%
<i>Taux d'intérêt sans risque :</i>	3%	3%

Les prix d'exercice, durée de vie estimée et juste valeur des actions sous-jacentes à la date d'émission des options ont été utilisées pour la valorisation de chaque catégorie de rémunérations en actions. La rotation moyenne pondérée du personnel a été estimée à 1% et les probabilités suivantes d'introduction sur un marché boursier ont été utilisées pour chaque catégorie d'options lors de l'émission :

- 5% pour les options émises en 2000 ($BSPCE_{2000}$),
- 20% pour les options émises en 2001 (BSA_{2001}) et 2002 ($BSPCE_{2001}$),
- 30% pour les options émises en 2003 (BSA_{2003} and $ESOP_{2003}$),
- 50% pour les options émises en 2005 ($ESOP_{2004}$).

L'information détaillée sur le nombre d'options par catégories et les prix d'exercice est présentée en Note 11.

17) Autres produits et charges, nets

Les autres produits et charges, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Pour les exercices clos les 31 décembre		
	2003	2004	2005
Impôts et taxes	(23)	(38)	(72)
Immobilisations mises au rebut	9	(22)	-
Reprise de subvention d'investissement	20	20	20
Provision pour dépréciation	-	(121)	-
Autres	21	(2)	33
Autres produits et charges	27	(163)	(19)

Comme indiqué en Note 12.B.2, la provision pour dépréciation se rapporte à la subvention du Ministère de la Recherche N° 01 H 0464 du 17 décembre 2001.

18) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	31 décembre		
	2003	2004	2005
Intérêts sur emprunts et locations financement	(4)	(1)	(0)
Gains / (pertes) de change	(75)	(6)	6
Revenus et produits de cession d'actifs financiers	470	297	280
Produits / (charges) financiers, nets	391	289	286

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. ouvert en 2002. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

Les revenus et produits de cession d'actifs financiers sont essentiellement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement. Aucun intérêt significatif n'a été reçu.

La Société n'a pas versé d'intérêt significatif au cours des exercices présentés.

19) Impôts sur les bénéfices

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 24 039 225 euros au 31 décembre 2005. La base active nette d'imposition différée inclut également des différences temporaires passives pour un montant de 182 milliers d'euros.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 34,33%.

En application des principes décrits en Note 2 f, aucun impôt différé n'est comptabilisé dans les comptes de la Société.

La Société a fait l'objet de deux contrôles fiscaux en 2004 et 2005. Le contrôle de 2004 était un contrôle général de l'impôt sur les sociétés pour les exercices clos les 31 décembre 2000, 2001 et 2002. Le contrôle de 2005 a porté spécifiquement sur la conformité des modalités de facturation aux règles de l'Union européenne en matière de TVA. Aucun redressement ayant une incidence sur sa trésorerie n'a été notifié à la Société à l'issue de ces deux contrôles, qui ont réduit le montant des déficits fiscaux reportables de 92 milliers d'euros.

20) Accords signés avec Novo Nordisk A/S

En 2003, la Société a signé deux contrats avec Novo Nordisk A/S (“Novo”), une société pharmaceutique danoise.

Le premier contrat, et celui dont la durée est la plus longue, est un contrat de Recherche, Développement et Licence (le “Contrat de Licence”) par lequel la Société concède à Novo des droits sur un composé modulateur d’un certain récepteur NK. Le Contrat de Licence confère à la Société des droits à paiements d’étapes et à redevances sous certaines conditions de réussite technique et / ou commerciale.

Le second contrat est l’”Accord d’Option”. Cet accord a pris fin au 31 décembre 2004. Ce contrat octroyait à Novo la possibilité de négocier, à son initiative, l’accès à d’autres composés de la Société. La Société n’avait pas d’autre obligation au titre de l’Accord d’Option que de (i) négocier de bonne foi avec Novo et (ii) s’abstenir de négocier ces mêmes droits avec tout tiers. Novo n’avait pas exercé son option au titre de l’Accord d’Option au 31 décembre 2004, de telle sorte que la Société a été relevée de toute obligation résultant de l’accord à compter de cette date.

L’intégralité du chiffre d’affaires sur les périodes présentées provient de ces deux contrats.

21) Engagements

Obligations au titre des contrats d’achat de droits sur licences

Les contrats d’achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l’intégralité des frais de dépôt, d’examen et d’extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre des contrats d’options sur licences

Les contrats d’options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l’intégralité des frais de dépôt, d’examen et d’extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d’une somme forfaitaire en contrepartie de l’option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d’examen et d’extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d’un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d’approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d’une l’une des substances actives utilisées par la Société. Outre l’obligation contractuelle d’exclusivité l’engagement d’achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d’une indemnité de rupture 250 000 euros en cas d’arrêt anticipé du contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec ECS, filiale de la Société Générale, et Dell Computers, pour la location de son matériel informatique. Le montant des redevances futures à ce titre s'analysait comme suit au 31 décembre 2005 :

- Obligations envers ECS :
 - 12 mensualités de 4 900 euros (hors taxes),
 - 12 mensualités de 2 448 euros (hors taxes).
- Obligations envers Dell :
 - 33 mensualités de 283 euros (hors taxes),
 - 34 mensualités de 175 euros (hors taxes).
 - 34 mensualités de 295 euros (hors taxes).

La Société prend en location des locaux à Marseille, Lyon et Nantes. Les locaux de Nantes font l'objet d'un contrat cadre avec le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en contrepartie d'un paiement annuel de 13 200 euros toutes taxes comprises. Ce contrat est arrivé à échéance le 1^{er} avril 2006.

Les locaux de Marseille et Lyon font l'objet de baux commerciaux à long terme, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial d'une durée de 9 ans le 1^{er} février 2001. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur environ 800 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2005, le loyer annuel était fixé à 86 552 euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités.
- Lyon : la Société a conclu un bail commercial d'une durée de 9 ans le 1^{er} septembre 2005. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur 324 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation annuelle automatique à la date anniversaire du contrat, sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour la période débutant le 1^{er} septembre 2005, le loyer annuel est fixé à 106 920 euros, hors taxes mais y compris la plupart des charges pour la fourniture d'utilités.

Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure dans le cadre de ses opérations courantes des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

22) Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux cinq membres du comité exécutif de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros):

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Salaires et autres avantages à court terme	407	451	574
Cotisations de retraite complémentaire	5	5	7
Paiements en actions	42	43	100
Rémunération des membres du comité exécutif	453	499	681

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 16.

23) Résultats par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. Ce calcul prend en compte l'incidence de la division par vingt du nominal de l'action intervenue le 29 mars 2006.

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Résultat de l'exercice	(5 011)	(4 733)	(6 129)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, pro forma (en milliers)	10 526	13 079	14 901
Résultat de base par action, pro forma (€ par action)	(0,48)	(0,36)	(0,41)

Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif. Ce calcul prend en compte l'incidence de la division par vingt du nominal de l'action intervenue le 29 mars 2006. Aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005, les bons de souscription d'actions et les options de souscription d'actions n'ont pas d'effet dilutif.

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
Résultat de l'exercice	(5 011)	(4 733)	(6 129)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, pro forma (en milliers)	10 526	13 079	14 901
Ajustement pour effet dilutif des bons et options de souscription d'actions	—	—	—
Résultat dilué par action, pro forma (€ par action)	(0,48)	(0,36)	(0,41)

24) Gestion des risques financiers

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéulation. La Société n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

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

Risque de change

La Société est exposée au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro, car une partie de ses dépenses opérationnelles est réalisée dans cette devise. La Société n'a pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

Risque de liquidité

La Société n'a pas eu recours à l'emprunt de façon substantielle. En conséquence, elle n'est pas exposée aux risques de liquidité qui résulteraient de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé.

Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les titres de placement. Ceux-ci sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaires. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements et les flux de trésorerie générés. Ces instruments financiers sont mobilisables à tout moment ; toutefois, en cas de mobilisation anticipée la garantie en capital n'est pas assurée.

Risque de crédit

Selon l'expérience de la Société, le versement de certains financements publics de dépenses de recherche est soumis à un risque de crédit (voir Note 12.B.2 et 17).

Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières co-contractantes.

