



## **DOCUMENT DE REFERENCE**



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 avril 2009, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers

## SOMMAIRE

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.      | PERSONNES RESPONSABLES .....  | 5  |
| 1.1.    | Personnes responsables des informations .....   | 5  |
| 1.2.    | Déclaration des personnes responsables .....  | 5  |
| 2.      | CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES .....  | 6  |
| 3.      | INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....  | 7  |
| 4.      | FACTEURS DE RISQUE.....   | 8  |
| 5.      | INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR .....  | 15 |
| 5.1.    | Histoire et évolution de la Société.....  | 15 |
| 5.1.1.  | Raison sociale et nom commercial .....  | 15 |
| 5.1.2.  | Lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur .....  | 15 |
| 5.1.3.  | Date de constitution et durée de vie.....   | 15 |
| 5.1.4.  | Siège social, forme juridique et législation applicable .....   | 15 |
| 5.1.5.  | Evénements importants dans le développement des activités de la Société.....  | 15 |
| 5.2.    | Investissements .....   | 16 |
| 6.      | APERCU DES ACTIVITES .....  | 17 |
| 6.1.    | Principales activités .....   | 17 |
| 6.2.    | Principaux marchés.....   | 27 |
| 6.2.1.  | Cancer .....  | 27 |
| 6.2.2.  | Maladies infectieuses chroniques .....  | 28 |
| 6.2.3.  | Concurrence .....   | 28 |
| 6.3.    | Evènements exceptionnels : néant.....   | 29 |
| 6.4.    | Dépendance de la Société à l'égard de brevets, licences et accords commerciaux (Cf. Chapitre 4 - Facteurs de Risques – Risques spécifiques liés aux partenariats pour la commercialisation de produits – Risques spécifiques liés à la propriété intellectuelle des gènes et aux technologies à acquérir – Risques spécifiques liés aux brevets – Risques spécifiques liés au contentieux en matière de brevets.) ..... | 29 |
| 7.      | ORGANIGRAMME .....  | 29 |
| 7.1.    | Appartenance au groupe Mérieux Alliance .....   | 29 |
| 7.2.    | Filiale .....   | 29 |
| 8.      | PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....  | 29 |
| 8.1.    | Immobilier et équipements.....  | 29 |
| 8.2.    | Environnement .....   | 30 |
| 9.      | EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DES RESULTATS.....   | 31 |
| 10.     | TRESORERIE ET RESSOURCES EN CAPITAUX.....   | 35 |
|         | Perspectives financières.....   | 35 |
| 11.     | RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES .....   | 35 |
| 12.     | INFORMATION SUR LES TENDANCES.....  | 36 |
| 13.     | PREVISIONS .....  | 36 |
| 14.     | ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....   | 36 |
| 14.1.   | Composition .....   | 36 |
| 14.1.1. | Conseil d'administration.....   | 36 |
| 14.1.2. | Comité de direction.....  | 41 |
| 14.2.   | Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction .....   | 42 |
| 15.     | REMUNERATION ET AVANTAGES.....  | 42 |
| 15.1.   | Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux .....   | 42 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 15.2.   | Montant total des provisions pour retraites.....  | 46  |
| 16.     | FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION .....   | 46  |
| 16.1.   | Dates et expiration des mandats .....   | 46  |
| 16.2.   | Contrats de service entre l'émetteur et les membres du conseil d'administration.....  | 46  |
| 16.3.   | Comité d'audit et comité des nominations et rémunérations.....  | 46  |
| 16.4.   | Gouvernement de société.....  | 46  |
|         | Rapport du Président prévu par l'article L.225-37 du Code de commerce .....   | 46  |
|         | Rapport des Commissaires aux comptes prévu par l'article L.225-235 dernier alinéa du Code de commerce .....                               | 53  |
| 17.     | SALARIES .....  | 54  |
| 17.1.   | Effectifs et politique sociale.....   | 54  |
| 17.2.   | Stock-options.....  | 56  |
| 17.3.   | Attributions gratuites d'actions .....  | 59  |
| 17.4.   | Accord de participation.....  | 59  |
| 17.5.   | Plan d'Epargne d'entreprise.....  | 59  |
| 18.     | PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....  | 59  |
| 19.     | OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....  | 60  |
|         | RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES<br>(EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2008).....                 | 60  |
| 20.     | INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET<br>LES RESULTATS .....                                      | 63  |
| 20.1.   | Informations financières historiques .....  | 63  |
| 20.2.   | Informations financières pro forma .....  | 104 |
| 20.3.   | Etats financiers .....  | 104 |
| 20.4.   | Vérification des informations financières annuelles .....   | 104 |
| 20.5.   | Date des dernières informations financières .....   | 104 |
| 20.6.   | Informations financières intermédiaires .....   | 104 |
| 20.7.   | Politique de distribution des dividendes .....  | 104 |
| 20.8.   | Procédures judiciaires et d'arbitrage .....   | 104 |
| 20.9.   | Changement significatif de la situation financière ou commerciale .....   | 105 |
| 21.     | INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES .....  | 105 |
| 21.1.   | Capital social .....  | 105 |
| 21.1.1. | Montant du capital souscrit : 50 580 198 €, entièrement libéré.....   | 105 |
| 21.1.2. | Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital et il n'y a pas d'autres titres<br>donnant accès au capital.....                 | 106 |
| 21.1.3. | La Société ne détient directement ou indirectement aucune de ses propres actions et n'a pas<br>de programme de rachat de ses actions..... | 106 |
| 21.1.4. | Bons de souscription : .....  | 106 |
| 21.1.5. | Néant .....   | 106 |
| 21.1.6. | Néant .....   | 106 |
| 21.1.7. | Historique du capital social : .....  | 106 |
| 21.2.   | Acte constitutif et statuts.....  | 107 |
| 21.2.1. | Objet social (article 2 des statuts).....   | 107 |
| 21.2.2. | Administration de la Société.....   | 108 |
| 21.2.3. | Catégorie d'actions .....   | 109 |
| 21.2.4. | Droits des actionnaires .....   | 110 |
| 21.2.5. | Assemblées générales (article 21 des statuts) .....   | 110 |
| 21.2.6. | Disposition ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un contrôle.....  | 110 |
| 21.2.7. | Franchissements de seuils (article 7 des statuts) .....   | 110 |
| 22.     | CONTRATS IMPORTANTS .....   | 111 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 23.   | INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS..... | 111 |
| 24.   | DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....  | 111 |
| 25.   | INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS .....  | 112 |
| 26.   | INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES .....  | 112 |
| 26.1. | Honoraires des commissaires aux comptes .....   | 112 |
| 26.2. | Document d'information annuel .....   | 112 |
| 27.   | RAPPORT DE GESTION DE L'EXERCICE 2008.....  | 114 |

En application de l'article 28 du Règlement (CE) n°809/2004 de la Commission européenne, sont inclus par référence dans le présent document de référence les comptes consolidés et le rapport d'audit correspondant, figurant respectivement aux pages 57 à 80 du document de référence de l'exercice 2006 déposé auprès de l'AMF en date du 9 mai 2007 sous le n° D.07-0429, ainsi que les comptes consolidés et le rapport d'audit correspondant figurant respectivement aux pages 60 à 86 du document de référence de l'exercice 2007 déposé auprès de l'AMF en date du 29 avril 2008 sous le n° D.08-0327.

Les parties non incluses de ces documents sont soit sans objet pour l'investisseur, soit couvertes par un autre endroit du document de référence.

## **1. PERSONNES RESPONSABLES**

### **1.1. Personnes responsables des informations**

Philippe Archinard  
Directeur Général

Philippe Poncet  
Directeur Financier

Ghislaine Gilleron  
Secrétaire Générale

Téléphone : 03 88 27 91 21

Télécopie : 03 88 27 91 11

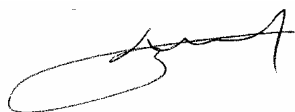
[www.transgene.fr](http://www.transgene.fr)

### **1.2. Déclaration des personnes responsables**

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport de gestion figurant en pages 114 à 121 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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



Philippe Archinard  
Directeur Général

## 2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### Commissaires aux comptes titulaires

ERNST & YOUNG et Autres  
41, rue Ybry  
92576 Neuilly-sur-Seine Cedex  
représenté par Daniel Noël

Commissariat Contrôle Audit - C.C.A  
43, rue de la Bourse  
69002 Lyon  
représenté par Bernard Chabanel

Ernst & Young et Autres est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles et du réseau Ernst & Young.

Commissariat Contrôle Audit – C.C.A. est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Lyon et ne fait pas partie d'un réseau.

### Dates de nomination et d'expiration des mandats

nommé le 29 mai 1996 et renouvelé le  
16 février 1998, puis le 9 juin 2004 jusqu'à l'assemblée  
générale statuant sur les comptes de l'exercice 2009.

nommé le 16 février 1998 et renouvelé le 9 juin  
2004 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les  
comptes de l'exercice 2009.

### Commissaires aux comptes suppléants

Pierre Jouanne  
41, rue Ybry  
92576 Neuilly-sur-Seine Cedex

Diagnostic Révision Conseil  
45, rue de la Bourse  
69002 Lyon  
représenté par Hubert de Rocquigny

### Dates de nomination et d'expiration des mandats

nommé le 9 juin 2004 jusqu'à l'assemblée générale  
statuant sur les comptes de l'exercice 2009.

nommé le 16 février 1998 et renouvelé le 9 juin  
2004 jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les  
comptes de l'exercice 2009.

### 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

| (En milliers d'euros, excepté le nombre d'actions et les montants par action)<br>(Comptes consolidés, normes IAS/IFRS) | 31 décembre     |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | 2008            | 2007            | 2006            |
|  | IAS/IFRS        | IAS/IFRS        | IAS/IFRS        |
| <b>Eléments du compte de résultat :</b>  |                 |                 |                 |
| <b>Produits des activités ordinaires</b>   | <b>13 949</b>   | <b>28 019</b>   | <b>5 546</b>    |
| <b>Charges d'exploitation :</b>  |                 |                 |                 |
| Frais de recherche et développement  | (32 272)        | (28 799)        | (24 155)        |
| Dotation aux amortissements des frais d'acquisition de licences capitalisées   | -               | -               | -               |
| Frais généraux et administratifs   | (5 256)         | (5 747)         | (3 928)         |
| Autres produits et charges d'exploitation  | 1 625           | (931)           | 23              |
| <b>Total des charges d'exploitation</b>  | <b>(35 903)</b> | <b>(35 477)</b> | <b>(28 060)</b> |
| <b>Résultat d'exploitation :</b>   | <b>(21 954)</b> | <b>(7 458)</b>  | <b>(22 514)</b> |
| Résultat financier   | 3 954           | 1 937           | 484             |
| Impôt  | -               | -               | -               |
| <b>Résultat net :</b>  | <b>(18 000)</b> | <b>(5 521)</b>  | <b>(22 031)</b> |
| Résultat net de base et dilué par action   | (0,81)          | (0,28)          | (1,41)          |
| Nombre moyen d'actions en circulation  | 22 101 163      | 19 718 802      | 15 629 588      |
| <b>Eléments du bilan :</b>   |                 |                 |                 |
| Trésorerie, équivalents de trésorerie et placements financiers disponibles à la vente                                  | 86 701          | 111 312         | 20 323          |
| Total de l'actif   | 126 647         | 128 314         | 32 605          |
| Capitaux propres   | 94 223          | 110 936         | 18 979          |
| <b>Eléments du tableau des flux financiers :</b>   |                 |                 |                 |
| Flux nets de trésorerie générés par l'activité   | (23 387)        | (2 073)         | (19 538)        |

#### 4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs doivent lire attentivement les facteurs de risques suivants. Ils devront également prendre connaissance des autres informations du présent document de référence, en particulier celles concernant les états financiers et les notes s'y rattachant. Les risques et les incertitudes décrits ci-dessous ne sont pas les seuls susceptibles d'affecter la Société. Des risques supplémentaires et des incertitudes aujourd'hui inconnus ou considérés comme non significatifs peuvent aussi affecter son activité et ses opérations. Si l'un des risques décrits ci-dessous devait se produire, l'activité de la Société, les conditions financières et le résultat de ses opérations pourraient être affectés. Dans ce cas, le cours de l'action pourrait diminuer et les actionnaires pourraient perdre tout ou partie de leurs investissements. Compte tenu du secteur d'activité de la Société et du stade encore précoce d'avancement de ses produits en développement, il n'est généralement pas possible d'apprécier et de qualifier la probabilité de réalisation d'un risque spécifique, et de son impact individuel sur les perspectives de la Société.

##### **Risque lié aux approches thérapeutiques retenues par la Société**

La Société utilise deux approches reposant sur le transfert de gènes *in vivo* pour ses produits en recherche et développement : la vaccination thérapeutique et l'immunothérapie. Le transfert de gènes thérapeutiques est une technologie médicale relativement nouvelle et, à l'exception de la Chine qui a autorisé en 2004 la mise sur le marché d'un premier produit de thérapie génique, aucun produit de ce type n'est commercialisé dans le monde à ce jour. Les données pré-cliniques et cliniques sur la sécurité et l'efficacité de cette thérapie sont encore limitées. De nombreuses incertitudes pèsent donc encore sur les perspectives de développement et de rentabilité de produits issus de ces technologies tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.

Tous les produits de la Société sont actuellement à un stade précoce de leur développement, en recherche, en études pré-cliniques ou aux premiers stades d'essais cliniques. Non seulement les tests sur les animaux ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats obtenus chez l'Homme, mais les résultats positifs éventuels des phases cliniques précoces obtenus sur un nombre limité de patients peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures sur un plus grand nombre de patients.

##### **Risques liés aux essais cliniques**

Avant la mise sur le marché en Europe ou aux Etats-Unis, tout produit est soumis à des études pré-cliniques et essais cliniques rigoureux et à un processus d'approbation réglementaire étendu, conduit par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Ces processus d'approbation sont longs et coûteux et leur issue est incertaine. L'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas qu'il en sera de même dans d'autres pays. Parmi les facteurs influençant le processus d'autorisation par les autorités réglementaires on peut citer :

- la thérapie par transfert de gènes est encore une technologie en développement ;
- les exigences réglementaires régissant la thérapie par transfert de gènes sont incertaines et susceptibles d'être modifiées ; et
- les données obtenues à partir des études pré-cliniques et des essais cliniques peuvent donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'agrément.

D'autres facteurs de risque affectent les essais cliniques proprement dits :

- le recrutement des patients à inclure dans les essais : les essais des produits en développement de la Société sont conduits chez des personnes atteintes de la pathologie ciblée ; le nombre de patients est limité et le recrutement peut se révéler difficile et lent. La Société a déjà été confrontée à ce risque, qui peut se reproduire, conduisant à des délais de réalisation des essais excessifs. Il peut également se produire que le nombre de patients recrutés par site clinique soit très faible, obligeant à multiplier les centres, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai.
- l'accès à des sites cliniques appropriés peut être difficile, empêchant de démarrer ou de mener les essais dans des délais convenables.



- à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il y a un risque important d'échec qui peut empêcher la poursuite du développement : le produit peut être mal toléré, n'apporter qu'insuffisamment ou pas de bénéfice thérapeutique, ou encore provoquer des effets secondaires indésirables graves, de nature à en interdire l'utilisation. Les autorités réglementaires compétentes peuvent à tout moment suspendre les essais cliniques si elles considèrent que les patients sont exposés à des risques de santé inacceptables ou si elles identifient des déficiences dans le processus d'essais cliniques ou dans le cadre de leurs vérifications.
- le coût par patient des essais cliniques de produits utilisant le transfert de gènes est particulièrement élevé, ce qui rend les phases cliniques tardives (phases III) particulièrement onéreuses dans les indications qui nécessitent un grand nombre de patients pour obtenir la preuve du bénéfice thérapeutique, comme par exemple le cancer du poumon. Ces coûts peuvent excéder les disponibilités de la Société qui doit alors chercher des financements par le biais de partenariats avec des industriels de la pharmacie, notamment. Il ne peut être certain que de tels partenariats puissent être conclus par la Société.

### **Risques liés à la production à l'échelle commerciale**

L'unité de fabrication de la Société n'est pas à ce jour agréée pour la production à l'échelle commerciale et n'a pas la capacité suffisante pour une telle production. L'obtention le moment venu d'un tel agrément peut se heurter à des retards ou à des difficultés. La Société peut être amenée à engager des dépenses supplémentaires substantielles pour accroître sa capacité ou sous-traiter sa production. Si la Société devait ainsi faire fabriquer ses produits dans une nouvelle unité ou chez un sous-traitant, de nouvelles études cliniques pourraient être exigées par les autorités réglementaires en raison des spécificités liées à la bioproduction. En conséquence, elle pourrait faire face à des retards dans la production ou ne pas être en mesure de fixer des prix compétitifs pour ses produits.