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

25) Evénements postérieurs à la clôture

Le 28 mars 2006, la Société a conclu un nouvel accord industriel et commercial avec Novo Nordisk A/S afin de mettre en œuvre une nouvelle collaboration pour le développement de nouveaux candidat-médicaments ciblant les récepteurs NK. Selon les termes de cet accord, et en échange de son apport de droits de propriété intellectuelle ainsi que de sa contribution au programme de recherche et développement, la Société a reçu des paiements forfaits liés à la signature et au financement de frais de recherche et développement pour l'année en cours. Par ailleurs, elle est éligible à des paiements forfaits supplémentaires dans le futur, soit sous forme de financement de frais de recherche et développement soit sous forme de paiements d'étapes liés au développement pré-clinique et clinique des candidat-médicaments. Enfin, la Société recevra des royalties lorsque les produits seront commercialisés. Par ailleurs, Novo Nordisk A/S, déjà actionnaire de la Société, a augmenté sa participation au capital par le biais d'une augmentation de capital réservée de 10,0 millions d'euros qui a eu lieu le 29 mars 2006.

Le 16 décembre 2005, la Société a été notifiée par l'Agence Nationale de la Recherche ("ANR"), organisme de création récente, que deux de ses projets de recherche ont été primés sur le plan national et recevront des subventions d'un montant total de 466 milliers d'euros. Les contrats de subventions correspondants n'étaient pas encore signés à la clôture de l'exercice.

Le 2 février 2006, la Société a signé une lettre d'intention pour la prise en location de 300 mètres carrés de locaux de bureaux dans un bâtiment proche de son siège marseillais, pour un loyer annuel de 35 108 euros hors taxes et charges, et pour une durée expirant le 31 mars 2008.

La Société prévoit de déménager à la fin de 2007 dans de nouveaux locaux, pour lesquels un bail commercial devrait être signé en 2006.

La Société a été informée le 15 mars 2006 que les montants versés à un fournisseur devenaient éligibles au crédit d'impôt recherche. Le montant concerné est de 413 milliers d'euros pour 2005, ce qui s'est traduit par une augmentation corrélative du crédit d'impôt recherche de 206 milliers d'euros.

26) Rapprochement entre les normes IFRS et les principes comptables français

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards - IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société. Les principales différences sont présentées dans le tableau en page suivante, ainsi que des commentaires sur certains ajustements ayant une incidence sur le résultat de l'exercice et les capitaux propres (en milliers d'euros).

Exercice clos le 31 décembre 2003	31 décembre 2002	Résultat de l'exercice	Variation du capital social	Variation de la prime d'émission	Variation des résultats non distribués	Autres	31 décembre 2003
Capitaux propres selon les principes comptables français	20 196	(5 122)	—	—	—	31	15 105
Provisions réglementées	—	31	—	—	—	(31)	—
Licences et options sur licences	(196)	(159)	—	—	—	—	(354)
Contrats de location financement	(1)	—	—	—	—	—	(1)
Subventions d'investissement	(85)	20	—	—	—	—	(65)
Paiement en actions	—	(99)	—	99	—	—	—
Fournitures de recherche payées d'avance (retraité)	—	318	—	—	242	—	560
Capitaux propres selon les normes IFRS (retraités)	19 915	(5 011)	—	99	242	—	15 246
Exercice clos le 31 décembre 2004	31 décembre 2003	Résultat net	Variation du capital social	Variation de la prime d'émission	Variation des résultats non distribués	Autres	31 décembre 2004
Capitaux propres selon les principes comptables français	15 105	(5 140)	219	14 800	—	24	25 009
Provisions réglementées	—	24	—	—	—	(24)	—
Licences et options sur licences	(354)	(31)	—	—	—	—	(385)
Contrats de location financement	(1)	1	—	—	—	—	—
Subventions d'investissement	(65)	20	—	—	—	—	(44)
Frais d'augmentation de capital	—	95	—	(95)	—	—	—
Paiement en actions	—	(99)	—	99	—	—	—
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente ...	—	—	—	—	—	215	215
Fournitures de recherche payées d'avance (retraité)	560	397	—	—	—	—	956
Capitaux propres selon les normes IFRS (retraités)	15 246	(4 733)	219	14 804	—	215	25 751

Exercice clos le 31 décembre 2005	31 décembre 2004	Résultat net	Variation du capital social	Variation de la prime d'émission	Variation des résultats non distribués	Autres	31 décembre 2005
Capitaux propres selon les principes comptables français	25 009	(5 956)	—	—	601	12	19 666
Provisions réglementées	—	12	—	—	—	(12)	—
Licences et options sur licences	(385)	6	—	—	356	—	(23)
Contrats de location financement	—	2	—	—	—	—	2
Subventions d'investissement	(44)	20	—	—	—	—	(24)
Paiement en actions	—	(214)	—	214	—	—	—
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	215	—	—	—	—	229	444
Gains / (pertes) de change	—	1	—	—	—	—	1
Fournitures de recherche payées d'avance	956	—	—	—	(956)	—	—
Capitaux propres selon les normes IFRS (retraités au 31 décembre 2004)	25 751	(6 129)	—	214	—	229	20 065

Les provisions réglementées constituées en application de la législation fiscale dans les comptes établis selon les principes comptables français ne remplissent les conditions d'inscription au bilan décrites en Note 2 k. En conséquence, elles sont extournées dans les comptes préparés selon les normes IFRS.

Les conditions fixées par les normes IFRS pour l'inscription au bilan d'actifs incorporels, telles que décrites en Note 2 d), étaient plus restrictives que celles figurant dans les principes comptables français jusqu'au 31 décembre 2004. En particulier la norme IAS 38, "Immobilisations incorporelles", requiert la démonstration de l'existence d'avantages économiques futurs. En conséquence, les dépenses relatives à l'obtention de licences sur des technologies, y compris des options sur licences étaient comptabilisés en charges de l'exercice dans les comptes préparés selon les normes IFRS, alors qu'elles étaient reconnues à l'actif selon les principes comptables français. La Société a changé de méthode comptable dans ses comptes français au 1er janvier 2005, date d'application de la nouvelle réglementation comptable sur les actifs. A compter de cette date, les licences et options sur licences sont constatées en charges de l'exercice dans les deux référentiels.

Tous les contrats de location sont traités comme des contrats de location simple dans les comptes sociaux établis selon les principes comptables français. Comme indiqué en Note 2 j, les contrats de location de matériel qui transfèrent substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété des biens sont qualifiés de contrats de location financement dans les comptes établis selon les normes IFRS.

Dans les états financiers préparés selon les principes comptables français, les subventions d'investissement peuvent être comptabilisées dans le résultat de l'exercice d'octroi ou linéairement sur la durée de vie de l'immobilisation financée. La première méthode a été retenue par la Société pour la reconnaissance de la subvention d'investissement accordée par la Région PACA le 5 juillet 2001 (cf. Note 12). Dans les comptes préparés selon les normes IFRS, les subventions d'investissement sont rapportées en résultat linéairement sur la durée de vie des biens finançés, comme indiqué en Note 2 h.

Les normes IFRS requièrent que les coûts externes supplémentaires et directement attribuables à une transaction sur instruments de capitaux propres, tels que les frais d'augmentation de capital, soient déduits des capitaux propres. Ce traitement est optionnel en application des principes comptables français, et la Société a choisi de comptabiliser ces frais en charges des exercices clos les 31 décembre 2000, 2002 et 2004.

La norme IFRS 2 "Paiements fondés sur des actions", que la Société a adopté par anticipation en 2004, requiert la comptabilisation d'une charge pour les paiements fondés sur des

instruments de capitaux propres en contrepartie de biens ou de services reçus par la Société. Ces transactions ne sont pas comptabilisées dans les comptes établis selon les principes comptables français.

Les profits latents sur actifs financiers disponibles à la vente ne sont pas comptabilisés en application des principes comptables français, seules les pertes latentes étant provisionnées au sein du résultat financier. Dans les comptes préparés selon les normes IFRS, les profits latents provenant de la variation de juste valeur des actifs financiers disponibles à la vente sont comptabilisés directement dans les capitaux propres au sein des autres éléments du résultat global.

Comme indiqué en Note 2b2, la Société a changé de méthode au 1^{er} janvier 2005 pour la comptabilisation des produits pharmaceutiques et autres fournitures utilisés dans ses programmes de recherche. La part non consommée de ces fournitures à la clôture de l'exercice est désormais inscrite en charges constatées d'avance, tant dans les comptes préparés selon les principes comptables français qu'en application des normes IFRS. Selon les normes IFRS, l'effet d'un changement de méthode comptable est comptabilisé en ajustant les réserves à l'ouverture de la première période comparative présentée, alors que cet effet est imputé sur le report à nouveau de l'exercice du changement selon les principes comptables français.

Le compte de résultat par fonction se présente comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre		
	2003	2004	2005
	Retraité	Retraité	
Revenus des accords de collaboration et de licence	240	2 110	1 300
Financements publics de dépenses de recherche	1 061	943	1 144
Produits d'exploitation	1 301	3 053	2 444
Dépenses de recherche et développement	(5 789)	(6 921)	(7 224)
Frais généraux	(914)	(1 154)	(1 635)
Charges opérationnelles nettes	(6 703)	(8 075)	(8 859)
Résultat opérationnel	(5 402)	(5 022)	(6 415)
Produits / (charges) financiers, nets	391	289	286
Résultat de l'exercice	(5 011)	(4 733)	(6 129)

Dans la mesure où les accords de licence ne requièrent pas un suivi spécifique des moyens qui sont affectés à leur réalisation, leur coût direct a été évalué a priori mais ne fait pas l'objet d'un suivi en comptabilité analytique. Les coûts correspondants sont inclus dans la rubrique « dépenses de recherche et développement ».

20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SELON LES NORMES IFRS AUX 31 DECEMBRE 2003, 2004 ET 2005

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société et dans le cadre de son introduction en bourse, nous avons effectué un audit des comptes de la société Innate Pharma, établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, pour les exercices clos les 31 décembre 2003, 2004 et 2005, tels qu'ils sont inclus dans le présent document de base.

Les comptes ont été établis sous la responsabilité du Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France. Ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes 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'établissement des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

A notre avis, les comptes tels qu'ils sont inclus dans le présent document de base, établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, donnent une image fidèle du patrimoine et de la situation financière de la société Innate Pharma aux 31 décembre 2003, 2004 et 2005, ainsi que du résultat de la société pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les changements de méthodes comptables intervenus au cours des exercices clos les 31 décembre 2004 et 2005, décrits en Note 2 b.

Fait à Marseille, le 2 juin 2006

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Guy Castinel

Philippe Willemin

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Voir paragraphes 20.1 et 20.3 du présent document de base.

20.6 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

Depuis sa création, la Société n'a réalisé aucun bénéfice et n'a donc distribué aucun dividende.

Politique de distribution

La Société prévoit de continuer à réaliser des pertes substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et de développement se poursuivent. Elle ne sera en conséquence pas en mesure de distribuer des 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.

20.7 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

La Société n'est partie à aucune procédure judiciaire ou arbitrale en cours susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois une incidence sur son activité, sa situation financière, ses perspectives, son résultat et son développement.

Au 31 décembre 2005, le montant provisionné pour litiges, concernant un litige social, s'élève à 60 milliers d'euros (voir note 9 des notes annexes aux Comptes selon les Normes IFRS).

20.8 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

En mars 2006, nous avons signé avec le groupe danois Novo Nordisk A/S un accord de collaboration et de licence portant sur notre propriété intellectuelle dans le domaine des cellules NK. Novo Nordisk A/S a par ailleurs augmenté sa participation au capital de la Société par le biais d'une augmentation de capital réservée de 10,0 millions d'euros. Cette augmentation de capital, ainsi que les différents paiements en vertu de l'accord de collaboration et de licence, devrait représenter un apport de trésorerie supplémentaire de l'ordre de 35 millions d'euros entre 2006 et 2008 (voir paragraphes 6.5.8.1 et 9.7.2 du présent document de base).

En mai 2006, la Société a initié son premier essai clinique multicentrique et international de Phase II avec IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique (mRCC). Les résultats de cet essai important, sont attendus pour fin 2007.

En juin 2006, nous avons signé avec le groupe américain Schering-Plough et avec l'Institut Gustave Roussy, hôpital français de premier plan dans le domaine de la lutte anti-cancéreuse, des accords portant sur l'acquisition par notre Société de droits de propriété intellectuelle supportant le développement de notre produit IPH 31XX (voir paragraphes 6.3.1 et 6.5.8.2 du présent document de base). Ces accords n'auront pas d'impact significatif immédiat sur la situation patrimoniale de notre Société.

Nous pensons traiter notre premier patient dans cette étude à partir du mois de juin 2006 et traiter l'ensemble des patients à recruter d'ici la fin du premier trimestre 2007.

Nous allons signer, en 2006, avec la communauté urbaine de Marseille-Provence-Métropole un bail commercial qui nous permettrait de transférer notre siège social et nos laboratoires, après rénovation à notre charge, dans un bâtiment de 2 400 m² situé à Luminy, au sud de Marseille.

CHAPITRE 21.

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Les dispositions statutaires décrites dans le présent paragraphe seront celles applicables à compter de l'introduction en bourse.

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)

A la date d'enregistrement du présent document de base, le capital social est fixé à 857 394 euros.

Il est divisé en 17 147 880 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro réparties en cinq catégories, à savoir 164 000 actions ordinaires de catégorie O, 1 110 000 actions de préférence de catégorie A, 2 904 000 actions de préférence de catégorie B, 6 722 680 actions de préférence de catégorie C et 6 247 200 actions de préférence de catégorie D.

Les titulaires d'actions de préférence de catégorie A, de catégorie B et de catégorie C disposent de droits de représentation au Conseil de surveillance. Par ailleurs, les titulaires d'actions de préférence de catégorie B, de catégorie C et de catégorie D disposent de droits renforcés en matière d'information financière, de droits d'audit sur la Société et d'un droit de liquidation préférentiel en cas de liquidation de la Société. Les actionnaires détenteurs d'actions de préférence de catégorie C et de catégorie D disposent en outre d'un droit d'approbation préalable de certaines décisions par une Assemblée spéciale commune les réunissant.

En vertu des statuts, les actions de préférence, quelle que soit la catégorie auxquelles elles appartiennent, cesseront automatiquement d'exister dès l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist d'Euronext Paris et seront de plein droit transformées en actions ordinaires de catégorie O, à raison d'une action de catégorie O pour une action de préférence, avec effet à la date de la première cotation, perdant en conséquence, avec effet à la même date, tous leurs droits et priviléges. Cette transformation automatique est toutefois subordonnée, pour ce qui concerne les actions de préférence de catégories C et D, d'une part à une valorisation de l'ensemble des titres mis sur le marché d'au moins 20 millions d'euros et, d'autre part, à une valorisation unitaire de ces titres au moins égale lors de l'admission à 4,46 euros (sur la base d'une valeur nominale de 0,05 euros).

Les actions de la Société sont entièrement souscrites, intégralement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Autres titres donnant accès au capital

21.1.3.1 Bons de souscription d'actions

La Société a émis 18 500 bons de souscription d'actions permettant de souscrire au total 370 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 2,16% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à la date d'enregistrement du présent document de base.

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscription d'actions à la date d'enregistrement du présent document de base :

Date d'émission	BSA autorisés	BSA émis	Bénéficiaires	BSA exercés	BSA en circulation ⁽³⁾	Nombre d'actions à émettre d'une valeur nominale de € 0,05	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
27/12/2001	7 500	7 500	Inserm Transfert	0	7 500	150 000	€2,975	22/12/2006
(BSA 2001) ¹								
28/12/2001	8 000	8 000	Certains consultants externes et Philippe Pouletty ⁽²⁾	0	8 000	160 000	€1,525	22/12/2006
(BSA 2001-1)								
04/07/2003	3 000	3 000	Philippe Pouletty	0	3 000	60 000	€2,975	01/07/2008
(BSA 2003-1)								

1 Ces bons sont attachés aux actions émises par l'assemblée du 22 décembre 2001 au profit d'Inserm Transfert. Ces bons ne sont pas détachables.

2 Philippe Pouletty a souscrit 2 000 BSA 2001-1.

3 Les bénéficiaires sont autorisés à exercer les bons dont ils bénéficient à compter de dates différentes soit le 22 décembre 2002, soit le 22 décembre 2003, soit le 22 décembre 2004 le 22 décembre 2005, en fonction de la Tranche dont ces bons relèvent.

En dehors des bons de souscription visés dans le tableau précédent, la Société a émis des bons de souscription à des fins de protection anti-dilutives (dits « BSA Ratchet ») attachés aux actions (ABSA) émises en contrepartie des augmentations de capital réalisées lors des opérations de financement (voir paragraphe 21.1.6 du présent document de base). Ces BSA Ratchet viennent à échéances le jour de l'admission des titres de la Société sur un marché réglementé et ne seront plus exerçables après cette date.