Les procédés de fabrication des produits de la Société utilisent des matières premières provenant de divers fournisseurs, dont certains sont l'unique source de la matière concernée. Les fournisseurs de la Société sont qualifiés par celle-ci conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutiques. Si l'un de ces fournisseurs uniques venait à faire défaut, la Société devrait trouver une autre source et la qualifier. Pour faire face à ce risque, la Société cherche à référencer un second fournisseur possible pour ces matières, mais l'identification et la qualification d'un tel fournisseur peuvent prendre plusieurs mois, avant que ses produits ne puissent être mis en œuvre dans les procédés de la Société.

### **Risques spécifiques liés aux effets indésirables**

La réussite commerciale des produits de la Société dépendra essentiellement de l'acceptation par le public et le corps médical de l'utilisation des vaccins thérapeutiques et des produits d'immunothérapie pour le traitement des maladies humaines. Cette acceptation peut être influencée de manière négative par des effets indésirables dus aux produits développés par la Société et par d'autres. Ces effets indésirables peuvent amener les autorités réglementaires à restreindre ou interdire l'utilisation de ces produits ou de produits similaires, conduisant à restreindre le marché potentiel des produits de la Société.

### **Risques financiers spécifiques liés aux besoins de trésorerie**

Les réserves en terme de liquidités au 31 décembre 2008 devraient permettre à la Société de financer ses dépenses d'exploitation courante pour les trois prochaines années.

La Société a, et aura besoin de capitaux importants pour financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement et notamment, les études pré-cliniques et essais cliniques de ses futurs produits, la mise au point des procédés et la construction d'une unité à l'échelle industrielle et commerciale, le renforcement de ses capacités de contrôle de qualité, de ses capacités réglementaires, commerciales et administratives. Elle aura également besoin de capitaux importants pour fabriquer et distribuer tout produit destiné à être commercialisé. Ses futurs besoins financiers dépendront de divers éléments, dont notamment :

- l'évolution continue des programmes de recherche et développement et l'amplitude de ces programmes ;
- l'étendue et les résultats de ses études pré-cliniques et essais cliniques ;
- le délai et les coûts nécessaires en vue d'obtenir les autorisations réglementaires ;
- sa capacité de conclure des accords de partenariats pour la poursuite du développement de certains de ses produits ;

- le coût d'une production à grande échelle et d'une distribution efficace ;
- le délai, l'encaissement et le montant des échéances et autres paiements émanant de ses collaborations ;
- le délai, l'encaissement et le montant des ventes et redevances de ses futurs produits ;
- les coûts de préparation, de dépôt, la défense et le maintien de ses demandes portant sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et
- le coût d'obtention et de maintien de ses droits de licences pour l'utilisation des technologies brevetées.

L'absence ou l'insuffisance de financement en temps utile, pourrait amener la Société à devoir réduire un ou plusieurs programmes de recherche et développement, voire le cas échéant envisager la cessation totale de ses activités. De plus, en cas de financement de la Société par voie d'augmentations de capital futures, les actionnaires seraient exposés à une dilution de leur participation.

#### **Risques spécifiques liés aux pertes futures**

Depuis plusieurs années, la Société enregistre des pertes d'exploitation. Au 31 décembre 2008, le déficit cumulé s'élevait à 251,2 M€ en normes IAS/IFRS, résultant des investissements importants dans les programmes de recherche et développement et l'absence de revenus significatifs. De nouvelles pertes d'exploitation substantielles sont prévues pour les prochaines années au fur et à mesure que l'activité de recherche et développement, d'études pré-cliniques et d'essais cliniques de la Société se poursuit. Aucun de ses produits n'a encore généré de chiffre d'affaires ou de revenu. Les seules sources de revenus anticipées dans un proche avenir ne proviendront pas de la commercialisation de produits, mais de versements effectués par des entreprises partenaires et, le cas échéant, de financements publics ainsi que de revenus financiers. La Société ne peut garantir qu'elle générera des revenus provenant de la vente de produits permettant d'atteindre la rentabilité.

#### **Risques spécifiques liés aux partenariats pour la commercialisation de produits**

La stratégie de la Société en matière de recherche, développement et commercialisation de certains de ses produits repose sur la conclusion d'accords de collaboration avec des sociétés partenaires ou avec des tiers. La Société a, à ce jour, conclu un seul accord de ce type pour l'un de ses produits en développement : l'accord de partenariat avec la société Roche portant sur le produit TG 4001 conclu en avril 2007. Transgene a accordé à Roche une licence exclusive pour TG 4001 et d'autres candidats vaccins à visée thérapeutique qui résulteront de la collaboration engagée dans le domaine des maladies liées au HPV. Roche en détiendra les droits de commercialisation exclusifs à l'échelle mondiale, financera tous les coûts de développement futurs du TG 4001 et conduira les nouvelles études cliniques. Roche détient tous les droits de fabrication, mais a convenu d'accorder à Transgene, à des conditions commerciales, la responsabilité exclusive de la fourniture, pour les études cliniques, du TG 4001 et d'autres produits liés au HPV qui pourraient être développés à l'avenir. Cet accord sera étendu, pour une période initiale, à la fabrication à des fins commerciales.

Le développement et la commercialisation de certains de ses produits pourraient être affectés si la Société n'était pas en mesure de conclure des accords de collaboration à des conditions acceptables ou de maintenir l'accord existant.

#### **Risques liés à la concurrence et à l'évolution technologique**

La Société est en concurrence avec différentes autres sociétés, y compris des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques importantes, qui développent des méthodes de traitement et de prévention pour les mêmes maladies, y compris des thérapies plus traditionnelles. Elle pourrait également être en concurrence avec des sociétés qui ont acquis ou qui pourront acquérir des technologies développées par des universités ou des instituts de recherche. Etant donné que ces sociétés développent leur propre technologie, elles peuvent se doter d'un portefeuille de droits de propriété intellectuelle susceptible d'empêcher la Société de commercialiser ses produits avec succès.

D'autres sociétés pourraient réussir à développer des produits plus tôt, obtenir des agréments plus rapidement ou développer des produits plus efficaces ou moins coûteux que ceux de la Société. Bien que la Société s'efforce d'accroître ses capacités technologiques pour rester compétitive, les activités de recherche et développement menées par d'autres pourraient rendre ses produits et sa technologie obsolètes ou non compétitifs ou pourraient offrir de meilleurs traitements. De plus, les consommateurs pourraient préférer d'autres thérapies existantes ou récentes.

## Risques spécifiques liés à la propriété intellectuelle des gènes et aux technologies à acquérir

La Société utilise et prévoit d'utiliser certaines séquences génétiques ou des protéines codées par ces séquences qui sont ou pourraient être brevetées par d'autres sociétés. Elle pourrait donc être amenée à demander des droits de licence pour l'exploitation de ces séquences de gènes ou protéines ou pour toute autre technologie en vue de contrôler, utiliser ou commercialiser ses produits. Elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ces droits de licence dans des conditions favorables. Certains de ses produits pourraient rendre nécessaire l'utilisation de multiples technologies et la Société pourrait alors être tenue de verser des redevances à chacun des tiers concernés. Ces redevances cumulées pourraient s'avérer commercialement prohibitives. Il est possible que la Société ne soit pas en mesure de négocier avec succès les ajustements de ces redevances.

En vue de compléter ses portefeuilles de technologies ou de gènes d'intérêt, Transgene a conclu des accords de licences avec diverses sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques et envisage de poursuivre des acquisitions de licences en fonction de droits de tiers qui pourraient être nécessaires pour la fabrication et la commercialisation de ses produits en développement. Ces accords, dont la structure est classique dans le domaine des accords de licences de brevets et de technologie, prévoient généralement le versement d'un droit d'accès initial, et des versements futurs dépendant du développement et de la mise sur le marché d'un produit lors de franchissements d'étapes de développement d'un produit, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires en cas de commercialisation. Certains de ces contrats comportent des étapes de développement assorties de sanctions si la Société n'établit pas qu'elle est diligente dans la réalisation de ces étapes. Le donneur de licence est habilité à mettre fin au contrat dans un délai relativement court, si la Société ne respecte pas ses objectifs contractuels ou n'obtient pas de délai. La résiliation de l'un de ces contrats pourrait affecter son activité.

Certains de ces accords sont listés ci-après :

- **Cancer Research Technology, Ltd** (anciennement ICRT), structure de transfert de technologies de *l'Imperial Cancer Research Fund*, a accordé une licence exclusive et mondiale sur le gène MUC1, dans les applications de thérapie génique utilisant des vecteurs viraux.
- **Cayla** a accordé une licence exclusive sur un brevet couvrant l'utilisation de gènes suicides pour la thérapie génique.
- **Virax** a accordé une licence exclusive de ses brevets aux Etats-Unis et au Canada couvrant la co-expression d'un antigène tumoral et d'une cytokine par un vecteur viral, pour la commercialisation, dans ces pays, des produits TG 4010 et TG 4001. Cette technologie n'a pas fait l'objet de dépôts de brevets en dehors de l'Amérique du Nord.

## Risques spécifiques liés aux brevets

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à obtenir des brevets pour ses produits et ses procédés afin de pouvoir bénéficier de l'exclusivité d'exploitation de ses inventions. Sa réussite dépendra également de sa capacité à empêcher les tiers d'utiliser ses droits de propriété intellectuelle. De plus, elle doit exercer son activité sans contrefaire les droits de propriété intellectuelle appartenant aux tiers. A défaut, elle pourrait être incapable de commercialiser ses produits avec succès.

Transgene a déposé, et continue de déposer, de nombreuses demandes de brevet pour couvrir différents aspects de ses activités (vecteurs adénovirus et poxvirus, et leurs méthodes de préparation et d'administration). La Société considère que ses demandes de brevet couvrent, dans certains cas, des technologies importantes pour la commercialisation future des produits et bénéficient de dates de priorité antérieures à celles de concurrents. Toutefois, en raison de la longueur des procédures d'examen des demandes, notamment dans le domaine des biotechnologies, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée. Il n'y a pas non plus de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un brevet ni, si un brevet est accordé, que sa portée conférera à la Société un avantage compétitif, ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné.

La position de la Société en matière de brevets, à l'instar des sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques, est particulièrement incertaine. Les normes utilisées par l'Office Européen des Brevets (OEB), le *United States Patent and Trademarks Office* (USPTO) ou les autres offices de brevets pour délivrer des brevets ne sont pas toujours appliquées de manière prévisible et peuvent changer. De surcroît, il n'y a pas de politique uniforme au niveau mondial se rapportant à ces droits, à l'étendue des demandes octroyées ou sollicitées dans le domaine des brevets de biotechnologie et sur le degré de la protection offerte aux titulaires de brevets.

Transgene estime que plusieurs éléments de son programme impliquent une technologie, des procédés, un savoir-faire, des données, y compris les procédés de culture et de production ainsi que la technologie de purification, qui ne sont pas brevetables.

En ce qui concerne la technologie, le savoir-faire et les données qui ne sont pas brevetables ou seulement potentiellement brevetables, ou les procédés autres que de production pour lesquels des brevets seraient difficiles à faire respecter, Transgene a choisi de protéger ses intérêts en s'appuyant sur des engagements de confidentialité avec ses employés, consultants et certains de ses co-contractants. Les contrats de travail de tous ses employés contiennent des clauses de confidentialité. Ces accords de confidentialité peuvent ne pas apporter une protection suffisante et peuvent être rompus. Dans ce cas, la Société estime qu'il n'existe pas de réparation adéquate. Ses secrets de fabrication peuvent être révélés et exploités de manière autonome par ses concurrents.

### **Risques spécifiques liés au contentieux en matière de brevets**

L'obtention et la protection des droits de propriété intellectuelle peuvent être coûteuses. Aux Etats-Unis, une procédure dite « d'interférence » se déroulant devant l'USPTO a pour objectif de déterminer à qui revient la priorité de l'invention, lorsque plusieurs déposants de brevets la revendiquent simultanément. La participation dans une procédure d'interférence occasionne des dépenses substantielles en temps et en argent. En Europe, la procédure d'opposition menée devant l'Office Européen des Brevets (OEB) permet à toute personne de contester la validité d'un brevet délivré par l'OEB et ce brevet peut être révoqué ou sa portée limitée. Le résultat défavorable d'une procédure d'interférence ou d'une opposition à l'encontre d'un brevet de la Société ou d'une opposition de celle-ci à l'encontre d'un brevet de tiers, pourrait la priver de la protection sur ses propres produits et l'obliger à cesser d'utiliser la technologie concernée ou solliciter des droits de licence auprès de tiers. Son activité pourrait être affectée si un tiers prioritaire ne concédait pas de droits de licence, ou concédait ces droits dans des conditions inacceptables pour la Société.

L'opposition est une procédure de nature administrative et non contentieuse. La Société est actuellement engagée dans plusieurs procédures d'opposition de brevets décrites ci-dessous :

- le 24 avril 2003, à l'encontre d'un brevet européen de Chiron / Novartis Vaccines and Diagnostics relatif à des compositions comprenant au moins deux vecteurs viraux différents. Le breveté ayant renoncé au brevet en cours de procédure, celle-ci est à présent terminée ;
- le 22 juin 2005, à l'encontre d'un brevet européen de Vical relatif à l'utilisation d'ADN plasmidique (ADN nu) comme vecteur, avec sept autres opposants. Le brevet a été révoqué lors de la procédure orale en décembre 2008. Un recours a été déposé par les détenteurs du brevet ;
- le 6 février 2006, avec deux autres opposants à l'encontre d'un brevet européen de Isis Innovation relatif à l'utilisation d'une stratégie de vaccination 'prime-boost' utilisant un premier (prime) vecteur non adénoviral et un second (boost), qui est un adénovirus défectif pour la réplication codant pour un antigène ou un épitope CD8 de cet antigène. Le brevet a été révoqué lors de la procédure orale en décembre 2008. Un appel par le breveté est possible ;
- le 2 mai 2006, à l'encontre d'un brevet européen de Bavarian Nordic, relatif à un procédé de lyophilisation de MVA, avec un autre opposant. La procédure orale a eu lieu le 16 décembre 2008. Le brevet a été maintenu sous une forme modifiée ;
- le 28 août 2008, avec trois autres opposants à l'encontre d'un brevet européen de Bavarian Nordic, relatif à un procédé de production de MVA ;
- le 23 janvier 2009, avec quatre autres opposants à l'encontre d'un brevet européen de Bavarian Nordic relatif à un milieu de culture pour la production de MVA.

La Société pourrait devoir recourir à des procédures contentieuses pour faire valoir ses droits attachés à un brevet octroyé ou pour déterminer l'étendue et la validité des droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers. Elle pourrait être exposée à des coûts de procédure élevés et devoir mobiliser des ressources humaines et financières au détriment de ses objectifs, quels que soient les résultats de la procédure. Un jugement défavorable pourrait l'exposer auprès de tiers à des responsabilités substantielles ou l'obligerait à cesser de fabriquer ou vendre les produits en cause ou les produits utilisant les procédés mis en cause. Cela pourrait également l'obliger à obtenir la licence de droits litigieux auprès de tiers. Son activité serait affectée si elle ne pouvait pas obtenir de licence, ou si elle ne pouvait obtenir de licence que dans des conditions jugées inacceptables. Il en irait de même si elle était incapable de redéfinir les produits ou procédés afin d'éviter d'être poursuivie en contrefaçon.

## **Dépendance à l'égard du personnel qualifié**

La Société est très dépendante de la qualité du personnel scientifique ainsi que de son encadrement. Elle fait face à une concurrence intense de la part d'autres sociétés et d'institutions académiques pour le recrutement de personnel qualifié. Si elle ne peut pas attirer et retenir du personnel qualifié, sa capacité à commercialiser ses produits et ses procédés pourra être entravée ou retardée.

## **Responsabilité du fait des produits**

La Société est exposée à la responsabilité du fait des produits et à d'autres plaintes lorsque ses procédés sont mis en cause. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. Elle est également responsable des produits qu'elle fabrique pour le compte de tiers. Si elle était poursuivie pour des dommages causés par ses produits ou procédés, sa responsabilité pourrait excéder sa police d'assurance et menacer la totalité de ses actifs.

## **Assurances et couverture des risques**

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances en vigueur en 2008 s'élève à 298 K€, contre 325 K€ en 2007 et 372 K€ en 2006. En l'absence d'une sinistralité directe de la Société ou d'indicateurs de sinistralité dans le même secteur d'activité, elle n'est pas en mesure de déterminer le taux de couverture des risques présentés par ces assurances, notamment en matière de responsabilité civile.