21.1.3.2 Options d'achat ou de souscription d'actions

A la date d'enregistrement du présent document de base, le nombre d'options en circulation était de :

- 23 250 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 1^{er} juillet 2003 ; l'exercice de toutes ces options donnerait lieu à l'émission de 465 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euros ; ces options sont exerçables à un prix de 2,975 euros ;
- 25 000 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 22 juillet 2004 ; l'exercice de toutes les options entraînerait l'émission de 500 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro ; ces options sont exerçables à un prix de 3,75 euros ;

Ainsi, à la date d'enregistrement du présent document de base, les options attribuées au titre de ces deux plans d'options de souscription d'actions permettraient globalement de souscrire 965 000 actions.

Les tableaux ci-dessous présentent la situation de ces deux plans d'options de souscription à la date d'enregistrement du présent document de base :

PLAN 2003

Date de l'Assemblée générale	1^{er} juillet 2003
Date du Comité de direction⁽¹⁾	1^{er} juillet 2003
Nombre d'options autorisées	28 500
Nombre d'options attribuées	28 500
Nombre d'options caduques	5 250 ⁽²⁾
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20 ⁽³⁾
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
- mandataires sociaux, soit Stéphane Boissel	180 000
- dix premiers attributaires salariés non mandataires sociaux, dont - Jérôme Tiollier	222 000 60 000
Point de départ d'exercice des options ⁽⁴⁾	01/07/2004
Date ultime d'exercice	30/06/2013
Prix de souscription par action	€ 2,975
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base	0
Solde des actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base	465 000

(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée, avant sa transformation en société anonyme le 13 juin 2005.

(2) Options devenues caduques à la suite du départ de trois salariés de la Société auxquels avaient été initialement attribuées 250 options.

(3) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.

(4) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

PLAN 2005

Date de l'Assemblée générale	22 juillet 2004
Date du Comité de direction⁽¹⁾	13 juin 2005
Nombre d'options autorisées	25 000
Nombre d'options attribuées	25 000
Nombre d'options caduques	0
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20 ⁽²⁾
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
— mandataires sociaux, dont	140 000
— Hervé Brailly	60 000
— François Romagné	40 000
— Stéphane Boissel	40 000
— dix premiers attributaires salariés non-mandataires sociaux, dont — Patrick Squiban	302 000 60 000
— Jérôme Tiollier	40 000
Point de départ d'exercice des options ⁽³⁾	13/06/2006
Date ultime d'exercice	12/06/2015
Prix de souscription par action	€3,75
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base	0
Solde des actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent document de base	500 000

(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée. Le Comité de direction s'est tenu le 13 juin 2005, juste avant la tenue de l'assemblée générale du même jour décidant la transformation.

- (2) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.
- (3) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

21.1.3.3 Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Il existe 11 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise permettant de souscrire au total 220 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 1,3% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à la date d'enregistrement du présent document de base.

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise à la date d'enregistrement du présent document de base

Date d'émission	BSPCE autorisés	BSPCE émis	Bénéficiaires	BSPCE exercés	BSPCE en circulation	Actions à émettre (valeur nominale € 0,05)	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
15/05/2002 ¹ . . .	12 750	12 750	Salariés	0	11 000 ²	220 000	€1,525	15/05/2007

1 Date de la décision du Comité de direction (la Société revêtait à cette date la forme d'une société par actions simplifiée) sur délégation de l'assemblée générale du 21 décembre 2001.

2 1 750 bons attribués le 15 mai 2002 sont devenus caducs par suite de la démission de leurs bénéficiaires.

21.1.3.4 Attribution gratuites d'actions

Par décision du Directoire en date du 24 avril 2006 et conformément à la délégation de pouvoir donnée à cet effet par l'Assemblée générale des actionnaires réunie le 29 mars 2006, la Société a attribué gratuitement 751 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro en application des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce :

Date d'émission	Attributions gratuites autorisées	Nombre d'actions attribuées gratuitement	Nombre d'actions pouvant encore être attribuées	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive
24/04/2006 . . .	800 000	751 000	49 000	Salariés	24/04/2008

(y compris dirigeants de la Société titulaires d'un contrat de travail)¹

1 Les émissions de titres donnant accès au capital de la Société réalisées au profit des dirigeants sont détaillées dans le tableau récapitulatif figurant au paragraphe 17.2 du présent document de base.

Conformément aux dispositions légales, ces actions ne seront définitivement émises au profit de leurs bénéficiaires qu'aux termes d'une période de deux ans à compter de leur attribution. En outre, les actions seront soumises, à compter de leur attribution définitive, à une obligation de conservation de deux années conformément au minimum exigé par la loi.

21.1.3.5 Récapitulatif du capital potentiel

Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription d'actions émis hors BSA Ratchet (370 000), des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (220 000) et des options de souscription attribuées (965 000), non exercés, ou encore en conséquence des actions attribuées gratuitement (751 000), soit 2 306 000, représentent environ 13,45% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à la date d'enregistrement du présent document de base.

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et des bons de souscription d'actions (hors BSA Ratchet) émis ainsi que les actions gratuites attribuées à la date d'enregistrement du présent document de base :

	Options de souscription d'actions		Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise	Bons de souscription d'actions			Attributions gratuites d'actions
Date de l'Assemblée générale	01/07/2003	22/07/2004	22/12/2001	22/12/2001	22/12/2001	01/07/2003	29 mars 2006
Date du Directoire ou du Comité de Direction	01/07/2003	13/06/2005	15/05/2002	—	—	—	24 avril 2006
Nombre d'options/ de bons autorisés/actions	28 500	25 000	12 750	7 500	8 000	3 000	800 000
Nombre d'options attribuées/ de bons émis/ d'actions attribuées	28 500	25 000	12 750	7 500	8 000	3 000	751 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées / bons émis (valeur nominale €0,05) / nombre d'actions attribuées (A)	570 000	500 000	255 000	150 000	160 000	60 000	751 000
Dont : nombre de dirigeants concernés ²	1	3	0	0	1	1	3
Nombre d'options/ bons caduques	5 250 ³	0	1750	0	0	0	0
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options (B) / bons devenus caducs (B)	105 000	0	35 000	0	0	0	0
Solde des options/ bons /actions à la date d'enregistrement du document de base	23 500	25 000	11 000	7 500	8 000	3 000	751 000
Point de départ d'exercice des options/ des bons	01/07/2004 ⁴	13/06/2006 ⁵	15/05/2002 ⁶	02/01/2003	22/12/2002 ⁷	01/07/2004	N/A
Date ultime d'exercice	30/06/2013	12/06/2015	15/05/2007	22/12/2006	22/12/2006	01/07/2008	N/A
Date d'acquisition définitive des actions	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	24/04/2008
Prix de souscription par action	€ 2,975	€ 3,750	€ 1,525	€ 2,975	1,525	€ 2,975	N/A
Nombres d'actions souscrites au 30 avril 2006 (C)	0	0	0	0	0	0	N/A
Solde des actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de base (A-B-C)	465 000	500 000	220 000	150 000	160 000	60 000	751 000

* Les nombres et données par titre ont été retraités afin de refléter la division de la valeur nominale des actions par 15 par l'Assemblée générale extraordinaire du 22 décembre 2001, et la division de la valeur nominale des actions par 20 par l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mars 2006.

1. Pour les émissions antérieures au 13 juin 2005, date de la transformation de la société en société anonyme, l'organe compétent pour user des délégations était le Comité de direction.
2. Membres du Directoire ou du Conseil de surveillance tels que figurant aux paragraphes 14.1.1 et 14.1.2 du présent document de base.
3. Options annulées à la suite du départ de trois salariés de la Société avant leur exercice.
4. Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

- 5 Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.
- 6 Ces bons faisaient l'objet de restrictions conventionnelles quant à leur date d'exercice. Néanmoins ces restrictions sont nulles et non avenues à compter de l'introduction de la Société sur le marché Euronext Paris.
- 7 Les bénéficiaires sont autorisés à exercer les bons dont ils bénéficient à compter de dates différentes soit le 22 décembre 2002, soit le 22 décembre 2003, soit le 22 décembre 2004 le 22 décembre 2005, en fonction de la Tranche dont ces bons relèvent.

21.1.4 Capital social autorisé mais non émis

La Société n'a autorisé aucune augmentation de capital non encore réalisée, à la date d'enregistrement du présent document de base, exception faite des augmentations de capital autorisées pour les besoins de l'exercice des bons de souscription d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et options de souscription d'actions ou encore en conséquence des actions attribuées gratuitement, tels que ces instruments sont décrits aux paragraphes 17.2.4 à 21.1.3 du présent document de base.

21.1.5 Promesses d'achat et de ventes

Néant.

21.1.6 Evolution du capital jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis le 1^{er} janvier 2004 jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de base :

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital	Valeur nominale des actions
20/03/2004 et- 23/03/2004	Augmentation de capital (exercice de BSPCE -AGE 28/02/2000)	Mandataires sociaux et salariés	18 750	€1	€1	€18 750	€0	€545 034	545 034	€1
29/03/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	66 667	€1	€75*	€66 667	€4 933 358	€611 701	611 701	€1
22/07/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers	133 333	€1	€75*	€133 333	€9 866 642	€745 034	745 034	€1
29/03/2006	Division de la valeur nominale (20 actions nouvelles pour 1 ancienne)		—	—	—	—	—	€745 034	14 900 680	€0,05
14/04/2006	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	2 247 200	€0,05	€4,45**	€112 360	€9 887 680	€857 394	17 147 880	€0,05

* correspondant à une valorisation de 3,75 euro pour une action de 0,05 euro de valeur nominale.

** correspondant à une valorisation de 89 euro pour une action de 1 euro de valeur nominale.

En dehors des opérations présentées dans le tableau précédent, les mouvements intervenus depuis le 1^{er} janvier 2004 sur les actions composant le capital de la Société ont résulté de prêts à consommation au profit de membres du Conseil de surveillance et de cessions de gré à gré toutes inférieures à 30 000 actions (après prise en compte de la division de la valeur nominale par vingt, la portant à cinq centimes d'euro).

21.1.7 Nantissemement

21.1.7.1 Nantissemement d'actions de la Société

Néant.

21.1.7.2 Nantissemement d'actifs de la Société

Néant.

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les statuts ont été élaborés conformément aux dispositions applicables à une société anonyme de droit français. Les principales dispositions statutaires décrites dans le présent paragraphe sont celles applicables à compter de l'introduction en bourse, telles qu'elles résultent des statuts adoptés par l'Assemblée générale mixte de la Société en date du 30 mai 2006.

21.2.1 Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- de procéder, pour son compte ou pour le compte de tiers, à toutes opérations de recherche, de développement, d'études, de mise au point de procédés de production et de commercialisation de produits d'intérêt pharmaceutique ;
- l'inscription ou la concession de tout brevet ou licence se rapportant directement ou indirectement à son activité ;
- plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques ou juridiques, financières, civiles ou commerciales, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tous objets similaires, connexes ou complémentaires.

21.2.2 Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts)

21.2.2.1 Directoire (articles 14 à 16 des statuts)

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance.

Membres du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par le Conseil de surveillance. Les membres du Directoire sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires. Ils peuvent être de nationalité française ou étrangère.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du Directoire et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La durée du mandat des membres du Directoire est de trois ans renouvelables. En cas de vacance, le Conseil de Surveillance doit pourvoir le poste vacant dans un délai de deux mois. Le remplaçant est nommé pour le temps qui reste à courir jusqu'au renouvellement du Directoire.

Président du Directoire

Le Directoire élit parmi ses membres un Président pour la durée de son mandat de membre du Directoire. Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Le Conseil de Surveillance peut attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire, qui portent alors le titre de directeur général.

Réunions et pouvoirs du Directoire

Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur la convocation de son Président ou du membre du Directoire délégué à cet effet.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances 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 au Conseil de Surveillance et aux Assemblées Générales de même, le cas échéant, que dans la limite des restrictions de pouvoirs arrêtées par le Conseil de Surveillance.

21.2.2.2 Conseil de surveillance (articles 17 à 21 des statuts)

Membres du Conseil de surveillance

Le Directoire est contrôlé par un Conseil de surveillance composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Les membres du Conseil de surveillance sont nommés pour une durée de deux ans renouvelables parmi les personnes physiques ou morales actionnaires par l'Assemblée Générale Ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action Innate pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de Surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-Président

Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisés par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. Il est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

Comités

Le Conseil de Surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

21.2.2.3 Censeurs (article 22 des statuts)

L'Assemblée Générale Ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée d'un an renouvelable.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative.

21.2.3 Droits, priviléges et restrictions attachés aux actions

Chaque action de la Société donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires.

La Société n'a émis aucune action conférant à leur titulaire des droits privilégiés par rapport à ceux attachés aux autres actions.

Les statuts ne contiennent aucune disposition restreignant les droits attachés aux actions.

21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes (article 8 des statuts)

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

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)

21.2.5.1 Convocation et conditions d'admission (articles 27 à 30 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent des actions de la Société.

La convocation est faite, quinze jours au moins avant la date de l'Assemblée, par un avis inséré, d'une part, dans un journal d'annonces légales du département du siège social et, d'autre part, dans le Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO). Les titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de la dernière en date des insertions de l'avis de convocation sont convoqués individuellement. Lorsqu'une Assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée est convoquée six jours au moins à l'avance, dans les mêmes formes que la première.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la Loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société ;

- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt aux lieux mentionnés dans l'avis de convocation, d'un certificat délivré par un intermédiaire habilité constatant l'indisponibilité de leurs actions inscrites en compte jusqu'à la date de l'Assemblée.

21.2.5.2 Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales applicables.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse, et la nationalité des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et donnant accès au capital, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

21.2.5.3 Droits de vote (article 32 des statuts)

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

21.2.5.4 Droits de vote double

Néant.

21.2.5.5 Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou réglementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme dans les formes prévues par les Statuts et dans un délai de cinq jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

CHAPITRE 22.

CONTRATS IMPORTANTS

L'accord de collaboration avec Novo Nordisk A/S est décrit au paragraphe 6.5.8.1 du présent document de base.

CHAPITRE 23.

INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS

Néant.

CHAPITRE 24.

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 de la Société peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut être obtenue.

Le responsable de l'information est :

Stéphane Boissel
Innate Pharma S.A.
121, Ancien Chemin de Cassis
13009 Marseille
Tel : (+33) 4 96 19 05 50
e-mail : investisseurs@innate-pharma.fr

CHAPITRE 25.

INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Non Applicable.

LEXIQUE

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. C'est l'organisme chargé en France du suivi des essais cliniques de nos candidats médicaments, et de l'autorisation de leur mise sur le marché.
Agoniste	Pour un récepteur donné, une molécule « agoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et déclenche les événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un agoniste est généralement une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique de auquel il peut se substituer.
Antagoniste	Pour un récepteur donné, une molécule « antagoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et bloque le déclenchement des événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un antagoniste peut être une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique, et qui se lie au récepteur en déplaçant de manière compétitive l'interaction entre le récepteur et son ou ses ligands physiologiques.
Anticorps / Anticorps Monoclonal (MAb)	Protéine produite par un lymphocyte B en réponse à un antigène. Certains anticorps se lient à la membrane de cellules tumorales et ce phénomène entraîne la destruction de la cellule par le système immunitaire, principalement par l'action des cellules NK. Les anticorps monoclonaux (MAbs) sont des anticorps issus d'un même clone de lymphocyte B qui une fois générés en laboratoire peuvent être produits industriellement. Des anticorps monoclonaux se liant à des antigènes tumoraux sont utilisés comme médicaments injectables afin de déclencher la reconnaissance et l'élimination d'une tumeur.
Antigène	Molécule reconnue comme ne faisant pas partie du « soi » par le système immunitaire. Il peut s'agir d'une molécule étrangère à l'organisme, d'un micro-organisme pathogène, d'une molécule exprimée par une cellule tumorale... Le répertoire d'antigènes reconnus diffère largement d'un individu à l'autre. Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes tumoraux et être ainsi reconnues comme « à éliminer » par les cellules du système immunitaire, mais très souvent elles savent « leurrer » le système immunitaire et ainsi lui échapper, ce qui conduit à la progression de la maladie.
Apoptose	Egalement « Mort Cellulaire Programmée ». Mécanisme actif retrouvé dans les tous les types cellulaires conduisant au travers d'une cascade d'événements biochimiques consommateurs d'énergie, à la fragmentation du matériel génétique puis à la mort d'une cellule. L'apoptose peut être déclenchée par un stress cellulaire, par les cellules tueuses du système immunitaire, ou plus généralement par des interactions cellulaires au cours des processus normaux de développement dans les organismes multicellulaires.