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

- police dite « multirisques » qui couvre classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines de ses établissements avec un engagement maximum des assureurs de 36 M€. Cette police couvre également les pertes d'exploitation de la Société, avec un engagement maximum des assureurs 20 M€. Compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires significatif de la Société, cette garantie vise à lui donner en particulier les moyens de reprendre les travaux en cours qui auraient été détruits par un sinistre et de supporter ses frais généraux et d'exploitation pendant un an. La Société a mis en place des procédures limitées de sauvegarde de ses matériels biologiques originaux et de données informatiques ;
- police dite « responsabilité » civile qui couvre la responsabilité civile de la Société et de ses agents survenant du fait de l'exploitation, ainsi que la responsabilité du fait des produits, avec un plafond annuel de 10,7 M€. Par ailleurs, la responsabilité de la Société 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 et de leur localisation.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond annuel global de garantie de 15 M€ en 2008. Ce secteur des assurances de responsabilité des dirigeants reste soumis à des pressions considérables, les actions à l'encontre des mandataires sociaux et des sociétés elles-mêmes continuant à progresser, y compris en France.

## **Risques spécifiques liés à l'utilisation de produits dangereux et pour l'environnement**

Les programmes de recherches et développement, les activités d'études pré-cliniques et d'essais cliniques de la Société nécessitent un stockage sous contrôle, l'utilisation et l'élimination des substances dangereuses, chimiques et biologiques et, jusqu'en 2008, des matières radioactives. La Société est soumise à des lois et des réglementations relatives à l'usage, la fabrication, le stockage, la manipulation et l'élimination de substances et de déchets. Même si elle considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, le risque de contamination ou de blessure accidentelles causées par ces substances dangereuses ne peut pas être complètement écarté. En cas d'accident, elle pourrait être tenue responsable de tout dommage en résultant et sa responsabilité pourrait excéder les limites de sa police d'assurance ou être en dehors de son champ d'application. Elle pourrait ne pas être en mesure de maintenir sa police d'assurance dans des conditions acceptables ou, le cas échéant, ne pas la maintenir du tout. Elle pourrait être amenée à supporter des dépenses significatives pour être en conformité avec les dispositions réglementaires relevant du droit de l'environnement actuellement en vigueur ou à venir.

## **Risques spécifiques liés au cours de l'action**

Comme c'est le cas pour beaucoup d'autres sociétés de biotechnologie, le cours des actions de la Société est particulièrement volatile et il est à craindre que cette situation perdure. Les facteurs suivants, parmi d'autres, pourraient avoir une influence significative sur le cours des actions :

- réactions aux communiqués et aux rapports d'analystes financiers ;
- les résultats des études pré-cliniques et essais cliniques ou ceux des sociétés partenaires ou concurrents ou plus généralement les résultats concernant les produits de transfert de gènes ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité des produits, ceux de la Société comme ceux de ses concurrents ;
- l'annonce par la Société ou ses concurrents d'innovations technologiques ou la commercialisation de nouveaux produits ;
- les décisions réglementaires ;
- les changements ou annonces concernant les politiques de remboursement des médicaments ;
- les développements avec des sociétés partenaires ;
- les développements concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents, y compris les contentieux ;
- les fluctuations périodiques des résultats d'exploitation ; et
- plus généralement, les conditions de marché relatives à l'actionariat dans le domaine de la biotechnologie.

## **Risque de marché et risques de taux**

### Risque de taux d'intérêt

La Société est exposée à des risques de marché liés aux taux d'intérêt sur sa dette de crédit-bail et sur le placement de sa trésorerie en fonds communs de placement. Elle n'a conclu aucun contrat de couverture de taux d'intérêt au 31 décembre 2008.

Le Groupe s'est endetté au taux du marché (variable) dans le cadre d'un contrat de crédit-bail finançant son unité de fabrication pilote. Au 31 décembre 2008, le capital restant dû et portant intérêt à taux variable basé sur l'Euribor 3 mois s'établissait à 152 K€. Une hausse de 1 % de l'Euribor 3 mois entraînerait une hausse corrélative des frais financiers annuels de 1,5 K€.

Le Groupe s'est endetté au taux du marché (variable) dans le cadre d'un contrat de crédit-bail finançant son bâtiment à usage mixte de bureaux et de laboratoires. Le contrat d'une durée de 15 ans et d'un montant de 16 M€ maximum comprend 25 % d'avances remboursables à très faible taux d'intérêt consenties par les collectivités locales. La mise en loyer a eu lieu le 1<sup>er</sup> janvier 2009. Une hausse de 1 % de l'Euribor 3 mois entraînerait une hausse corrélative des frais financiers annuels de 120 K€.

La Société contrôle les risques liés à la gestion de ses liquidités en ayant des procédures centralisées de suivi et d'approbation. Les liquidités sont investies dans des valeurs mobilières de placement sûres et offrant une grande qualité de signature. Il n'a pas de dettes bancaires au 31 décembre 2008. La trésorerie placée en 2008 dans des fonds communs de placement s'établissait à 86,9 M€. La variation de 1 % du taux de son taux de rémunération aurait un impact de 870 K€ sur les produits financiers.

### Risque de change

La Société publie ses états financiers consolidés en euros. Cependant, une partie de ses produits et charges est libellée en dollars américains. Un renforcement ou un affaiblissement de l'euro face au dollar américain peut avoir un impact sur le résultat opérationnel.

La Société a des comptes bancaires libellés en dollars américains. Ces montants ne couvrent que partiellement les risques liés à la fluctuation de l'euro avec le dollar américain. Au 31 décembre 2008, Transgene plaçait 400 kUS\$ dans un fond commun de placement libellé en US\$, représentant environ 5 mois de dépenses libellées en dollars américains. Les décaissements nets en dollars américains se sont montés à 1 MUS\$ en 2008.

## **5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR**

### **5.1. Histoire et évolution de la Société**

#### **5.1.1. Raison sociale et nom commercial**

Transgene S.A.

#### **5.1.2. Lieu et le numéro d'enregistrement de l'émetteur**

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Strasbourg, sous le numéro d'identification RCS B 317 540 581. Son code d'activité économique (APE) est le 7211Z (Recherche-développement en biotechnologie).

#### **5.1.3. Date de constitution et durée de vie**

La Société a été fondée en décembre 1979 pour une durée de 99 ans expirant le 31 décembre 2078.

#### **5.1.4. Siège social, forme juridique et législation applicable**

Société anonyme à conseil d'administration de droit français, soumise aux dispositions du Code de commerce.

Transgene  
Boulevard Gonthier d'Andernach – Parc d'Innovation  
67400 Illkirch-Graffenstaden  
France  
Tél. : + 33 3 88 27 91 00

#### **5.1.5. Evénements importants dans le développement des activités de la Société**

Transgene a été créée en 1979 pour mettre en œuvre les techniques émergentes du génie génétique, dans le cadre de recherches sous contrat avec des groupes industriels, en biologie moléculaire et cellulaire, en virologie, en immunologie et en chimie des protéines. Dans les années 80, sous la direction scientifique du Dr. Jean-Pierre Lecocq, Transgene a acquis une expérience considérable dans les domaines de la santé humaine et animale et de l'industrie agroalimentaire.

La Société a été introduite en 1998 à la bourse de Paris et au Nasdaq. Elle a mis fin à sa cotation au Nasdaq en septembre 2005.

En 1992, Transgene a fait évoluer son activité avec l'objectif stratégique de devenir une société biopharmaceutique, développant et commercialisant des produits de thérapie génique pour le traitement de maladies héréditaires ou acquises pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace ou adéquat. Cette évolution s'appuyait sur les compétences de la Société développées en biologie moléculaire et cellulaire, ainsi que sur l'expérience acquise à travers son programme de recherche lancé en 1987 sur l'utilisation de vecteurs adénoviraux pour la thérapie génique appliquée aux maladies pulmonaires.

Après un recentrage début 2001 dans le domaine du cancer, la Société a décidé, début 2005, de concentrer ses efforts sur un nombre plus restreint de produits (TG 4001, TG 4010 et TG 1042) dans l'objectif d'en accélérer le développement clinique et a par ailleurs élargi son champ d'investigation de nouveaux produits à la vaccination thérapeutique contre les maladies infectieuses (TG 4040), un domaine correspondant à un besoin important de santé publique. En parallèle, avec pour objectif d'amener un nouveau candidat produit par an en clinique, la Société a réorganisé sa recherche sur trois axes :

- élargir sa plateforme technologique dans le domaine de l'immunothérapie ;
- développer une recherche de premier ordre sur les « biomarqueurs » afin d'augmenter les chances de succès et l'efficacité des études cliniques ;
- intégrer dès la sélection des projets les aspects médico-économiques dans les axes de recherche.

Le Groupe a annoncé en mars 2008 son intention de relancer le développement clinique de produits suspendu en 2005, de débiter le développement de nouveaux vaccins thérapeutiques et de produits d'immunothérapie passive spécifique ou non spécifique.

La stratégie de la Société pour ses produits majeurs consiste à les développer jusqu'à la preuve de concept de leur efficacité, correspondant à la fin de la phase II d'études cliniques, puis à nouer des partenariats avec l'industrie pharmaceutique en vue de leur développement final et de leur commercialisation. Ainsi, Roche et Transgene ont annoncé le 11 avril 2007 la conclusion d'un accord de partenariat exclusif et mondial, en vue de développer et de commercialiser des produits issus du programme de vaccins thérapeutiques de Transgene contre les maladies causées par le virus du papillome humain (HPV). L'accord englobe le principal vaccin expérimental de Transgene TG 4001 (MVA-HPV-IL2), actuellement en phase de développement clinique pour traiter les néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), lésions précancéreuses qui peuvent conduire au cancer du col de l'utérus.

Roche a acquis une licence exclusive pour TG 4001 et d'autres candidats vaccins à visée thérapeutique qui résulteront de la collaboration engagée dans le domaine des maladies liées au HPV, et en détiendra les droits de commercialisation exclusifs à l'échelle mondiale. Roche financera tous les coûts de développement futurs du TG 4001 et conduira les études de phase III.

En juin 2007, Transgene a reçu un versement initial de 13 millions d'euros et un paiement d'étape réglementaire de 10 millions d'euros lié à la planification des études de phase III. Roche pourrait verser à Transgene jusqu'à 195 millions d'euros en paiements supplémentaires liés au franchissement d'étapes de développement et de seuils de ventes dans diverses indications liées au HPV. Transgene recevra également des redevances progressives et à deux chiffres sur les ventes des produits commercialisés.

Roche détiendra tous les droits de fabrication, mais a convenu d'accorder à Transgene, à des conditions commerciales, la responsabilité exclusive de la fourniture, pour les études cliniques, du TG 4001 et d'autres produits liés au HPV qui pourraient être développés à l'avenir. Cet accord sera étendu, pour une période initiale, à la fabrication à des fins commerciales.

## 5.2. Investissements

Les investissements réalisés par le Groupe se montent à :

| 2008        | Milliers d'euros | Principaux investissements   |
|-------------|------------------|--|
| Corporels   | 16 662           | Nouveau bâtiment et maintenance et amélioration de l'unité de production, matériels de laboratoire |
| Incorporels | 206              | Licences et logiciels  |

| 2007        | Milliers d'euros | Principaux investissements   |
|-------------|------------------|--|
| Corporels   | 992              | Maintenance et amélioration de l'unité de production, matériels de laboratoire |
| Incorporels | 1 645            | Licences et logiciels  |

| 2006        | Milliers d'euros | Principaux investissements   |
|-------------|------------------|--|
| Corporels   | 745              | Maintenance et amélioration de l'unité de production, matériels de laboratoire |
| Incorporels | 42               | Logiciel de gestion financière et logistique                                   |

Le budget prévisionnel d'investissements corporels et incorporels de l'exercice 2009 se monte à 2,8 M€, financés majoritairement par fonds propres. Ce budget comporte des investissements opérationnels courants de remplacement et d'amélioration d'équipements et d'installations ainsi que des investissements d'équipement d'un bâtiment mixte de laboratoires et de bureaux d'environ 6 800 m<sup>2</sup>, dans lequel la Société a emménagé fin 2008.



## 6. APERCU DES ACTIVITES

### 6.1. Principales activités

#### Caractéristiques essentielles de l'activité

Transgene est une société biopharmaceutique qui conçoit et développe des vaccins thérapeutiques et des produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. Plusieurs produits en développement pré-clinique et clinique, une plate-forme technologique diversifiée, des compétences intégrées de la recherche au développement, un portefeuille étendu de droits de propriété intellectuelle et la capacité de fabriquer des lots de produits biopharmaceutiques constituent les avantages concurrentiels de Transgene.

Transgene développe actuellement deux produits contre le cancer en essais cliniques, deux vaccins thérapeutiques anti-infectieux également en essais cliniques, ainsi qu'un troisième produit pour le traitement du cancer dont les travaux de développement pré-clinique sont en cours.

#### Contexte scientifique

##### *Thérapie par transfert de gènes pour la production in vivo de protéines thérapeutiques*

Les méthodes de traitement ou de prévention des maladies qui consistent à transférer des gènes dans les cellules de patients afin de produire des protéines thérapeutiques spécifiques nécessaires pour combattre la maladie visée sont couramment regroupées sous l'appellation générale de thérapie génique, bien qu'elles recouvrent en réalité deux grandes catégories de traitement :

- ceux qui visent à faire produire la ou les protéines médicaments directement par les cellules du patient ou à stimuler son système immunitaire contre la maladie. Les vaccins thérapeutiques TG 4010, TG 4001, TG 4040 et le produit d'immunothérapie TG 1042 développés par Transgene entrent dans cette catégorie ;
- et ceux qui visent à compenser chez le patient l'absence ou la défectuosité d'un gène ; Transgene n'a pas de produit en développement dans cette seconde catégorie.

Les gènes sont des segments d'acide désoxyribonucléique (ADN) présents dans chaque cellule qui fournissent les informations nécessaires pour produire les protéines. La production de la protéine commence dans le noyau de la cellule lorsque le gène est copié. Le procédé dont le résultat est la production de la protéine par les cellules est appelé « expression du gène ».

Le développement de méthodes de transfert de gènes, sûres, fiables et modulables, est un élément clé de la mise au point de thérapies efficaces. Un gène thérapeutique doit être intégré dans un système de délivrance (ou « vecteur ») qui, associé à ce gène, transportera celui-ci dans les cellules du patient. Les thérapies par transfert de gènes sont actuellement divisées en deux approches distinctes :

- l'approche *in vivo* (à l'intérieur du corps) consiste à administrer directement au patient une composition pharmaceutique contenant le gène thérapeutique et un « vecteur » chargé de convoier ce gène vers les cellules cibles du patient ;
- la thérapie cellulaire, ou *ex vivo* (à l'extérieur du corps), consiste à prélever les cellules d'un patient, à les cultiver dans des conditions de laboratoire appropriées, en utilisant un vecteur pour introduire le gène fonctionnel dans les cellules et à réimplanter les cellules ainsi modifiées au patient. Transgene ne développe pas de produits de thérapie cellulaire.

La Société estime que le transfert *in vivo* apportera une méthode de traitement utile dans les cas où il n'existe pas d'autre traitement, comme en vaccination thérapeutique contre certains cancers ou certaines maladies infectieuses, ou bien encore en combinaison avec d'autres traitements, tels que les chimiothérapies ou les protéines recombinantes, lorsque des synergies thérapeutiques sont nécessaires pour combattre la maladie.

En raison du nombre potentiellement élevé de gènes à transporter, de la variété des organes et tissus cibles pour le traitement de différentes maladies et de l'étendue de l'utilisation potentielle des approches de thérapie par transfert de gènes, plusieurs types de vecteurs seront vraisemblablement nécessaires pour le traitement efficace de nombreuses maladies. Transgene utilise actuellement deux types de vecteurs dans ses produits en développement (Modified Vaccinia Ankara et adénovirus).

Les avantages concurrentiels de Transgene :

*Des produits en développement :*

| DOMAINE THERAPEUTIQUE | STRATEGIE THERAPEUTIQUE                    | PRODUIT                       | INDICATION  | AVANCEMENT CLINIQUE                                     |
|-----------------------|--|-------------------------------|---|---|
| Cancers               | Vaccination thérapeutique                  | TG 4010 (MVA-MUC1-IL2)        | Cancer du poumon « non à petites cellules »                   | Phase IIb en cours                                      |
|                       | Immunothérapie                             | TG 1042 (Ad-IFN $\gamma$ )    | Lymphomes cutanés   | Phase II en cours                                       |
| Maladies infectieuses | Vaccination thérapeutique anti-infectieuse | TG 4001 / R3484 (MVA-HPV-IL2) | Dysplasie du col de l'utérus (CIN2-3)                         | Phase II achevée, préparation d'une Phase IIb par Roche |
|                       | Vaccination thérapeutique anti-infectieuse | TG 4040 (MVA-HCV)             | Hépatite C chronique  | Phases I en cours                                       |
| Cancer                | Gène suicide                               | TG 4023                       | Hépatocarcinome et métastases hépatiques du cancer colorectal | Etudes précliniques                                     |

*Une plate-forme technologique de vecteurs :*

La plate-forme technologique de Transgene est conçue pour permettre un maximum d'applications en matière de transferts de gènes. Elle permet de disposer de techniques de délivrance de gènes différenciées, adaptées à des situations cliniques différentes, particulièrement dans le domaine du cancer.