Auto-immunité	perturbation du fonctionnement du système immunitaire qui reconnaît comme étranger des éléments normalement présents dans l'organisme (auto-réactivité), et déclenche la destruction de cellules normales ou la production d'anticorps auto-réactifs, conduisant ainsi à des situations d'inflammation chronique. L'auto-immunité est à l'origine de nombreuses maladies. Dans les pathologies auto-immunes, la cible peut être un organe précis (exemple : diabète auto-immun), ou le système immunitaire peut exercer une activité contre des cibles très variées (exemple : lupus).
Autologue	Se réfère à l'interaction d'éléments issus d'un individu avec d'autres éléments provenant du même individu. Ainsi, dans un procédé de thérapie cellulaire autologue on traite un patient avec des cellules qui lui ont été prélevées. Dans un test de d'activité cytotoxique anti-tumorale réalisée en condition autologue, on expose des cellules issues de la tumeur d'un patient tumeur à des cellules effectrices provenant du même patient.
Auto-réactivité	Capacité du système immunitaire à reconnaître et des éléments du Soi. L'auto-réactivité est le phénomène en jeu dans les pathologies auto-immunes (voir auto-immune).
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques. Ensemble des normes françaises s'appliquant à la réalisation d'essais cliniques chez l'homme, qui vise à garantir la sécurité des patients inclus dans les essais ainsi que la qualité de l'information collectée au cours de ces essais.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication. Ensemble des normes françaises s'appliquant de manière obligatoire à la production industrielle de médicaments, et en particulier afin de garantir la qualité pharmaceutique, et donc la sécurité des patients. Ces normes concernent en particulier la conception des installations industrielles, les processus opératoires, la traçabilité des données de production, la conservation des produits et leur étiquetage. On fait également référence au système international des « GMP » (Good Manufacturing Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire. Ensemble des normes françaises s'appliquant aux essais réalisés en laboratoire au cours du développement d'un candidat médicament. Ces normes s'appliquent en particulier aux essais mis en œuvre pour le contrôle des médicaments et la vérification de l'atteinte des spécifications qui ont été fixées (contrôle qualité), ainsi qu'aux essais précliniques réalisés pour évaluer la sécurité d'emploi des produits. On fait également référence au système international des « GLP » (Good Laboratory Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.
Cellules effectrices	Cellules du système immunitaire capables de tuer une cellule cible reconnue. Plus généralement, le système immunitaire peut s'analyser comme le couplage de capacités de reconnaissance, mettant en jeu des récepteurs spécialisés (comme les anticorps ou le récepteur pour l'antigène des cellules T) et des mécanismes effecteurs conduisant à l'élimination de l'élément reconnu. Les principaux mécanismes effecteurs sont : la lyse cellulaire, qui fait intervenir des cellules tueuses (cellules cytotoxiques), et les mécanismes dépendant des anticorps. Les cellules NK sont typiquement des cellules effectrices.

Cellules gamma delta	Type de lymphocytes non-conventionnels exprimant un récepteur pour l'antigène structurellement apparenté au récepteur des cellules T conventionnelles. La sous-population majoritaire dans le sang (gamma9delta2) reconnaît des phosphoantigènes qui tapissent la surface de nombreux micro-organismes et de certaines cellules cancéreuses.
Cellules NK	Les cellules NK (« <i>Natural Killer</i> ») sont des lymphocytes non-conventionnels particuliers présent en grande quantité dans le sang (jusqu'à 10% des lymphocytes circulant). Les NK ont des capacités remarquables à tuer des cibles tumorales variées avec une très grande efficacité. La reconnaissance de ces cibles tumorales se fait par l'intermédiaire d'anticorps liés à la surface de la cellule maligne, ou par l'intermédiaire de récepteurs spécialisés, les NC.R (Récepteurs de la Cytotoxicité Naturelle ou NC.R), récemment découverts par Alessandro Moretta et collaborateurs. Comme l'ont également démontré A. Moretta, K. Karre et coll., les NK sont soumis à une régulation particulière (voir « <i>missing self</i> ») inhibant les réponses dirigées contre les molécules du soi.
Chimiothérapie	Traitements de la maladie cancéreuse par des agents chimiques toxiques pour les cellules malignes (cytotoxiques) ou inhibant la croissance cellulaire (cytostatiques) afin de réduire la tumeur.
CMH	Groupe de molécules impliquées dans la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T conventionnels. Les molécules du CMH sont présentes à la surface de presque toutes les cellules de l'organisme. Ces molécules présentent de grandes variations d'un individu à l'autre, et définissent pour partie « l'identité immunologique » de chaque individu en contrôlant le répertoire d'antigènes T reconnus par chacun. Les lymphocytes non-conventionnels ne sont pas soumis à ce contrôle, et peuvent reconnaître des cellules déficientes en CMH (cf « <i>missing self</i> »). Dans les stades avancés de la maladie, les tumeurs perdent souvent l'expression des molécules du CMH, échappant ainsi à l'élimination par les lymphocytes T conventionnels, tout en restant sensible aux lymphocytes non-conventionnels.
Consentement éclairé	Selon les dispositions législatives prévalant en France, tout patient s'engageant dans un essai clinique doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à tout traitement à caractère expérimental. Le consentement éclairé est le document signé par le patient, qui atteste de sa volonté de participer à l'essai après avoir reçu ces informations.
Développement clinique	Etudes d'un candidat-médicament menées chez l'homme, sous le contrôle des autorités de santé, et visant à obtenir en final une autorisation de commercialisation (AMM). Ces études se déroulent habituellement en trois phases. En Phase I, le produit est administré à des volontaires sains afin d'évaluer la tolérance et de mesurer certains paramètres pharmacocinétique. En Phase II, le produit est administré à des petits groupes de patients dans des pathologies particulières, afin de déterminer la dose active et de mettre en évidence un effet biologique. L'efficacité thérapeutique est déterminée en Phase III sur de larges groupes de patients, en comparant éventuellement à un traitement de référence.

Développement pré-clinique

EMEA (« European agency for the Evaluation of Medicinal Products »)

Etude randomisée

FDA (« Food and Drug Administration »)

First-in-class

Galénique

Immunité innée

Immunothérapie anti-tumorale

Immunothérapie cellulaire adoptive

Etudes effectuées sur un candidat-médicament avant la première administration à l'homme afin d'évaluer sa toxicité et son efficacité.

Agence réglementaire Européenne chargée d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure centralisée. L'EMEA fonctionne de manière coordonnée avec les agences nationales, en application du principe de subsidiarité. Pour le développement des médicaments orphelins, l'EMEA est l'interlocuteur direct de l'industrie pharmaceutique.

Etude clinique dans laquelle les patients sont répartis en plusieurs groupes recevant des traitements différents, selon une procédure statistique qui doit garantir l'absence de biais dans le recrutement des différents groupes. On peut ainsi tester l'effet de plusieurs dosages d'un candidat médicament, ou comparer le traitement par le candidat médicament en cours d'évaluation avec un traitement de référence. Les données d'efficacité qui servent de base à l'enregistrement d'un nouveau produit sont généralement produites dans des études randomisées.

C'est l'agence chargée aux Etats Unis du suivi des essais cliniques et de l'autorisation de leur mise sur le marché.

Une classe de médicament correspond à un ensemble de médicaments de même mécanisme d'action, qui généralement ciblent un même récepteur. Dans ce contexte, un médicament « *first-in-class* » est un médicament faisant appel à un mécanisme d'action nouveau ou ciblant un récepteur nouveau, par opposition à un médicament « *best-in-class* », qui est celui présentant le meilleur rapport bénéfice/risque dans une classe existante.

technologie de formulation pharmaceutique d'un principe actif, c'est-à-dire à sa mise en forme pharmaceutique d'une molécule dans un état adapté à l'administration chez l'homme et permettant d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. La forme pharmaceutique doit également être stable, constante dans ses propriétés pendant la durée de conservation visée.