Cette plate-forme technologique présente les avantages potentiels suivants :

- la sécurité. Pour chacune des principales familles, de nouvelles générations de vecteurs présentant des profils de sécurité améliorés ont été développées : des vecteurs adénoviraux présentant des risques de réplication incontrôlée réduits, des virus de la vaccine atténués obtenus à partir d'une souche virale incapable de se propager dans les cellules humaines. Transgene développe également des vecteurs capables de cibler des types spécifiques de cellules améliorant encore leur efficacité et leur sûreté ;
- la flexibilité. La plate-forme offre le choix entre des familles de vecteurs ayant différentes caractéristiques permettant la sélection du vecteur le plus adapté à l'indication clinique ;
- la facilité d'administration. La technologie de Transgene se concentre principalement sur l'élaboration de produits en ampoules ou en flacons, prêts à l'emploi, pour l'administration directe au patient ;
- l'efficacité de fabrication. Les nouvelles familles de vecteurs sont également conçues pour optimiser leur production. Des procédés de production permettant l'application de méthodes pratiques de culture de cellules et de purification, prêtes pour la production de lots commerciaux, ont été mis au point.

*Des compétences intégrées de la recherche au développement :*

Transgene s'appuie sur près de trois décennies d'expertise scientifique reconnue. Travaillant depuis 1992 dans le domaine de la thérapie par transfert de gènes et de l'immunothérapie, la Société a en outre accumulé un important savoir-faire dans des domaines clés liés à son développement : la virologie, la fabrication de lots cliniques selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les techniques de contrôles biologiques, la conduite d'études cliniques et les affaires réglementaires.

*Un portefeuille de brevets étendu :*

Transgene a déposé et continue de déposer des demandes de brevets pour protéger ses produits, ses technologies de vecteurs ainsi que les procédés correspondants et d'autres technologies. Transgene détient plus de 150 brevets délivrés, tant en Europe qu'aux Etats-Unis. En sus de ce portefeuille de brevets, Transgene a pris des licences sur des brevets et utilisation de procédés et de technologies de tiers.

### *La capacité de fabriquer des produits biopharmaceutiques :*

Transgene dispose d'une unité de production, sur son site d'Illkirch-Graffenstaden, qui produit actuellement la totalité des lots cliniques de ses produits en développement. Cette unité polyvalente est conçue pour opérer en conformité avec les réglementations américaines et européennes relatives aux bonnes pratiques de fabrication et les règles d'utilisation confinée des organismes génétiquement modifiés. Parallèlement au processus de production, la Société a développé sa propre expertise en matière de Contrôle Qualité et d'Assurance Qualité. Le laboratoire de Contrôle Qualité permet de faire en interne la majeure partie du Contrôle Qualité, tant au cours du processus de production que sur les produits finaux. Le programme d'Assurance Qualité a été établi pour répondre aux exigences relatives à la qualité et à la sécurité des produits pharmaceutiques destinés à l'Homme. Cette unité est équipée pour disposer d'une capacité de production allant jusqu'aux phases initiales de lancement commercial d'un premier produit, sous réserve des autorisations liées à son utilisation et mise sur le marché.

### **Traitement du cancer**

A l'heure actuelle, la chirurgie ou la radiothérapie sont considérées comme présentant les meilleures chances de traitement de la plupart des cancers. En cas de métastase, c'est à dire de diffusion de cellules cancéreuses dans d'autres parties du corps après un premier traitement de la tumeur initiale, les chances de survie du patient diminuent. La chimiothérapie et la thérapie hormonale sont principalement utilisées dans les cas de cancers métastasés. Toutefois, sauf pour certains types de tumeurs moins répandues, telles que la leucémie aiguë de l'enfant, la maladie de Hodgkin et le cancer des testicules, peu de patients sont guéris par ces traitements, et il a même été difficile d'établir une amélioration de la survie des patients pour de nombreux cancers. Récemment, cet arsenal s'est enrichi de la classe des anticorps monoclonaux utilisant les mécanismes de l'immunothérapie. Le traitement des cancers est un domaine prometteur d'application des familles de vecteurs de Transgene, car elles offrent la possibilité de répondre de façon ciblée aux différents besoins résultant du grand nombre de catégories et de stades d'évolution des cancers.

Les approches de développement de produits contre le cancer de Transgene visent principalement la stimulation du système immunitaire pour l'induire à rejeter des tumeurs. Le système immunitaire est la défense naturelle du corps humain contre les molécules étrangères (appelées antigènes). Le système immunitaire, qui est régulé par différentes protéines appelées cytokines, attaque l'antigène étranger de deux façons : la réponse immunitaire humorale et la réponse immunitaire cellulaire. La réponse humorale génère des protéines appelées anticorps qui agissent contre les antigènes. La réponse cellulaire utilise des cellules spécialisées appelées lymphocytes T cytotoxiques (CTL) pour éliminer les cellules infectées ou devenues cancéreuses. Les produits en développement de Transgene cherchent à stimuler la génération par le patient d'anticorps et de CTL pour attaquer les cellules cancéreuses.

Transgene a retenu deux approches pour stimuler le système immunitaire contre le cancer : la thérapie par induction d'une réponse spécifique contre un antigène (vaccins anti-cancer) et la thérapie par stimulation non-spécifique du système immunitaire.

Les vaccins anti-cancer sont utilisés dans le cas où l'antigène tumoral est bien identifié et est présent chez de nombreux patients. Le gène codant pour cet antigène est incorporé dans le vecteur et il induit une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire contre l'antigène dans tout le corps. Le vaccin constitué du vecteur et du gène peut être administré par voie sous cutanée, de façon à provoquer une réaction systémique contre l'antigène étranger.

L'immunothérapie par stimulation non-spécifique, quant à elle, ne requiert pas l'identification d'un antigène spécifique de tumeur, mais repose sur la stimulation du système immunitaire afin de cibler l'ensemble des d'antigènes tumoraux présents chez chaque patient. Pour mettre en œuvre cette approche, le gène codant pour une cytokine est incorporé dans le vecteur, ce dernier étant injecté directement dans la tumeur. Le produit d'immunothérapie de Transgene TG 1042 utilise le gène de la cytokine Interféron gamma (IFN $\gamma$ ) qui, entre autres fonctions, contraint les cellules à présenter des antigènes à leur surface, les rendant ainsi repérables par le système immunitaire. La cytokine peut alors stimuler le système immunitaire pour qu'il réagisse à n'importe quel antigène tumoral présent dans l'organisme. Cette approche présente l'avantage de ne pas nécessiter l'identification des antigènes tumoraux spécifiques chez un patient donné, même si son mode d'administration est plus restrictif, en ce qu'il s'adresse à des tumeurs solides ou des métastases accessibles à une injection intra tumorale.

Transgene a développé une troisième approche anti-cancer consistant en une chimiothérapie « dirigée » par l'utilisation d'une technologie dite de « gène-suicide ». Ce programme, qui a été suspendu suite au recentrage du portefeuille de produits décidé en février 2005, a été relancé au cours de 2008. Dans cette approche, le produit, un vecteur portant un gène-suicide nouveau, FCU1, est injecté directement dans la tumeur. Les cellules tumorales sont alors les seules capables de transformer localement un composé non toxique (pro-drogue administrée par voie

orale) en une molécule très toxique qui possède le potentiel de détruire plus sélectivement les cellules cancéreuses que la chimiothérapie conventionnelle qui détruit également des cellules saines et provoque des effets secondaires graves.

## **Vaccin anti-cancer**

### *TG 4010 (MVA-MUC1-IL2)*

Transgene utilise le virus de la vaccine Modified Vaccine Ankara (MVA) comme vecteur pour son vaccin anti-cancer TG 4010. Le virus MVA, qui ne peut pas se propager dans les cellules humaines et qui donc n'est pas susceptible de causer une infection chez l'Homme, a démontré sa sécurité d'utilisation dans la vaccination contre la variole. Des expériences de laboratoire ont mis en évidence son efficacité dans l'amélioration de la réponse immunitaire contre des antigènes.

Le vaccin TG 4010 est un vecteur MVA portant l'antigène MUC1. L'antigène MUC1 est normalement exprimé dans un grand nombre de cellules saines dans le corps humain. Toutefois, MUC1 est exprimé de façon anormale dans les cellules cancéreuses de la majeure partie des patients atteints de cancer du sein, de cancer de la prostate, de cancer du poumon et de différents autres cancers. L'objectif de l'approche vaccinale est d'aider le système immunitaire de l'organisme à identifier les cellules cancéreuses porteuses de l'antigène MUC1 comme une cible à détruire. La séquence codant pour la cytokine Interleukine 2 (IL2) est ajoutée pour stimuler la réponse spécifique des lymphocytes T.

Le gène MUC1 a été obtenu sous licence de *l'Imperial Cancer Technology Ltd.*, structure de transfert de technologies de *l'Imperial Cancer Research Fund*. Cette licence est mondiale et exclusive pour l'utilisation du gène MUC1 dans les applications de transfert de gènes utilisant les vecteurs viraux.

Des essais cliniques de phase II ont été menés chez des patients atteints de cancer du poumon « non à petites cellules » et de cancer de la prostate en Europe et aux Etats-Unis. Malgré les données encourageantes des essais en cancer de la prostate, La Société a décidé de suspendre le développement clinique dans cette indication pour concentrer ses efforts de développement du vaccin en cancer du poumon.

### ***Cancer du poumon « non à petites cellules »***

Un essai clinique de phase II avec le vaccin TG 4010 (MVA-MUC1-IL2), en combinaison avec de la chimiothérapie (cisplatine/vinorelbine), avec des patients atteints de cancer du poumon « non à petites cellules » à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb/IV), initié au premier trimestre 2002 s'est achevé en 2005. Dans cette étude, le vaccin a été administré simultanément avec une chimiothérapie associant cisplatine et vinorelbine à 44 patients. Les objectifs de l'essai, un taux de réponses tumorales d'au moins 11 réponses sur 33 patients, ont été atteints. La combinaison a permis d'atteindre un taux de réponse de 37 % : 13 réponses partielles selon le critère RECIST et validées par relecture indépendante sur 35 patients évaluable. Un contrôle de la maladie a été observé chez 71 % des patients (réponses partielles et stabilisation de la maladie au-delà de 12 semaines). En mai 2005, les médianes estimées de temps à progression (TTP) et de survie s'établissent respectivement à 6,4 mois et 13 mois et 53 % des patients étaient toujours en vie un an après le début du traitement. L'ensemble de ces paramètres sont meilleurs que ceux généralement obtenus par la chimiothérapie seule dans cette population de patients. Par ailleurs, ces résultats sont particulièrement intéressants au regard de la gravité de l'état des patients traités, la majorité d'entre eux présentant un stade IV (métastatique) du cancer et tous étant porteurs de tumeurs positives à MUC1, un facteur reconnu de pronostic défavorable.

Les mesures réalisées par ELISPOT ont montré que les patients ayant une réponse immune contre l'antigène MUC1 ont un taux de survie statistiquement meilleur ( $p=0,0035$ ) que ceux qui n'ont pas cette réponse, ce qui tend à confirmer l'hypothèse d'un effet bénéfique d'une stimulation du système immunitaire.

Le vaccin est en outre bien toléré : les effets secondaires les plus fréquemment observés consistent en des réactions au point d'injection, des symptômes grippaux et de la fatigue. Aucun effet secondaire grave n'a été relié au vaccin dans les différentes études cliniques réalisées.

Sur la base des résultats prometteurs de ce premier essai de phase II, la Société a décidé de faire la preuve de l'efficacité du vaccin grâce à un essai clinique de phase IIb contrôlée avec répartition aléatoire des patients qui a débuté en novembre 2005. Cette étude est conçue pour évaluer l'efficacité du vaccin TG4010 en association avec une chimiothérapie standard (cisplatine/gemcitabine), par comparaison avec la chimiothérapie seule. Le recrutement des 148 patients de l'étude, achevé en mai 2007, a été réalisé dans 27 centres cliniques situés en France, en Allemagne, en Pologne et en Hongrie. Les patients présentent un cancer du poumon « non à petites cellules » exprimant l'antigène MUC1 et de tout type histologique incluant les carcinomes de type squameux,

soit de stade IIIB avec épanchement liquidien (8%), soit de stade IV (92%) ; ils n'ont pas reçu de traitement systémique préalable pour ces stades avancés de la maladie. La moitié des patients ont reçu la combinaison du vaccin TG 4010 avec la chimiothérapie (groupe expérimental), l'autre moitié la chimiothérapie seule (groupe contrôle).

L'objectif principal de l'étude consistait en un taux minimal de 40 % de patients sans progression de la maladie dans le groupe expérimental, six mois après leur répartition aléatoire. L'objectif principal de l'étude a été atteint, avec un taux de survie sans progression à six mois s'établissant à 44 % dans le groupe expérimental. Dans le groupe contrôle, le taux de survie sans progression à six mois est de 35 %.

La bonne tolérance au vaccin en association avec la chimiothérapie a été confirmée par l'essai : la plupart des effets secondaires observés à ce jour ont été considérés comme liés à la chimiothérapie ou à la maladie sous-jacente. La toxicité hématologique est équivalente dans les deux groupes de patients. Les effets secondaires principaux liés à TG 4010 consistent en des réactions classiques après vaccination (réactions au site d'injection et asthénie).

Les dernières données disponibles confirment également les résultats prometteurs issus du programme d'identification de marqueurs biologiques de Transgene associé à l'essai clinique de TG 4010. Cette étude avait permis d'établir en juin 2008, soit à 13 mois de médiane de suivi, que les patients présentant, au moment de leur inclusion dans l'essai, un niveau sanguin normal de cellules NK activées (pour « Natural Killer », un groupe de lymphocytes ayant une activité cytotoxique), avaient une médiane de survie significativement plus longue dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle. Cette sous-population représente 101 patients sur les 138 patients évaluable pour les analyses immunologiques. Ce biomarqueur est mesuré par cytométrie de flux, une technique utilisée en routine dans les laboratoires hospitaliers.

Après 21 mois de suivi, les données confirment une augmentation de 6 mois de la survie des patients présentant un taux normal de cellules NK activées à leur inclusion dans l'étude : 17,1 mois dans le groupe expérimental contre 11,3 mois dans le groupe contrôle – chiffres statistiquement significatifs.

Bien que l'étude soit toujours en cours, les données cliniques communiquées en mars 2009 ne devraient pas évoluer de façon significative.

Des réunions avec la *Food and Drug Administration* et l'Agence Européenne du Médicament sont prévues au second trimestre 2009, dans le cadre de la préparation d'un programme de phase III dans le cancer du poumon « non à petites cellules » métastatique.

### **Immunothérapie par stimulation non-spécifique**

En plus de la vaccination anti-cancer, Transgene a une approche de traitement du cancer qui vise à obtenir des réponses immunitaires cellulaires dirigées directement contre la tumeur, dans différents types de cancers. L'immunothérapie est fondée sur le fait que des antigènes tumoraux sont présents dans toutes les tumeurs, même si la plupart de ces antigènes ne sont pas identifiés. Dans cette approche, le produit portant le gène d'une cytokine appropriée est directement injecté dans la tumeur. Les cytokines ont été choisies en raison de leur capacité reconnue à stimuler le système immunitaire. L'injection provoque la transfection du gène dans les cellules tumorales et la cytokine correspondante est alors produite localement dans la tumeur. La stimulation locale du système immunitaire peut ainsi attaquer et éliminer le cancer, à la fois au site d'injection et à des sites éloignés dans le corps.

#### *TG 1042 (Ad-IFN $\gamma$ )*

L'approche de Transgene en immunothérapie est axée actuellement sur le gène de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) et la production locale de la cytokine correspondante. Elle utilise le vecteur adénoviral de nouvelle génération de Transgene qui comporte un promoteur amélioré. L'IFN $\gamma$  est une des cytokines les plus importantes en raison de ses effets multiples sur le système immunitaire. L'un de ses effets majeurs est sa capacité à faire exprimer les antigènes anormaux ou étrangers sur la membrane externe des cellules, où ils peuvent être attaqués par le système immunitaire. La protéine IFN $\gamma$  administrée par voie systémique a été testée chez des patients atteints de cancers métastatiques du rein et de mélanomes malins.

Une étude clinique de phase I/II avec le produit Ad-IFN $\gamma$  s'est terminée fin 2005 avec des patients atteints de lymphome cutané primaire. Les lymphomes cutanés primaires, à cellules T (CTCL) et cellules B (CBCL), recouvrent un éventail de maladies caractérisées par une prolifération maligne de lymphocytes au niveau de l'épiderme. Ils se caractérisent par une grande diversité de manifestations cliniques, de pronostics et d'options thérapeutiques. Au stade initial de la maladie, les chances de guérison sont bonnes bien que les traitements soient

mal tolérés. En revanche, à un stade avancé, la maladie présente généralement des lésions tumorales graves et invalidantes, avec une issue fatale malgré l'agressivité des traitements mis en oeuvre.

39 patients en rechute de lymphome cutané primaire à cellules T ou B ont été inclus dans cet essai multicentrique à escalade de doses. Les objectifs principaux de l'étude étaient la tolérance et l'efficacité du traitement. Le traitement consistait en des cycles mensuels répétés de 3 injections intra-tumorales. Dans la phase d'escalade de doses, trois cohortes de trois patients ont reçu chacune une dose de  $3.10^9$ ,  $3.10^{10}$  et  $3.10^{11}$  particules virales (vp). Tous les patients suivants ont été traités à la dose de  $3.10^{11}$  vp.

Les résultats obtenus montrent :

- Un taux élevé de réponses cliniques de 55 % sur les 31 patients évaluable, soit neuf réponses complètes et huit partielles. 46 % des 26 patients atteints de lymphome cutané à cellules T (CTCL) ont répondu au traitement (six réponses complètes et six réponses partielles) et 100 % des patients atteints de lymphome cutané à cellules B (CBCL) (trois réponses complètes et deux réponses partielles) :

|          | Réponses complètes | Réponses partielles | Total des réponses | Patients évaluable | Taux de réponse |
|----------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| CTCL     | 6                  | 6                   | 12                 | 26                 | 46%             |
| CBCL     | 3                  | 2                   | 5                  | 5                  | 100%            |
| Total CL | 9                  | 8                   | 17                 | 31                 | 55%             |

- Une bonne tolérance au produit y compris à la dose la plus élevée ( $3.10^{11}$  vp).
- Le transfert et l'expression du gène de l'INF $\gamma$  détectés par RT-PCR.

Transgene ayant décidé de poursuivre prioritairement le développement clinique de TG 1042 dans le lymphome cutané à cellules B, au vu du niveau élevé de réponses obtenues chez des patients atteints de CBCL et des options de traitements existants limitées, une étude de phase II a été initiée en mars 2007. Cette étude dite en « open label », non contrôlée, a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement de quatre mois par injections intra-tumorales de TG 1042 à la dose de  $5 \times 10^{10}$  particules virales par lésion, chez des patients atteints de CBCL ayant rechuté après un traitement standard de radiothérapie. Les objectifs cliniques recherchés consistent à réduire ou éradiquer les lésions, évaluer la tolérance au traitement et la qualité de vie des patients.

Dans une première partie de l'étude, 13 patients ont été inclus en France, en Suisse et aux Etats-Unis. Ils ont reçu des injections intra-tumorales de TG 1042 à la dose de  $5 \times 10^{10}$  particules virales (vp) par lésion, 3 fois par mois, durant un maximum de 4 mois.

Les données de l'étude montrent une bonne tolérance générale au produit TG 1042 et l'atteinte de son objectif principal, qui était de 8 répondeurs sur 13 patients inclus. Sur douze patients évaluable, dix présentaient une réponse objective après injection de TG 1042. Parmi ces dix patients, on dénombre cinq répondeurs complets et cinq répondeurs partiels. Les deux autres patients traités ont été considérés comme stables. Les effets secondaires les plus couramment observés étaient des réactions modérées au site d'injection et des réactions fébriles transitoires. Un patient a quitté l'étude avant son évaluation en raison d'un épisode de fièvre après les injections.

Conformément au protocole de l'essai, un comité d'experts indépendants (*Data and Safety Monitoring Board*) s'est réuni le 13 novembre 2008 afin de réaliser une revue complète des résultats disponibles. Il a conclu que les données de tolérance et d'efficacité sont encourageantes et autorisent la poursuite du développement clinique de ce produit.

S'agissant des prochaines étapes, ces résultats cliniques prometteurs ont conduit la Société à définir une stratégie de développement pour TG 1042 plus ambitieuse. Elle envisage en effet d'optimiser le potentiel du produit non seulement dans le lymphome cutané, mais aussi dans des pathologies dermatologiques malignes plus fréquentes. C'est pourquoi il a été décidé de ne pas poursuivre le développement en propre de TG 1042 et de rechercher un partenaire pharmaceutique pour son développement dans le domaine de l'onco-dermatologie, une stratégie de partenariat étant la mieux à même d'optimiser et de valoriser la plateforme adénovirale. La Société prévoit de faire un point sur la mise en oeuvre de cette décision au second semestre 2009.

## Vaccins thérapeutiques anti-infectieux

### *TG 4001 / R3484 (MVA-HPV-IL2)*

Ce vaccin utilise un virus de la vaccine MVA exprimant deux antigènes du virus humain du papillome (HPV) de type 16 (HPV16). L'infection par HPV est transmise sexuellement et, bien que la plupart des personnes infectées éliminent spontanément le virus dans les six à douze mois, l'infection persistante est mise en cause dans le cancer du col de l'utérus et les modifications précancéreuses du col. Le cancer du col de l'utérus est diagnostiqué chez environ 80 000 femmes chaque année aux Etats-Unis et en Europe et est responsable de près de 35 000 décès par an. Toutes les femmes atteintes de cancer du col de l'utérus ont été infectées par l'HPV et plus de 50 % d'entre elles l'ont été par l'HPV16. Les infections à HPV sont plus répandues dans les pays en voie de développement et le cancer du col de l'utérus y est donc plus fréquent.

La pratique du frottis permet de diagnostiquer les lésions précancéreuses. Dans ces cas de détection précoce, la chirurgie locale est efficace chez environ 90 % des patientes. Cependant, le taux de récurrence pour les lésions causées par HPV16 est conséquent. La chirurgie présente également des conséquences en terme de risque d'hémorragie dans 3,5 % à 5 % des cas (*source : International Agency for Research on Cancer*), de problèmes obstétricaux.

L'utilisation du vaccin TG 4001/ R3484 à un stade plus précoce de la maladie causée par l'infection pourrait être bénéfique dans les pathologies précancéreuses.

Un premier essai de phase II chez des patientes atteintes de néoplasies intra épithéliales (CIN 2-3) a montré des données prometteuses en termes de réponses cliniques et histologiques, d'élimination du virus HPV et un net effet-dose. Sur la base de ces résultats, un nouvel essai de phase II a été conduit chez le même type de population de patientes (CIN 2-3), avec la plus forte dose de vaccin et dans l'objectif d'étendre la période d'observation post vaccinale (six mois au lieu de six semaines). 21 patientes présentant des lésions CIN 2/3 liées à HPV16 ont été incluses dans cette étude conduite dans 9 centres en France. L'âge moyen des patientes était de 34 ans (minimum : 25 ans, maximum : 44 ans), une population pour laquelle le taux de régression spontanée est estimé à environ 20 %. Toutes les patientes ont reçu 3 injections sous-cutanées du vaccin TG 4001 à la dose de  $5.10^7$  pfu. Une colposcopie ainsi que des tests de cytologie et virologie ont été pratiqués tous les 2 mois, durant les 6 mois suivant la première injection. Les résultats ont été publiés au congrès européen de gynécologie (Eurogin) le 25 avril 2006. Les résultats de l'étude à 6 mois pour l'ensemble des 21 patientes recrutées montrent l'efficacité du produit :

- 10 patientes ne présentaient plus de CIN 2/3 ;
- ces 10 patientes n'avaient plus d'ARNm des antigènes E6 et E7 du HPV de type 16.

Aucun effet secondaire grave n'a été observé avec le vaccin.

Sur les 8 patientes n'ayant pas subi de chirurgie des lésions à 6 mois, 7 d'entre elles ont pu être suivies et évaluées à nouveau à 12 mois : il n'a été observé aucune rechute de CIN 2/3, aucune réinfection ou persistance de l'infection par HPV16, montrant ainsi que la réponse au vaccin est maintenue.

Ces résultats représentent une première dans le domaine des vaccins thérapeutiques destinés à traiter des maladies infectieuses chroniques et ouvrent la possibilité de substituer un traitement non-invasif et bien toléré pour les lésions précancéreuses du col de l'utérus à l'intervention chirurgicale.

Ce produit fait à présent l'objet d'un partenariat avec Roche signé en avril 2007 pour ses dernières étapes de développement et sa commercialisation. Roche prévoit le lancement mi-2009 d'un essai de phase IIb à plus grande échelle. Son objectif consiste à renforcer le profil du produit en générant des données cliniques plus larges avant de passer à la phase III. Ce nouvel essai contrôlé prévoit l'inclusion de quelque 200 patientes atteintes de lésions CIN 2/3 liées au papillomavirus humain.

### *TG 4040 (MVA-HCV)*

Le candidat vaccin thérapeutique anti-infectieux dirigé contre l'hépatite C chronique de Transgene utilise le vecteur MVA exprimant des protéines non structurales du virus HCV (NS3, NS4 et NS5B).

TG 4040 a achevé son développement pré-clinique et a débuté une Phase I début 2007. Ce programme fait l'objet d'une subvention à hauteur de 30 % dans le cadre du pôle de compétitivité mondial Lyon Biopôle. L'étude clinique, conduite en France, a inclus initialement 15 patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC) n'ayant reçu aucun traitement contre leur infection. Ces patients ont reçu une injection sous-cutanée par

semaine pendant trois semaines de TG 4040 à la dose de  $10^6$  pfu (3 patients),  $10^7$  pfu (3 patients) et  $10^8$  pfu (9 patients). Les patients traités avec la plus forte dose reçoivent une injection complémentaire (« boost ») au sixième mois.

Les premiers résultats de l'étude ont été annoncés en mai 2008 et ont démontré que le vaccin avait un profil de sécurité favorable y compris à la plus forte dose, avant injection complémentaire, et que six des quinze patients présentaient une réduction de la charge virale de 0,5 à 1,4 log 10. De nouveaux résultats intermédiaires disponibles début 2009 confirment la sécurité du TG 4040 et montrent une diminution de la charge virale concomitante avec la réponse immunitaire propre au vaccin. Ces résultats sont très encourageants et l'analyse immunologique préliminaire permet de confirmer le mécanisme d'action attendu de TG 4040 visant à obtenir une réponse efficace des lymphocytes T contre le HCV permettant de lutter contre la réplication virale.

L'étude clinique a par ailleurs été étendue à des patients présentant une maladie hépatique plus avancée, afin d'élargir la population cible du vaccin. Des schémas d'administration supplémentaires prévoyant un « boost » à 2 mois ou à 4 mois seront également étudiés dans le cadre de cette extension. Les résultats de cette extension sont attendus pour le troisième trimestre 2009.

Parallèlement, une étude de Phase I, co-financée par l'Université de Montréal, est en cours au Canada avec des patients en rechute après avoir reçu le traitement standard à base de ribavirine et d'interféron alpha. Les résultats de cette seconde étude devraient être disponibles au dernier trimestre 2009.

## **Immunothérapie du cancer par gène suicide**

### *TG 4023 (MVA-FCU1)*

TG 4023 est un produit issu de la recherche de Transgene dont le développement avait été suspendu en 2005 en raison du recentrage du portefeuille de produits. Il a pour but d'accroître l'efficacité de la chimiothérapie sur des tumeurs solides accessibles par injections intra tumorales. Les indications retenues pour ce produit sont les métastases hépatiques et les carcinomes hépatocellulaires. TG 4023 utilise le vecteur vaccinal MVA, qui contient la séquence codant le gène FCU1. Le gène FCU1 transforme le composé 5-FC en 5-FU (un agent de chimiothérapie). Administré par injection intra-tumorale, TG 4023 vise à réduire la toxicité systémique du 5-FU, tout en augmentant son efficacité anti-tumorale. Ce produit combine, dans une approche unique, l'immunothérapie et la chimiothérapie ciblée.

Le traitement des lésions hépatiques cancéreuses constitue le marché cible de TG 4023. Ces lésions comprennent principalement les tumeurs primaires hépatiques (carcinomes hépatocellulaires) et les métastases hépatiques d'autres cancers, notamment les cancers colorectaux (mCRC). On dénombre annuellement dans le monde plus de 500 000 nouveaux cas de carcinomes hépatiques et environ 1 million de nouveaux cas de cancers colorectaux, dont 60 pour cent développent des métastases hépatiques (*source* : Globocan 2002).

Le besoin d'un produit efficace dans le traitement des cancers hépatiques reste aujourd'hui très fort afin d'augmenter le taux de guérison et de prolonger la durée de vie des patients inopérables.

Les études pré-cliniques ont fourni des données très encourageantes en faveur de l'entrée en clinique. Les résultats *in vitro* et *in vivo*, ainsi que les études biologiques et toxicologiques, suggèrent un profil de sécurité favorable. L'entrée en phase I est prévue vers la fin du troisième trimestre de l'année 2009.

## **Technologie des vecteurs**

Depuis 1992, la recherche de techniques de biologie moléculaire pour le transfert de gènes et la thérapie génique conduite par Transgene a conduit au développement de multiples technologies de vecteurs. Les efforts sont à présent concentrés sur deux familles de vecteurs : poxvirus et adénovirus pour l'administration *in vivo*.

Pour être efficace, un vecteur doit avoir la capacité de :

- transporter le gène désiré ;
- transférer le gène dans un nombre suffisant de cellules cibles ;
- transporter le gène dans le noyau de la cellule cible ; et
- permettre l'expression du gène pour produire la protéine thérapeutique sur une période suffisamment longue afin d'assurer le succès du traitement.



Un tel vecteur doit également être sûr. L'approche de délivrance de gènes la plus utilisée jusqu'à aujourd'hui repose sur les transferts de gènes par les vecteurs viraux dans lesquels des virus modifiés de différents types sont utilisés pour transférer le matériel génétique dans les cellules des patients. Certains virus apparus au cours de l'évolution biologique ont acquis la faculté naturelle de se déplacer et de pénétrer dans les cellules de certains organes et d'y introduire leur ADN dans le noyau. Par exemple, l'adénovirus, l'un des virus qui provoque un rhume banal, cible de façon efficace une large gamme de cellules et peut être utilisé comme transporteur de l'information génétique. Les vecteurs viraux doivent être modifiés génétiquement afin de les rendre inoffensifs et incapables de se répliquer dans le corps humain.

Les programmes de recherche de Transgene portant sur sa technologie de vecteurs visent à doter ceux-ci de caractéristiques permettant d'en optimiser les performances et la sécurité par :

- la recherche d'interactions potentielles en combinant différents vecteurs, pour des protocoles de vaccination plus efficaces ;
- l'insertion du gène d'intérêt dans le site du génome du vecteur le plus approprié ;
- la génération de vecteurs viraux capables de se multiplier sélectivement dans les tumeurs, accroissant ainsi localement le niveau de protéine thérapeutique délivrée par le gène ;
- l'évaluation de combinaisons des produits d'immunothérapie et des vaccins anti-cancer de Transgene avec les traitements conventionnels ;
- la génération de nouvelles lignées cellulaires pour la production à grande échelle.

#### *Vecteurs poxviraux*

Les poxvirus sont une famille de virus comprenant le virus de la vaccine qui a été largement utilisé en vaccination antivariolique. Les vecteurs vaccinaux, administrés *in vivo*, ont montré une forte capacité à induire une réponse immunitaire contre certains types d'antigènes passagers. Cette caractéristique peut présenter un avantage particulier dans le traitement du cancer. Les souches de virus de la vaccine communément utilisées, telle que la souche de Copenhague, se répliquent et le virus peut se propager de façon limitée hors des cellules infectées. Bien que ceci ne constitue pas un danger grave pour la plupart des patients, il y a néanmoins un risque pour les patients gravement immunodéprimés.

Transgene a développé une nouvelle génération de vecteurs poxviraux basés sur une souche de virus Ankara atténuée (MVA) qui ne se propage pas dans les cellules de l'homme ou d'autres mammifères et est ainsi incapable de provoquer une infection chez les humains. Cette souche est de ce fait particulièrement sûre, ainsi que l'a démontré son utilisation intensive comme vaccin anti-variologique chez l'homme. Le vecteur MVA est actuellement testé en phase II d'essais cliniques de vaccins anti-cancer et anti-infectieux.