Les réponses immunitaires innées ne sont pas affectées par l'exposition préalable à l'antigène : l'immunité innée est caractérisée par l'absence de mémoire. Les lymphocytes non-conventionnels relèvent de l'immunité innée, au contraire des lymphocytes conventionnels qui sont le support de la mémoire immunologique.

Traitements visant à détruire la tumeur de façon indirecte, par la stimulation du système immunitaire. Les stratégies employées visent à forcer la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire, à augmenter la capacité à éliminer les cibles reconnues, ou à amplifier de façon générale l'ensemble des réponses immunitaires. Dans ce dernier cas, le défaut de spécificité de l'approche peut entraîner d'importants effets secondaires et limiter l'intérêt thérapeutique. Innate pharma développe des traitements d'immunothérapie fondés sur la manipulation de sous-populations lymphocytaires non-conventionnelles.

Technique d'immunothérapie consistant à prélever des lymphocytes du malade, à les activer en laboratoire afin de leur conférer une capacité augmentée à reconnaître et/ou à détruire une cible tumorale, puis à les réinjecter au patient. On espère ainsi contrecarrer certains mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire.

Incidence	Nombre de nouveaux cas diagnostiqués en un an pour une pathologie donnée.
ISO 9001:2000	Référentiel normatif international s'appliquant à la gestion de la qualité dans une organisation, qui met l'accent sur l'amélioration continue des processus constituant l'activité de cette organisation. La norme ISO 9001 s'applique en particulier aux organisations ayant des activités de recherche et de développement. La conformité vis-à-vis de ce référentiel normatif est certifiée par un organisme indépendant.
Lymphocyte T « conventionnels »	Un lymphocyte T conventionnel reconnaît très spécifiquement le complexe formé par un antigène associé à une molécule du CMH, grâce à un récepteur spécialisé, le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T (TcR alpha beta). Certains lymphocytes T ont des capacités de destruction de cellules cibles (lymphocytes T cytotoxiques) alors que d'autres jouent un rôle de régulation du système immunitaire. Les lymphocytes conventionnels constituent le support de la mémoire immunologique : des expositions successives à un même antigène déclenchent des réponses immunes d'intensité croissante. Cette réponse immunitaire dite adaptative est à la base de la vaccination.
Lymphocytes	Cellules du système immunitaire possédant un récepteur pour l'antigène. Les lymphocytes sont présents dans le sang, les organes lymphoïdes (rate, ganglion), et peuvent infiltrer les tumeurs en cas de réponse anti-tumorale efficace. Les lymphocytes B produisent des protéines solubles se liant à l'antigène appelées anticorps (immunité humorale). Les lymphocytes T sont capables de détruire directement des cibles cellulaires (immunité cellulaire). Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment de l'immunité cellulaire défini par un mode particulier de reconnaissance de l'antigène.
Lymphocytes non-conventionnels	Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment cellulaire particulier du système immunitaire. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes non-conventionnels ne fait pas intervenir le CMH, et s'opère donc de façon identique pour chaque individu, ce qui ouvre la voie une manipulation pharmacologique de ces cellules.
	À l'inverse du lymphocyte conventionnel qui reconnaît une structure unique, le lymphocyte non conventionnel reconnaît une large gamme d'antigènes cible structurellement apparentés. Dans le sang, les lymphocytes non-conventionnels (cellules NK, $\gamma\delta$ et NK.T) représentent de 5 à 10% des lymphocytes circulant, et une fraction significative de ces cellules peut être simultanément engagée dans la réponse à un antigène donné, alors que la fréquence de lymphocyte T conventionnels reconnaissant un antigène donné dépasse rarement 0,01%. Du point de vue fonctionnel, les lymphocytes non-conventionnels sont immédiatement mobilisables pour une réponse immune, et possèdent des capacités d'élimination des cibles tumorales analogues voir supérieures à celle des lymphocytes T cytotoxiques. De surcroît, ces cellules enclenchent et coordonnent la réponse immunitaire conventionnelle en produisant de nombreux médiateurs solubles et interviennent à ce titre dans la vaccination, les pathologies auto-immunes et les allergies. La Société développe des produits thérapeutiques innovants fondés sur la manipulation des lymphocytes non-conventionnels.

Maladie résiduelle	Cellules malignes présentes chez des patients en rémission après qu'ait été éliminée la tumeur primaire (par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). La maladie résiduelle est à l'origine de la dissémination de la maladie (métastases) et du développement de nouveaux foyers tumoraux (tumeurs secondaires).
Marqueur biologique	Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont liées au mécanisme d'action d'un candidat-médicament, et permettent d'évaluer son activité biologique chez les patients. A titre d'exemple, le nombre de cellules $\gamma\delta$ circulantes est un marqueur biologique de l'activité des agonistes $\gamma\delta$.
Marqueur intermédiaire (« Surrogate marker »)	Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont estimées avoir une valeur prédictive par rapport à l'effet thérapeutique attendu. En cancérologie, la mesure de la masse tumorale est fréquemment utilisée comme marqueur intermédiaire de l'efficacité thérapeutique.
Médicament orphelin	Statut conféré par l'EMEA ou par la FDA à un médicament développé pour une maladie rare, dont l'incidence ou la prévalence sont inférieures à certains seuils fixés par les autorités réglementaires. Ce statut permet à un candidat-médicament de bénéficier d'avantages tels qu'une exclusivité commerciale temporaire, des exemptions de droits d'enregistrements, des conseils technico-réglementaires fournis par les agences.
« Missing self »	Les lymphocytes non-conventionnels expriment des récepteurs inhibiteurs pour les molécules du CMH qui peuvent bloquer l'effet de l'activation par l'antigène. Ainsi, les réponses délétères pour l'organisme qui seraient dirigées contre les cellules du soi sont habituellement réprimées, en l'absence de stimulation forte. Quand le CMH n'est pas exprimé (« <i>missing self</i> »), les lymphocytes non-conventionnels sont activés. Une expression normale du CMH peut être contrebalancée par de puissants signaux activateurs fournis par la reconnaissance de l'antigène. Ce mécanisme est très important pour le contrôle de l'activité des cellules NK, qui ont des capacités importantes à détruire leurs cibles. Le « <i>missing self</i> » a été découvert par Klas Karre, Alessandro et Lorenzo Moretta, qui ont reçu pour ces travaux le prix Yvette Mayent — institut Curie en juin 2001. La plupart des lymphocytes conventionnels ne sont pas soumis à ce type de contrôle par des récepteurs inhibiteurs
Mutagène	L'exposition à un produit mutagène (ou génotoxique) est susceptible d'entraîner des altérations du matériel génétique (mutations) qui peuvent potentiellement conduire à la survenue de cancers (cancérogénèse) ou de malformations congénitales (tératogénicité).
NCE (« New Chemical Entity »)	Nouvelle molécule organique de synthèse développée pour un usage pharmaceutique.
Pharmacocinétique	Etude du devenir d'une molécule dans l'organisme. Quelque soit la molécule considérée, les principales étapes étudiées sont l'absorption, la métabolisation et l'élimination. Les études de pharmacocinétiques chez l'animal, puis chez le patient, permettent de construire un modèle quantitatif décrivant ces différentes étapes en fonction du temps écoulé et de paramètres physiologiques, afin de définir le mode d'administration et le dosage à utiliser en clinique pour obtenir l'effet thérapeutique attendu pour le candidat- médicament.