#### *Vecteurs adénoviraux*

Les vecteurs adénoviraux sont utilisés *in vivo*, en raison principalement de leur capacité à transférer des gènes dans divers types de cellules. En développant ou en obtenant des droits sur des nouveaux vecteurs adénoviraux et sur des lignées cellulaires pour leur production, Transgene a pallié certains inconvénients des premières générations de vecteurs adénoviraux. Ces nouveaux vecteurs comportent de multiples délétions bien précises dans le génome adénoviral lui conférant les propriétés suivantes :

- diminution potentielle de la toxicité ;
- risque minimisé de générer des particules répliquatives incontrôlées durant la production du vecteur ;
- niveau élevé et stable de l'expression du gène *in vivo*.

Les vecteurs adénoviraux sont actuellement utilisés dans les essais cliniques de Phase II contre une affection maligne de la peau, le lymphome cutané primaire.

## Production

Transgene possède une unité de fabrication de lots cliniques, opérant selon les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments européennes et américaines. Opérationnelle depuis 1995, c'est l'une des premières unités construites pour fabriquer des produits de transfert de gènes en Europe. Cette unité, régulièrement inspectée par les autorités pharmaceutiques françaises, donne à Transgene la capacité de produire ses propres vecteurs de qualité clinique pour conduire ses essais cliniques, et de mettre en place une organisation de production pré-industrielle, lui permettant à terme de satisfaire les besoins des essais cliniques étendus de phase III et ultérieurement les premières phases de lancement commercial d'un premier produit.

Parallèlement à ses activités de production de lots cliniques et de développement des procédés de production, Transgene a établi sa propre expertise dans le domaine du contrôle qualité et de l'assurance qualité. Un laboratoire de contrôle qualité dédié comprend différentes zones pour la virologie, la bactériologie, la biologie moléculaire et la biochimie. L'objectif de Transgene est de réaliser en interne la grande majorité des contrôles sur le produit final et sur les produits intermédiaires. Le laboratoire de contrôle qualité opère conformément aux règles de Bonnes Pratiques de Laboratoires de Contrôle. Les spécifications auxquelles les produits doivent satisfaire ainsi que les méthodes employées pour les analyses ont été soumises à différentes autorités réglementaires dans le cadre de l'examen des demandes d'autorisation d'essais cliniques.

Le système d'assurance de la qualité a été conçu pour satisfaire aux exigences réglementaires de qualité et sécurité de produits pharmaceutiques à usage humain. Le personnel de l'assurance qualité est chargé du respect des bonnes pratiques de fabrication ; il effectue des audits réguliers du système afin de vérifier qu'il est conforme au guide d'application Bonnes Pratiques de Fabrication et suit régulièrement l'évolution de la réglementation applicable.

Disposant d'une unité de production, d'équipes en développement des procédés, fabrication, assurance et contrôle de qualité ainsi que dans le domaine des affaires médicales et réglementaires, Transgene estime qu'elle est en mesure d'opérer de façon autonome de la recherche à la mise au point de produits pharmaceutiques pour les essais cliniques et les premières mises sur le marché. La plupart des matières premières que Transgene met en œuvre sont disponibles auprès de nombreux fournisseurs à des conditions commerciales raisonnables.

A terme, Transgene devra construire ou avoir accès à une unité industrielle et constituer une équipe qualifiée et spécialisée, à un coût significatif afin de fabriquer ses produits à une échelle commerciale. Une telle unité industrielle, soumise à autorisation administrative, devra satisfaire aux exigences et aux contraintes spécifiques des médicaments biologiques à usage humain.

## Aspects réglementaires

### Réglementations gouvernementales

La recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, les locaux et leur équipement, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques, sont soumis à une réglementation très complète élaborée par de nombreuses autorités gouvernementales en France, en Europe, aux Etats-Unis, ou dans d'autres pays. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis et d'autres imposent le respect de conditions rigoureuses pour la fabrication, le développement et la commercialisation des produits comme ceux que Transgene développe, notamment leur évaluation pré-clinique et clinique. La thérapie par transfert de gènes est une méthode de traitement récente qui n'a pas encore fait l'objet d'une expérimentation à grande échelle sur l'homme, et les contraintes réglementaires qui la concernent ne sont pas aisées à identifier et sont susceptibles de faire l'objet de réglementations supplémentaires considérables. Ces obligations peuvent avoir pour conséquence des délais importants dans la mise en œuvre des essais cliniques et la procédure d'approbation réglementaire d'une manière générale.

Les autorités réglementaires de la plupart des pays, notamment l'Europe et les Etats-Unis, exigent des conditions techniques particulièrement strictes pour les produits pharmaceutiques et en conséquence, la procédure d'approbation de ces produits est généralement longue. Dans l'Union Européenne, les produits de biotechnologie relèvent toutefois de la procédure dite « centralisée » pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, évitant la soumission dans chaque Etat Membre. Aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne, le temps moyen nécessaire à l'obtention d'une telle autorisation est d'environ un an à compter de la date du dépôt de la demande. Certains des produits que Transgene pourrait développer impliqueront sans doute le recours à des technologies nouvelles et constitueront des approches thérapeutiques également nouvelles, ces produits pourraient cependant être soumis à l'examen approfondi de diverses autorités réglementaires. En conséquence, la délivrance des autorisations réglementaires les concernant est susceptible d'être plus lente que pour des produits faisant appel à des technologies plus conventionnelles.

Bien que les procédures spécifiques varient selon les pays, le schéma général de la procédure d'approbation réglementaire à laquelle seront soumis les produits de Transgene est semblable dans la plupart des pays. Avant d'être mis sur le marché, un nouveau médicament doit être évalué dans des tests pré-cliniques, notamment des expérimentations en laboratoire et des expérimentations animales afin d'apprécier sa sécurité et son efficacité potentielles. Les résultats de ces études doivent être soumis aux autorités nationales réglementaires compétentes pour autoriser les investigations cliniques.

Ces essais cliniques sont effectués en trois phases successives conformément à des réglementations spécifiques dénommées « Bonnes Pratiques Cliniques ». Au cours de la phase I, les essais cliniques impliquent habituellement la participation d'un nombre réduit de sujets afin d'établir un profil préliminaire d'innocuité, le régime d'administration du médicament et son métabolisme. Au cours de la phase II, les essais cliniques sont effectués en ayant recours à des groupes de patients plus importants, atteints d'une maladie spécifique, afin de confirmer l'innocuité du produit, de déterminer l'efficacité du produit en recherchant la dose et le régime d'administration optimal. En phase III, des essais cliniques comparatifs à plus grande échelle sont effectués dans plusieurs centres médicaux, sur des patients atteints d'une maladie cible, afin d'obtenir suffisamment de données pour accomplir un test statistique d'efficacité et d'innocuité valable.

Les protocoles cliniques, qui décrivent les objectifs de l'étude, ainsi que les paramètres à utiliser pour mesurer les critères d'innocuité et d'efficacité, doivent être approuvés par les autorités réglementaires du pays où se déroulent les études cliniques. De plus, chaque étude clinique doit avoir été approuvée par le comité d'éthique indépendant institutionnel du centre d'étude. Le comité d'éthique apprécie notamment l'opportunité de l'étude, la sécurité des personnes qui se prêteront à l'essai et la responsabilité potentielle du centre médical. Le comité d'éthique est également responsable de la surveillance de l'application des protocoles approuvés pour les essais cliniques en cours. Le comité d'éthique peut exiger des modifications d'un protocole et rien n'assure qu'il autorisera qu'une étude soit commencée ou poursuivie. Cette procédure peut être menée parallèlement à celle d'approbation par les autorités nationales réglementaires mais peut être la source de délais et de frais supplémentaires considérables en sus de ceux afférents à la procédure d'examen réglementaire. Certains pays ont de plus mis en place des comités spéciaux qui étudient les protocoles de thérapie génique avant d'autoriser leur mise en œuvre (le « *National Institutes of Health's Recombinant DNA Advisory Committee* » aux USA et le « *Gene Therapy Advisory Committee* » au Royaume-Uni).

Après l'accomplissement des essais cliniques d'un nouveau produit, une autorisation de mise sur le marché doit être obtenue dans chaque pays dans lequel le produit sera commercialisé. Transgene s'attend à ce que ses produits soient qualifiés de biologiques et qu'une autorisation de production ainsi qu'une autorisation d'établissement soient exigées avant toute mise sur le marché. En outre, toute installation de production des produits de Transgene sera soumise à inspection par les autorités réglementaires nationales afin de vérifier le respect des bonnes pratiques de laboratoire avant l'autorisation de mise sur le marché et ensuite régulièrement après la délivrance de cette autorisation. Ceci impliquera le respect de normes rigoureuses de fabrication.

## **6.2. Principaux marchés**

Aucun des produits de Transgene n'a, à ce jour, atteint le stade de la commercialisation. A l'exception de certains produits s'adressant à des marchés restreints de niche, accessibles à ses moyens financiers et humains, Transgene envisage de licencier ses produits à des partenaires de l'industrie pharmaceutique à même de les mener à l'autorisation de mise sur le marché et de les commercialiser.

### **6.2.1. Cancer**

Les cancers constituent un problème majeur de santé publique dans les pays développés, causant 12 % des décès. L'incidence annuelle de 10 millions de nouveaux cas dans les pays industrialisés devrait croître à 15 millions en 2010 en raison du vieillissement de la population. Le marché mondial des traitements anti-cancéreux représente aujourd'hui environ 20 milliards de dollars américains, en progression annuelle de 15 %.

Le traitement des cancers repose actuellement sur un arsenal thérapeutique comprenant principalement la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les anticorps monoclonaux. Les vaccins thérapeutiques de Transgene ont vocation à compléter cet arsenal, en utilisation parfois combinée. S'adressant au traitement et non à la prévention des cancers, leur coût devrait être comparable à celui des autres traitements anti-cancéreux.

### 6.2.1.1. Cancer du poumon « non à petites cellules »

L'incidence annuelle de ce cancer est estimée à 1,3 million de nouveaux cas dans le monde dont 40% en Europe, aux Etats-Unis et au Japon (Globocan, National Cancer Institute, Transgene). 60 % environ sont positifs pour le marqueur tumoral MUC1.

### 6.2.1.2. Lymphome cutané

La prévalence de ce cancer est d'environ 40 000 malades en Europe et aux Etats-Unis, se répartissant entre la forme dite à cellules T pour les trois-quarts et celle dite à cellules B pour le quart restant.

### 6.2.1.3. Cancers hépatiques

Les hépatocarcinomes représentent 500 000 nouveaux cas par an dans le monde, dont 60 % ne sont pas opérables. Les cancers du côlon représentent 1 million de nouveaux cas par an dans le monde, dont 60 % développent des métastases hépatiques le plus souvent inopérables.

## 6.2.2. Maladies infectieuses chroniques

### 6.2.2.1. Infection par le virus du papillome humain

Incidence des maladies liées au virus HPV (en nombre de cas) :

|  | Europe / USA | Monde       | % lié au type HPV 16 |
|--|--------------|-------------|----------------------|
| Cancer du col de l'utérus                      | 80 000       | 500 000     | Supérieur à 50 %     |
| Lésions précancéreuses de haut grade (CIN 2/3) | 900 000      | 1 400 000   | Inférieur à 50 %     |
| Lésions précancéreuses de bas grade (CIN 1)    | 2 500 000    | 14 000 000  | Inférieur à 25 %     |
| Infections persistantes                        | 25 000 000   | 420 000 000 | Non déterminé        |

### 6.2.2.2. Infection par le virus de l'hépatite C

L'hépatite C, inflammation du foie provoquée par un virus spécifique (HCV), est la maladie infectieuse chronique transmise par le sang la plus répandue dans les pays développés. Elle affecte environ 12 millions de personnes en Europe et aux Etats-Unis, 170 millions de personnes à travers le monde. Le traitement courant est une combinaison d'interféron-alpha pegylé et d'un médicament antiviral, la ribavirine, qui présente d'importants effets secondaires. Seule une minorité de patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite C sont éligibles au traitement standard et environ la moitié des personnes traitées ne répondent pas à ce traitement. Il existe donc un énorme besoin médical aujourd'hui imparfaitement satisfait.

## 6.2.3. Concurrence

Transgene est confrontée à la concurrence de sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie ayant des développements de vaccins et de produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses. Les principaux concurrents de Transgene sont les sociétés Antigenics, Inc., Bavarian Nordic AS, Oncothyreon (ex. Biomira, Inc.), Cell Genesys, Inc., Crucell NV, Dendreon, Inc., IDM (ex. Epimune, Inc.), GenVec, Inc., Intercell AG, Oxford BioMedica Ltd, Nventa Biopharmaceutical Corp., Vical, Inc. et Virax Holdings plc (*sources* : sites internet des sociétés concernées, communication dans la presse généraliste et spécialisée – Nature, Science...- communiqués de presse, présentations dans les conférences médicales – ASCO, AACR,...). Transgene est également confrontée à la concurrence de produits déjà commercialisés ou à des stades plus avancés de développement clinique que ses produits.

Bien qu'il n'y ait actuellement pas de traitement efficace pour guérir le cancer, d'autres méthodes de traitement telle que la chimiothérapie, sont des traitements reconnus, et d'autres approches telles que les antisens et anticorps monoclonaux, pourraient constituer des produits concurrentiels. Pour être concurrentiels, les produits de Transgene devront être efficaces, bien tolérés, faciles à administrer et rentables. Transgene devra également accéder à des réseaux de distribution et obtenir le remboursement de ses produits par les assurances de santé. Transgene aura à faire face à des concurrents disposant de ressources bien plus importantes que les siennes pour développer des produits, les distribuer, et ayant une plus grande expérience dans les discussions avec les autorités en vue d'obtenir leur remboursement.

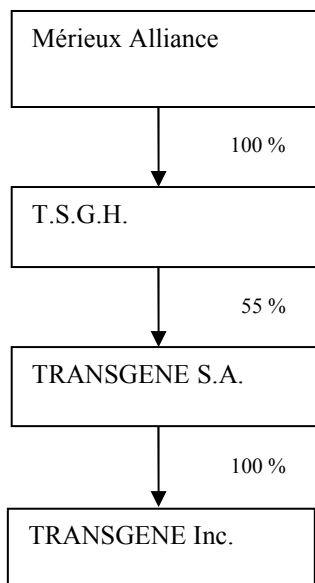
### 6.3. Evènements exceptionnels : néant.

**6.4. Dépendance de la Société à l'égard de brevets, licences et accords commerciaux** (Cf. Chapitre 4 - Facteurs de Risques – Risques spécifiques liés aux partenariats pour la commercialisation de produits – Risques spécifiques liés à la propriété intellectuelle des gènes et aux technologies à acquérir – Risques spécifiques liés aux brevets – Risques spécifiques liés au contentieux en matière de brevets.)

## 7. ORGANIGRAMME

### 7.1. Appartenance au groupe Mérieux Alliance

Transgene est détenue à 55 % par TSGH, société holding financière, elle-même détenue à 100 % par la société Mérieux Alliance, détenue à 100 % par la Compagnie Mérieux Alliance, qui est détenue à 68 % par la famille Mérieux et à 32 % par la Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux.



### 7.2. Filiale

La Société a une filiale aux Etats-Unis, Transgene, Inc. située à Kensington, dans l'Etat du Maryland, dont elle détient 100 % du capital et des droits de vote. Cette filiale représente Transgene S.A. auprès de différents organismes, autorités réglementaires et centres d'investigations pour les essais cliniques qu'elle conduit aux Etats-Unis. Dans ce cadre, elle se trouve sous le contrôle opérationnel de Transgene S.A., lui refacture ses coûts et ne dispose d'aucun actif significatif.

## 8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

### 8.1. Immobilier et équipements

La Société dispose de deux sites :

- le site d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg, avec deux bâtiments : le premier d'une surface d'environ 6 800 m<sup>2</sup> en crédit-bail regroupe le siège social, les activités de recherche, développement des procédés, contrôles de qualité et développement clinique ; le second d'une surface d'environ 1 500 m<sup>2</sup> est dédié aux activités de production de lots cliniques, également en crédit-bail ;

- le site de Lyon, d'une surface d'environ 300 m<sup>2</sup> en location simple, abrite les équipes de recherche dédiées aux maladies infectieuses au sein du Centre d'infectiologie situé à Gerland.

La Société est propriétaire de la quasi-totalité des équipements utilisés dans ses activités de recherche et développement, ainsi que de production de lots cliniques.

## 8.2. Environnement

### *L'activité fondamentale de Transgene*

La Société définit sa mission comme la recherche et le développement de réponses thérapeutiques nouvelles à un problème de santé publique majeur : les cancers et les maladies infectieuses. Elle a pour objectif de mettre au point des traitements destinés à soigner la cause de ces maladies et à améliorer la qualité de vie de ceux qui en souffrent.

Les produits que conçoit et développe la Société dans ce cadre sont issus des sciences biologiques (notamment la biologie moléculaire et cellulaire) et font appel à des procédés biotechnologiques (la culture cellulaire, des procédés de purification...) pour permettre le passage de l'échelle du laboratoire aux lots de produits contrôlés et validés pour les essais cliniques chez l'homme.

Les processus de réalisation de ces produits sont particulièrement complexes et mettent en œuvre des matières présentant des risques potentiels pour les personnes et l'environnement en cas d'exposition accidentelle.

La sécurité des personnes et la protection de l'environnement sont donc des éléments constants et intrinsèques de l'activité de la Société.

### *La sécurité et la protection des personnes*

La politique de la Société en matière de sécurité et de protection des personnes a deux objectifs principaux :

- garantir la qualité des produits destinés à être administrés à des patients,
- assurer la sécurité et la protection des collaborateurs qui interviennent en conditions exposées.

Ainsi, par exemple, les laboratoires sont conçus et équipés à la fois pour protéger le produit en cours d'élaboration des contaminations extérieures éventuelles, et pour protéger les collaborateurs au cours de leurs interventions à l'exposition accidentelle à des produits à risques. L'activité de la Société est soumise aux standards pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Laboratoire, de Fabrication et Cliniques) et aux dispositions du Code de l'environnement relatives à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. A ce titre, elle est soumise à l'agrément du ministère de la recherche pour les constructions virales qu'elle réalise. L'agrément, qui comporte la classification de ces constructions et les conditions de confinement de leur manipulation, est délivré actuellement après avis de la Commission du Génie Génétique (CGG). Cette commission, remplacée dans le Code de l'environnement par le Haut conseil des biotechnologies, assure l'intérim jusqu'à la constitution du Haut conseil des biotechnologies. Les investissements que la Société réalise pour la qualité de ses produits ont une dimension de sécurité et de protection, mais ne sont pas inscrits nécessairement comme des coûts spécifiques liés à cette préoccupation.

Ainsi, par exemple encore, outre le choix d'appliquer dès sa construction à l'unité de production de lots cliniques, située à Illkirch, des standards d'équipement et de fonctionnement relevant des normes les plus élevées, la Société s'attache également à la formation de son personnel à la fois aux procédures destinées à assurer la qualité des produits et aux différents besoins de sécurité liés à leur poste de travail.

Le comité d'hygiène de sécurité et des conditions de travail opère dans la Société sur une base élargie, qui permet la représentation en son sein de salariés de tous les secteurs de l'entreprise et la prise en compte de ce fait des spécificités de chaque métier dans les préoccupations d'hygiène et de sécurité. Le CHSCT a par ailleurs formé des groupes de travail ad hoc, chargés d'étudier des problématiques spécifiques et de chercher des alternatives à l'utilisation de certains produits dangereux mis en œuvre dans les activités de laboratoire.

### *La protection de l'environnement*

La Société estime que l'impact de son activité de recherche et développement biopharmaceutique sur l'environnement est peu significatif : elle est à ce titre soumise au régime déclaratif de la législation sur les Installations Classées Pour la Protection de l'Environnement, au titre de rubriques telles que les installations de réfrigération et de compression.

La maîtrise des incidences de l'activité sur l'environnement est assurée à travers deux axes :

- l'application stricte des standards de qualité pharmaceutique qui permettent un contrôle et un suivi à tous les stades de l'activité (contrôle et traitement de l'air, qualité des matières utilisées, circulation des matières et des personnes),

- le respect de la réglementation environnementale en vigueur pour les aspects qui ne sont pas directement influencés par ces standards (classement des recherches au regard de la réglementation des organismes génétiquement modifiés, confinement des opérations, gestion et traitement des déchets et effluents...).

La Société met en place, par ailleurs, des outils statistiques afin de suivre les consommations d'énergie et de fluides qui devraient s'il y a lieu permettre de déterminer des actions spécifiques. Les consommations de fluides et d'énergie sont indiquées ci-dessous, pour chaque site de la société (TUP : Transgene Unité de Production situé à Illkirch et TUR : Transgene Unité de Recherche, située à Strasbourg jusque fin 2008, transférée dans un nouveau bâtiment mi-décembre 2008, et pour lequel donc il n'existe pas encore de données. Le nouveau bâtiment est conçu pour être économe en énergie : il est, notamment, équipé, pour le chauffage et le traitement de l'air des zones de laboratoires, en pompes à chaleur.) :

| <b>Eau (m<sup>3</sup>)</b> |        |       |       |       |               |       |
|----------------------------|--------|-------|-------|-------|---------------|-------|
| <b>Année</b>               | TUP    | var.  | TUR   | var.  | <b>TOTAL</b>  | var.  |
| 2006                       | 12 449 | -34 % | 4 166 | 3 %   | <b>16 615</b> | -28 % |
| 2007                       | 11 268 | -9 %  | 4 170 | 0 %   | <b>15 438</b> | -7 %  |
| 2008                       | 12 233 | 9 %   | 2 378 | -43 % | <b>14 611</b> | -5 %  |

| <b>Electricité (kWh)</b> |           |      |           |      |              |      |
|--------------------------|-----------|------|-----------|------|--------------|------|
| <b>Année</b>             | TUP       | var. | TUR       | var. | <b>TOTAL</b> | var. |
| 2006                     | 2 148 538 | 9 %  | 1 917 753 | 1 %  | 4 066 291    | 5 %  |
| 2007                     | 2 253 308 | 5 %  | 1 948 076 | 2 %  | 4 201 384    | 3 %  |
| 2008                     | 2 107 020 | -6 % | 2 221 233 | 14 % | 4 328 853    | 3 %  |

| <b>Gaz</b>   |           |       |                    |       |
|--------------|-----------|-------|--------------------|-------|
| <b>Année</b> | TUP kWh   | var.  | TUR m <sup>3</sup> | var.  |
| 2006         | 4 806 370 | 4 %   | 53                 | 47 %  |
| 2007         | 4 804 612 | 0 %   | 45                 | -15 % |
| 2008         | 4 211 716 | -12 % | 23,5               | -48 % |

Pour les déchets générés par l'activité, la Société opère un tri et un traitement sélectif par catégories de déchets et a conclu avec des prestataires compétents des contrats spécifiques d'enlèvement et de traitement, conformément aux normes et règles qui régissent ces différentes catégories.

## 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DES RESULTATS

Transgene, créée en 1979, a depuis 1992 centré son activité sur les technologies de transfert de gènes pour découvrir, développer et commercialiser des produits issus de cette recherche. Depuis 2001, le Groupe concentre ses efforts dans le domaine du traitement des cancers. Il a ouvert son portefeuille de candidats produits au domaine des maladies infectieuses en 2005.

Le Groupe a enregistré des pertes depuis 1993 et prévoit de continuer à en enregistrer au cours des prochains exercices, du fait des coûts induits par ses programmes de recherche et de développement et par les essais pré-cliniques et cliniques. Au cours des années précédentes, la rémunération des contrats de recherche, de bio-fabrication pour compte de tiers et les subventions publiques ou d'associations privées de parents de malades ont constitué les principales sources de recettes de Transgene. Les revenus des années futures devraient être limités aux paiements liés aux partenariats stratégiques existant et à venir avec des sociétés pharmaceutiques, aux contrats de production pour les tiers, aux accords de licences actuels, aux produits financiers issus du placement de la trésorerie, ainsi qu'aux financements publics.

## Commentaires sur les résultats (normes IFRS)

*Exercices clos les 31 décembre 2008 et 2007*

### *Produits des activités ordinaires*

| M€  | 2008        | 2007        | Evolution      |
|---|-------------|-------------|----------------|
| Contrats de fabrication pour tiers (hors Roche)       | 0,9         | 1,0         | - 10 %         |
| Prestations de recherche et de fabrication pour Roche | 2,0         | 0,4         | + 400 %        |
| Contrat avec l'AFM                                    | 0,5         | 0,7         | - 30 %         |
| Revenus de licences                                   | 1,0         | 0,7         | + 40 %         |
| Subventions de recherche                              | 3,9         | 0,5         | + 680 %        |
| Crédit d'impôt recherche                              | 5,6         | 1,7         | + 230 %        |
| <i>Sous-total</i>                                     | <i>13,9</i> | <i>5,0</i>  | <i>+ 178 %</i> |
| Paiements liés au partenariat avec Roche              |             | 23,0        |                |
| <i>Total des produits des activités ordinaires</i>    | <i>13,9</i> | <i>28,0</i> | <i>- 50 %</i>  |

Les produits se montent à 13,9 M€ en 2008, contre 28 M€ en 2007. Cette baisse significative est due au paiement, en 2007, de 23 M€ par Roche au titre de l'accord de licence sur TG 4001 / R3484. En excluant ce versement, les produits sont en hausse principalement en raison d'une augmentation des subventions de recherche, du crédit d'impôt recherche et des prestations de service pour le compte de Roche.

Le chiffre d'affaires des contrats de fabrication pour les tiers est pratiquement stable à 0,9 M€. Comme prévu, les prestations de services de R&D pour le compte de Roche (fabrication de lots cliniques et travaux de laboratoire) ont crû de 0,4 M€ en 2007 à 2,2 M€ en 2008.

Les refacturations à l'AFM sont en nette diminution (- 30 %), en raison de la réduction des travaux réalisés sur le programme pré-clinique Myodys. L'AFM et Transgene ont décidé d'un commun accord de mettre fin, au 30 novembre 2008, au contrat de recherche et développement portant sur ce programme. Transgene a transféré ses droits à l'AFM, qui poursuit la réalisation du programme.

Les subventions sont en augmentation importante, de 0,5 M€ en 2007 à 3,9 M€ en 2008, après l'accord donné en octobre 2008 par la Commission Européenne à OSEO de financer le programme ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »). Transgene a enregistré 3,2 M€ en subventions au titre de ce programme en 2008 et pourrait recevoir jusqu'à 5,4 M€ de subventions supplémentaires sur le reste de la durée du programme.

Le crédit d'impôt recherche est en forte progression à 5,6 M€ en 2008, en raison de la réforme du crédit d'impôt recherche effective à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Transgene a sollicité en 2009 le versement accéléré des crédits d'impôt recherche des années 2005 à 2008, pour un montant total de 9,5 M€.

### *Charges des activités ordinaires*

Les frais de recherche et développement s'établissent à 32,3 M€ en 2008 contre 28,8 M€ en 2007. Cette évolution se caractérise par:

- la hausse de la masse salariale de 2,4 M€, en raison du renforcement des effectifs existants ;
- les frais d'études cliniques en baisse de 1,5 M€, en grande partie en raison des dépenses moins élevées au titre de la phase IIb de TG4010 ; et
- des coûts en hausse de 2,3 M€ pour : (1) le développement des procédés de fabrication dans la perspective d'une production adaptée à l'échelle commerciale et aux études cliniques à venir, (2) les études de toxicologie et (3) les dépôts de brevets.

Les frais administratifs s'établissent en baisse, à 5,2 M€ en 2008 contre 5,7 M€ en 2007, en raison principalement d'une diminution des impôts locaux (taxe professionnelle).

### *Autres produits et charges divers*

Les autres produits se sont élevés à 1,6 M€ en 2008, contre des charges diverses de 0,9 M€ en 2007. Ces dernières étaient essentiellement dues au provisionnement de l'indemnité de sortie des locaux loués par Transgene au centre de Strasbourg. Les autres produits de 2008 recouvrent principalement :



- un produit de 3 M€ au titre de l'effacement de l'avance à long terme consentie par l'AFM, ses conditions de remboursement étant contractuellement déchuës ;
- l'amortissement exceptionnel de certains aménagements réalisés dans les locaux de Strasbourg, soit une charge de 1,2 M€.

### **Résultat financier**

Il ressort à 4 M€ en 2008 contre 1,9 M€ en 2007, en raison d'un niveau plus élevé de la trésorerie placée.

### **Perte nette**

Elle s'établit à 18 M€ en 2008 contre 5,5 M€ en 2007. La perte par action ressort à 0,81 € contre 0,28 € en 2007.

### **Liquidité et ressources en capital**

Au 31 décembre 2008, Transgene disposait de 86,7 M€ de trésorerie, contre 111,3 M€ un an plus tôt. La trésorerie est placée dans des fonds communs de placement investis en bons du trésor à court terme émis par des Etats européens.

En 2008, la consommation de trésorerie s'est élevée à 24,6 M€ contre 5,5 M€, compte non tenu de l'augmentation de capital de 2007. L'augmentation de la consommation de trésorerie en 2008 par rapport à 2007 est due principalement au paiement de 23 M€ reçu de Roche en 2007 au titre de l'accord de licence du produit TG 4001 / R3484. Toutefois, cette différence a été partiellement compensée par l'augmentation des subventions perçues en 2008 (ADNA), par la facturation de prestations de service à Roche et par des produits financiers plus élevés. Transgene prévoit une consommation de trésorerie pour l'année 2009 de l'ordre de 20 M€, hors revenus de partenariat, grâce à l'accélération des remboursements de crédit d'impôt-recherche et au financement du programme ADNA par OSEO.

En 2008 et 2007, les investissements corporels et incorporels se sont élevés respectivement à 16,9 M€ et 2,6 M€. Les investissements de 2008 ont essentiellement porté sur la construction et l'équipement d'un nouveau bâtiment de 6800 m<sup>2</sup> regroupant bureaux et laboratoires, mis en service fin 2008. Le bâtiment est localisé dans la proche banlieue de Strasbourg, à Illkirch-Graffenstaden sur le même site que l'unité de production clinique en service depuis 1995 ; le déménagement de l'ensemble des activités de Strasbourg a eu lieu en décembre 2008. La construction du nouveau bâtiment a été financée par un crédit-bail immobilier de 15,5 M€ sur 15 ans.

En 2008, Transgene a perçu 0,8 M€ en avances remboursables au titre du programme ADNA qui bénéficie d'un financement public d'OSEO. La Société devrait recevoir jusqu'à 9 M€ d'avances remboursables supplémentaires sur le reste de la durée du programme. Le financement prévu du programme sur l'ensemble de sa durée se monte à 18,4 M€, dont 8,6 M€ en subventions et 9,8 M€ en avances conditionnées remboursables.

### **Exercices clos les 31 décembre 2007 et 2006**

#### Produits des activités ordinaires

Les sources de revenus actuelles de Transgene sont constituées par : (1) les prestations de fabrication de lots pré-cliniques ou cliniques réalisées par Transgene, (2) les remboursements de frais de recherche et développement par l'Association Française contre les Myopathies (AFM), (3) les revenus issus de l'accord de partenariat avec Roche, (4) les redevances liées aux technologies licenciées par Transgene, (5) les subventions publiques et (6) le crédit d'impôt recherche.

| (M€)                               | 2007 | 2006 | Tendance |
|------------------------------------|------|------|----------|
| Contrats de fabrication pour tiers | 1,4  | 1,4  | 0 %      |
| Contrat avec l'AFM                 | 0,7  | 1,7  | - 59 %   |
| Revenus du partenariat avec Roche  | 23,0 | -    | N/A      |
| Revenus de licences                | 0,7  | 0,6  | + 17 %   |
| Subventions                        | 0,5  | 0,3  | + 66 %   |
| Crédit d'impôt recherche           | 1,7  | 1,5  | + 13 %   |
| Total                              | 28,0 | 5,5  | x 5,1    |

Les produits d'exploitation se montent à € en 2007 contre 28 M en 2006, en raison de la comptabilisation des versements reçus de Roche pour 23 M€.

Le chiffre d'affaires des contrats de fabrication pour les tiers est globalement stable à 1,4 M€. Les produits constatés d'avance sur ces contrats se montent à 3 M€ au 31 décembre 2007, dont la totalité devrait être reconnue en chiffre d'affaires sur l'exercice 2008, à l'achèvement des prestations. Les encaissements liés à ces contrats ont déchu de 2,7 M€ en 2006 à 1,8 M€ en 2007. Les activités de prestations de fabrication pour tiers et les revenus correspondants sont amenés à être progressivement remplacés par la fabrication du vaccin TG 4001 / R3484 qui sera facturée à Roche.

Les refacturations à l'AFM sont en nette diminution (- 60 %) en parallèle de la diminution des travaux réalisés sur le programme préclinique de Myodys. La quatrième convention a été prorogée par avenant jusqu'au 1er juillet 2008.

En excluant les revenus du contrat de partenariat avec Roche (23 M€), les revenus de licences sont en légère augmentation à 0,7 M€ en 2007 contre 0,6 M€ en 2006.

Les subventions progressent de 0,3 M€ en 2006 à 0,5 M€ en 2007. Elles concernent essentiellement le programme sur l'hépatite C chronique.