Pharmacologie	Discipline scientifique centrale de la découverte et du développement des médicaments qui s'intéresse au mécanisme d'action des substances actives sur l'organisme. Au cours du développement d'un candidat-médicament, les études de pharmacologie non-cliniques concernent la description du mécanisme d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire, et les études de pharmacologie clinique visent à la mise en évidence des relations entre le mécanisme d'action et l'effet thérapeutique attendu ou les éventuels effets toxiques chez les patients.
Phosphoantigène	Antigène de faible poids moléculaire comprenant un groupe phosphate. On sait depuis les travaux de M. Bonneville et J.J. Fournié que les lymphocytes gamma9 delta2, qui constitue le type majoritaire de lymphocyte non-conventionnels dans le sang, sont activés par des molécules de type phosphoantigène. Les composés activateurs des gamma9delta2 développés par la Société sont des analogues de synthèse (NCE) de phosphoantigènes naturels.
Preuve de concept	Au sens utilisé par la Société, la Preuve de concept constitue la première indication de l'efficacité clinique d'un candidat-médicament obtenue au cours d'un essai clinique initiée par la société.
Prévalence	Nombre de patients présentant une pathologie donnée.
Rapport bénéfice / risque	Pour tout candidat-médicament, l'évaluation des bénéfices thérapeutiques attendus au regard des effets indésirables possibles et de leur probabilité de survenue fonde la décision de procéder à des essais cliniques chez l'homme, et constitue le principal critère de jugement pour les agences réglementaires. Cette évaluation probabiliste est à la racine du jugement médical. Des effets indésirables jugés inacceptables pour une pathologie bénigne peuvent ainsi être considérés comme acceptable dans un contexte plus péjoratif.
Récepteur	Molécule exprimée à la surface d'une cellule qui permet à celle-ci de communiquer avec son environnement. Chaque récepteur est capable d'établir un contact spécifique avec une autre molécule membranaire ou soluble (ligand) puis de délivrer un signal à l'intérieur de la cellule qui sera suivi d'effets biologiques. Par exemple, la liaison de l'antigène sur le récepteur à l'antigène des cellules T provoque dans certaines conditions la division et la prolifération du lymphocyte T.
Réponse immune	En présence d'un antigène, les cellules spécialisées du système immunitaire possédant à leur surface un récepteur spécifique de cet antigène, sont activées, prolifèrent, et acquièrent pour certaines d'entre elles des capacités à éliminer l'antigène. L'ensemble de ces événements moléculaires et cellulaires constitue la réponse immune. Le déroulement de la réponse est finement régulé, et fait intervenir de nombreux types cellulaires.
Système immunitaire	L'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (« le soi ») et de rejeter ce qui lui est étranger (le « non soi ») : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants dès lors qu'ils sont altérés (comme les cellules tumorales).
Thérapie cellulaire	Traitements dans lequel le produit thérapeutique administré au patient consiste en une préparation cellulaire obtenue en laboratoire à partir des propres cellules du malade.

Traitement adjuvant	Traitement venant en complément du traitement principal, visant à augmenter son efficacité thérapeutique, ou faisant intervenir des mécanismes d'action différents.
Traitement de consolidation	Traitement visant à prévenir les rechutes. Le contrôle de la maladie résiduelle est l'objectif des thérapies de consolidation. Pour de nombreuses pathologies cancéreuses, la survie des patients dépend de l'efficacité du traitement de consolidation. Les immunothérapies se positionnent en premier lieu comme des traitements de consolidation.
Traitement de première intention	Traitement appliqué au diagnostic de la maladie tumorale.
Traitement de seconde intention	Traitement appliqué en cas d'échec du traitement de première intention, ou en cas de rechute.
Validation	Au sens utilisé par la Société, une validation indirecte est apportée, antérieurement au développement clinique d'un candidat-médicament, par les études cliniques mettant en évidence l'efficacité de son mécanisme d'action dans une indication ou dans un groupe d'indications. Il peut notamment s'agir d'études rétrospectives de biologie clinique, ou d'un essai clinique de thérapie cellulaire. Les études précliniques d'efficacité, notamment en modèle animal, peuvent également fournir des éléments de validation préclinique directes pour un candidat-médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. D. Pende et al., *J Exp Med* 190, 1505 (Nov 15, 1999).
2. A. Pessino et al., *J Exp Med* 188, 953 (Sep 7, 1998).
3. M. Vitale et al., *J Exp Med* 187, 2065 (Jun 15, 1998).
4. A. Moretta et al., *J Exp Med* 178, 597 (Aug 1, 1993).
5. N. Wagtmann et al., *Immunity* 2, 439 (May, 1995).
6. K. Karre, H. G. Ljunggren, G. Piontek, R. Kiessling, *Nature* 319, 675 (Feb 20-26, 1986).
7. P. Constant et al., *Science* 264, 267 (Apr 8, 1994).
8. B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J. M. Reichhart, J. A. Hoffmann, *Cell* 86, 973 (Sep 20, 1996).
9. A. Poltorak et al., *Science* 282, 2085 (Dec 11, 1998).
10. R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway, Jr., *Nature* 388, 394 (Jul 24, 1997).
11. M. Girardi et al., *Science* 294, 605 (Oct 19, 2001).
12. A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson, D. H. Raulet, *Nature* 413, 165 (Sep 13, 2001).
13. L. Ruggeri et al., *Science* 295, 2097 (Mar 15, 2002).
14. M. Hintz et al., *FEBS Lett* 509, 317 (Dec 7, 2001).
15. H. J. Gober et al., *J Exp Med* 197, 163 (Jan 20, 2003).
16. H. Sicard et al., *J Immunol* 175, 5471 (Oct 15, 2005).
17. M. C. Devilder et al., *J Immunol* 176, 1386 (Feb 1, 2006).
18. P. Fisch et al., *Eur J Immunol* 27, 3368 (Dec, 1997).
19. E. Sturm et al., *J Immunol* 145, 3202 (Nov 15, 1990).
20. I. Bank et al., *Clin Immunol Immunopathol* 67, 17 (Apr, 1993).
21. Y. Fujimiya et al., *Clin Cancer Res* 3, 633 (Apr, 1997).
22. D. Mitropoulos, S. Kooi, J. Rodriguez-Villanueva, C. D. Platsoucas, *Clin Exp Immunol* 97, 321 (Aug, 1994).
23. B. J. Zheng et al., *Int J Cancer* 92, 421 (May 1, 2001).
24. M. Ferrarini, S. Heltai, S. M. Pupa, S. Mernard, R. Zocchi, *J Natl Cancer Inst* 88, 436 (Apr 3, 1996).
25. H. Kobayashi, Y. Tanaka, J. Yagi, H. Toma, T. Uchiyama, *Cancer Immunol Immunother* 50, 115 (May, 2001).
26. E. Viey et al., *J Immunol* 174, 1338 (Feb 1, 2005).
27. M. Wilhelm et al., *Blood* 102, 200 (Jul 1, 2003).

28. C. Agrati et al., *Int Immunol* 18, 11 (Jan, 2006).
29. J. Wang, R. J. Homer, Q. Chen, J. A. Elias, *J Immunol* 165, 4051 (Oct 1, 2000).
30. L. Cohn, C. Herrick, N. Niu, R. Homer, K. Bottomly, *J Immunol* 166, 2760 (Feb 15, 2001).
31. W. K. Born et al., *Respir Res* 1, 151 (2000).
32. J. Pons et al., *Eur Respir J* 25, 441 (Mar, 2005).
33. E. Espinosa et al., *J Biol Chem* 276, 18337 (May 25, 2001).
34. K. Ogasawara et al., *Immunity* 20, 757 (Jun, 2004).
35. S. Akira, K. Takeda, *Nat Rev Immunol* 4, 499 (Jul, 2004).
36. B. Beutler, *Nature* 430, 257 (Jul 8, 2004).
37. L. A. O'Neill, *Curr Opin Immunol* 18, 3 (Feb, 2006).
38. J. Geisse et al., *J Am Acad Dermatol* 50, 722 (May, 2004).
39. Y. Horsmans et al., *Hepatology* 42, 724 (Sep, 2005).
40. C. L. Cooper et al., *Aids* 19, 1473 (Sep 23, 2005).
41. C. L. Cooper et al., *J Clin Immunol* 24, 693 (Nov, 2004).
42. N. Kemeny et al., *Cancer* 48, 2154 (Nov 15, 1981).
43. J. K. Youn et al., *Int J Immunopharmacol* 12, 289 (1990).
44. A. Laplanche et al., *Breast Cancer Res Treat* 64, 189 (Nov, 2000).
45. J. Lacour et al., *Br Med J (Clin Res Ed)* 288, 589 (Feb 25, 1984).
46. M. Pawlicki, M. Jonca, K. Krzemieniecki, B. Zuchowska-Vogelgesang, *Wiad Lek* 46, 912 (Dec, 1993).
47. J. Lacour et al., *Eur J Surg Oncol* 18, 599 (Dec, 1992).
48. B. Salaun, I. Coste, M. C. Rissoan, S. J. Lebecque, T. Renno, *J Immunol* 176, 4894 (Apr 15, 2006).
49. S. Giebel, F. Locatelli, T. Lamparelli, A. Velardi, S. Davis, G. Fuimento, R. Maccario, F. Bonetti, J. Wojnaz, M. Martinetti, F. Frassoni, G. Giorgiani, A. Bacigalupo, J. Holowiecki, *Blood* 102, 864-819 (August 2003).