Le crédit d'impôt recherche progresse de 13 % pour atteindre 1,7 M€ en 2007, en raison de l'augmentation des dépenses de recherche éligibles. Il sera remboursé à la Société en 2011, en l'absence d'imputation sur de l'impôt exigible. La réforme du crédit d'impôt recherche effective à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008 aura un impact favorable significatif sur le crédit d'impôt recherche 2008.

### **Dépenses d'exploitation**

L'année 2007 a connu une montée en puissance des dépenses d'exploitation de la Société, notamment par un renforcement marqué de ses ressources humaines, dans le cadre de son évolution amorcée avec la conclusion du partenariat sur les vaccins HPV et la progression de ses études cliniques.

### **Frais de recherche et développement**

Ces dépenses comprennent la recherche amont et pré-clinique sur les vecteurs et les gènes, les études cliniques, le développement pharmaceutique (procédés et contrôles), la fabrication de lots cliniques de produits de Transgene ou de tiers, ainsi que les fonctions de support à la recherche telles que la direction de la propriété industrielle et le management des projets.

Ils s'établissent à 28,8 M€ en 2007 contre 24,2 M€ en 2006. Cette hausse est principalement due à :

- la hausse de la masse salariale de 1,7 M€ ;
- la hausse des frais d'études cliniques pour 1,3 M€, la quasi-totalité étant imputable à l'étude clinique de phase IIb du produit TG 4010 ;
- les frais liés à l'activité de biofabrication pour 0,7 M€.
- l'acquisition et l'amortissement de diverses licences de technologies (+ 0,5 M€).
- la hausse des charges d'amortissement des options de souscription d'actions (+ 0,5 M€).

### **Frais administratifs**

Ils s'établissent à 5,7 M€ en 2007 contre 3,9 M€ en 2006, en raison principalement :

- d'une hausse de la masse salariale de 0,3 M€ ;
- des frais et taxes induits par le contrat de partenariat avec Roche (+ 0,7 M€) ;
- la hausse des charges d'amortissement des stock-options (+ 0,2 M€).

### **Autres produits et charges divers**

Les autres charges diverses se montent à 0,9 M€ en 2007 en raison du provisionnement du coût de sortie des locaux loués par Transgene au centre de Strasbourg. Transgene a décidé le regroupement d'ici fin 2008 de l'ensemble de ses équipes sur le site d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg, qui accueille déjà son unité de production. Le projet consiste en la construction d'un bâtiment mixte d'environ 6 800 m<sup>2</sup> de laboratoires et de bureaux, en crédit-bail immobilier et comprenant 25 % d'avances remboursables à très faible taux d'intérêt consenties par les collectivités locales, destiné à optimiser les opérations de recherche-développement dans des

locaux plus adaptés. Hors investissements d'équipement lors de la mise en service du bâtiment, le coût de l'immobilier pour la Société restera globalement comparable à la situation antérieure.

### **Résultat d'exploitation**

La perte d'exploitation se monte à 7,5 M€ en 2007 contre 22,5 M€ en 2006.

### **Résultat financier**

Il ressort à 1,9 M€ en 2007 contre 0,5 M€ en 2006, en raison de la reconstitution de la trésorerie sur le second semestre 2007 (accord de partenariat et augmentation de capital) :

- Les revenus issus des placements de trésorerie s'élèvent à 2 M€ en 2007 contre 0,6 M€ en 2006. Les liquidités de Transgene sont principalement investies dans des fonds communs de placement à faible volatilité, très liquides et offrant une grande qualité de signature. Ces placements, dont la valeur liquidative est connue de façon quotidienne ou hebdomadaire, sont évalués à leur juste valeur par le biais du compte de résultat. Les placements sont confiés à quatre gestionnaires d'actifs de premier plan.
- Le coût de l'endettement (crédit-bail) est non-significatif.
- Les pertes de change s'élèvent à 0,1 M€ en 2007 contre 43 k€ en 2006.

### **Impôt sur les sociétés**

Du fait de sa situation déficitaire, l'impôt courant du Groupe est nul. Le Groupe n'a pas reconnu de produit d'impôt différé relatif aux différentes sources d'impôts différés.

Au 31 décembre 2007, la principale source d'impôts différés de Transgene comprenait des reports déficitaires pour un montant de 244,2 M€. Selon la Loi de finances 2004, les reports déficitaires n'ont plus de date d'expiration et peuvent être reportés indéfiniment.

### **Perte nette**

Elle s'établit à 5,5 M€ en 2007 contre 22,0 M€ en 2006. La perte par action ressort à 0,28 € en 2007 contre 1,41 € en 2006, sous l'effet combiné d'une réduction de la perte et de la hausse du nombre moyen d'actions en circulation consécutive à l'augmentation de capital réalisée en juillet 2007.

## **10. TRESORERIE ET RESSOURCES EN CAPITAUX**

Au 31 décembre 2008, la trésorerie disponible et les actifs financiers disponibles à la vente totalisaient 86,7 M€. Les dettes financières à long terme, constituées uniquement d'engagements de crédit-bail immobilier, s'élevaient à 14,3 M€ contre 0,8 M€ au 31 décembre 2007.

En 2008, la consommation de trésorerie s'est montée à 24,6 M€ contre 5,5 M€ l'an passé.

La Société a obtenu d'OSEO une aide financière du programme ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »). Elle se décompose en 8,6 M€ de subventions et 9,8 M€ d'avances remboursables en cas de succès, et sera échelonnée sur la durée du programme.

### **Perspectives financières**

Transgene prévoit une consommation de trésorerie pour l'année 2009 de l'ordre de 20 M€ hors revenus de la conclusion d'un partenariat de développement du produit TG4010.

La trésorerie disponible de 86,7 M€ au 31 décembre 2008 devrait permettre à la Société de financer ses dépenses opérationnelles des trois prochaines années.

## **11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES**

La totalité des activités de la Société porte sur la recherche et le développement pharmaceutiques de composés innovants. Ces activités sont décrites de façon détaillée au paragraphe 6.

## **12. INFORMATION SUR LES TENDANCES**

La Société prévoit pour l'exercice 2009 une consommation nette de trésorerie de l'ordre de 20 M€, hors revenus de la conclusion d'un partenariat de développement du produit TG4010.

## **13. PREVISIONS**

Néant.

## **14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **14.1. Composition**

#### **14.1.1. Conseil d'administration**

Transgene est administrée par un Conseil d'administration composé actuellement de dix membres, dont quatre sont considérés comme indépendants. Le mandat des administrateurs est d'une durée de deux ans. Chaque administrateur doit détenir au moins une action de la Société.

Le tableau ci-après récapitule les mandats et fonctions des membres du conseil d'administration :

| <b>Prénom – Nom ou dénomination sociale<br/>Age</b>   | <b>Première nomination</b> | <b>Expiration du mandat <sup>[1]</sup></b> | <b>Fonction dans la Société</b>     | <b>Fonction principale hors de la société</b>  | <b>Expérience et expertise en matière de gestion</b>  | <b>Autres mandats exercés</b>  |
|---|----------------------------|--|-------------------------------------|--|---|--|
| <p><u>Michel Dubois</u><br/>65 ans</p> <p>Adresse professionnelle :<br/>17, rue Bourgelat<br/>69002 Lyon</p>  | 1994                       | 2010                                       | Président                           | Directeur général de Mérieux Alliance (de 2004 à 2008) ;<br>Président de TSGH <sup>[3]</sup> SAS | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diplômé de l'Institut d'Etudes Politiques de Paris et de la Faculté de Droit de Paris</li> <li>- Directeur Général de Mérieux Alliance</li> <li>- Président de TSGH SAS depuis juillet 2006</li> <li>- Secrétaire Général de l'Institut Mérieux de 1983 à 1994</li> <li>- fonctions dans l'audit chez Arthur Andersen et McKinsey</li> </ul> | Gérant de ANO Consultant et Participation SARL (depuis 1996)<br>Administrateur : Stallergènes SA <sup>[4]</sup> (depuis 1998) ;<br>Assoc. Hôpital Saint Luc Saint Joseph <sup>[6]</sup> (depuis 2001)  |
| <p><u>Philippe Archinard</u><br/>49 ans</p> <p>Adresse professionnelle :<br/>Boulevard Gonthier<br/>d'Andernach- CS80186 –<br/>Illkirch-Graffenstaden<br/>Cedex</p> | 2004                       | 2009                                       | Directeur général<br>Administrateur | Directeur du pôle d'immunothérapie de Mérieux Alliance   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diplômé du programme de management de la Harvard Business School</li> <li>- Directeur Général d'Innogenetics BV <sup>[5]</sup> de 2000 à 2003</li> </ul>   | Représentant permanent de TSGH <sup>[3]</sup> au conseil de bioMérieux S.A. <sup>[3][4]</sup> , représentant de Lyon Biopôle au conseil d'administration de l'association FINOVI, représentant de bioMérieux au conseil d'administration de l'association Infectiopôle Sud.<br>Administrateur d'ERYtech Pharma<br>Président de l'association Lyon Biopôle <sup>[6]</sup> |
| <p><u>Jean-Pierre Bizzari</u><br/>54 ans</p> <p>Adresse :<br/>235 Laurel Lane<br/>Haverford –PA- 19041<br/>USA</p> <p>Administrateur indépendant <sup>[2]</sup></p> | 2008                       | 2010                                       | Administrateur                      | Senior Vice President<br>Clinical Development<br>de Celgene <sup>[4]</sup>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docteur en médecine</li> <li>- 30 d'expertise clinique en oncologie (a occupé des fonctions de direction de développement clinique)</li> </ul>   | Membre du comité international scientifique de l'Institut National du Cancer.  |

| <b>Prénom – Nom ou dénomination sociale<br/>Age</b>   | <b>Première nomination</b> | <b>Expiration du mandat <sup>[1]</sup></b> | <b>Fonction dans la Société</b> | <b>Fonction principale hors de la société</b>  | <b>Expérience et expertise en matière de gestion</b>  | <b>Autres mandats exercés</b>   |
|---|----------------------------|--|---------------------------------|--|---|---|
| <u>Christian Bréchet</u><br>56 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>17, rue Bourgelat<br>69002 Lyon  | 2008                       | 2010                                       | Administrateur                  | Vice-Président en charge des Affaires médicales et scientifiques de Mérieux Alliance | - Directeur Général de l'INSERM de 2001 à 2007  | Administrateur de : bioMérieux S.A. <sup>[3]</sup> <sup>[4]</sup> , Biotheranostics et de la fondation RTRS Cancérologie de Toulouse  |
| <u>Arnaud Fayet</u><br>67 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>Wendel Investissement<br>89, rue Taitbout<br>75009 Paris<br><br>Administrateur indépendant <sup>[2]</sup><br>Membre du comité d'audit                       | 2000                       | 2010                                       | Administrateur                  | Administrateur de sociétés   | - Membre du Comité Exécutif de Wendel Investissements depuis 1995<br><br>- a été Directeur Général, Vice Président et administrateur de la Carnaud Metalbox<br><br>- diplômé de l'Ecole Centrale de Paris<br><br>- titulaire d'un MSA de l'Université de Stanford | Administrateur : Legrand SA <sup>[4]</sup> (2002-2008) Stallergènes <sup>[4]</sup> (1999-2008), Vaucrains Participations (1990-2010)  |
| <u>Benoît Habert</u><br>44 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>9, rond-point des Champs Elysées - 75008 Paris<br><br>Administrateur indépendant <sup>[2]</sup><br>Membre du comité d'audit et du comité des rémunérations | 2000                       | 2009                                       | Administrateur                  | Président Directeur Général de Dassault Développement                                | - titulaire d'un M.B.A. de l'INSEAD et d'un magistère de juriste d'affaires.<br><br>- Président Directeur Général Adjoint Stratégie et Développement de Groupe Industriel Marcel Dassault (GIMD)  | Mandats en cours : Gérant : Habert Dassault Finance ; Administrateur : GIMD, Socpresse SA <sup>[5]</sup> , Société du Figaro SA, KTO TV, Sport 24, LSF Network <sup>[5]</sup> , Dupuis <sup>[5]</sup> , TM4 <sup>[5]</sup> , Dargaud<br>A titre de représentant permanent de GIMD : bioMérieux S.A. <sup>[3]</sup> <sup>[4]</sup> ; Shanh. <sup>[3]</sup> , <sup>[5]</sup><br>Censeur : Relaxnews ; Membre du comité de suivi : .Cooltech applications. |

| <b>Prénom – Nom ou dénomination sociale<br/>Age</b>  | <b>Première nomination</b> | <b>Expiration du mandat <sup>[1]</sup></b> | <b>Fonction dans la Société</b> | <b>Fonction principale hors de la société</b>                               | <b>Expérience et expertise en matière de gestion</b>   | <b>Autres mandats exercés</b>   |
|--|----------------------------|--|---------------------------------|---|--|---|
| <u>George Hibon</u><br>71 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>33, rue Censier – Paris 5°   | 2008                       | 2010                                       | Administrateur                  | Président de Shantha Biotechnics (Inde)                                     | Plusieurs fonctions de direction générale exercées en Amérique du Nord : Merck USA, Pasteur Mérieux Connaught.                     | Mandats en cours : administrateur et président : ABL. <sup>[3], [5]</sup> , Bioalliance Pharma.<br><br>Mandats échus : administrateur de Cerep (fin en 2008)<br><br>Egalement administrateur de Care, organisation non gouvernementale  |
| <u>Pierre-Patrick Hurteloup</u><br>59 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>Laboratoires Pierre Fabre<br>45 place Abel-Gance<br>92654 Boulogne Cedex<br><br>Administrateur indépendant <sup>[2]</sup><br>Membre du comité des rémunérations. | 2005                       | 2009                                       | Administrateur                  | Directeur Laboratoires Pierre Fabre Oncologie                               | Président de diverses sociétés <sup>[3]</sup> du groupe Pierre Fabre depuis 2000   | Président et administrateur de Pierre Fabre Ltd et Concept Pharmaceuticals International Ltd <sup>[5]</sup><br>Pierre Fabre Médicament Benelux <sup>[5]</sup><br>Pierre Fabre Farmaka AE <sup>[5]</sup> – Grèce<br>Pierre Fabre Pharma Norden AB <sup>[5]</sup> – Suède<br>Tema Medical Pty Ltd <sup>[5]</sup> Afrique du Sud<br>Directeur et administrateur de Pierre Fabre Médicament Australia Pty <sup>[5]</sup> Ltd  |
| <u>Alain Mérieux</u><br>70 ans<br><br>Adresse professionnelle :<br>17, rue Bourgelat<br>69002 Lyon   | 1991                       | 2009                                       | Administrateur                  | Président de bioMérieux <sup>[3],[4]</sup><br>Président de Mérieux Alliance | Diplôme de Harvard Business School (1968)<br>PDG de bioMérieux depuis 1965<br>Directeur général d'entreprise depuis plus de 30 ans | Président de : bioMérieux Hellas <sup>[5]</sup> (Grèce), bioMérieux Italia SpA <sup>[5]</sup> (Italie), Président de Mérieux Alliance<br>Adm. et Président d'honneur de le Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux <sup>[6]</sup> - Institut de France ; administrateur des fondations : Pierre Fabre, Pierre Vérots, CENTAURE et de Synergie Lyon Cancer (Canceropôle).<br>Président de la Fondation Mérieux <sup>[6]</sup> , de l'Ecole Vétérinaire de Lyon.<br>Administrateur de la Cie Plastic Omnium SA <sup>[4]</sup> , de Silliker Group Corp <sup>[5]</sup> (Etats-Unis) ; de Shantha <sup>[3],[5]</sup> |

| Prénom – Nom ou dénomination sociale<br>Age  | Première nomination | Expiration du mandat <sup>[1]</sup> | Fonction dans la Société  | Fonction principale hors de la société               | Expérience et expertise en matière de gestion   | Autres mandats exercés   |
|--|---------------------|-------------------------------------|---|--|---|--|
| <u>TSGH</u> <sup>[3]</sup><br>17, rue Bourgelat 69002<br>Lyon<br><br>Représentée par<br>Dominique Takizawa<br>52 ans | 2002                | 2009                                | Administrateur<br><br>Représentante permanente de TSGH <sup>[3]</sup> | Secrétaire Générale de Mériex Alliance (depuis 2006) | - diplômée de l'Ecole des Hautes Eudes Commerciales et titulaire de diplômes d'expertise comptable<br>- secrétaire général de bioMériex <sup>[3],[4]</sup> (2004-2006),<br>- directeur financier et Contrôleur auprès de l'Institut Mériex, de Mérial et d'Aventis Cropsience | Administrateur<br><br>Administrateur : de Silliker Group Corporation <sup>[3],[5]</sup> (Etats-Unis) depuis 2001 ; de bioMériex Benelux <sup>[3],[5]</sup> ; de Shantha <sup>[3],[5]</sup> (Inde) ; TheraConseil <sup>[3]</sup> , Lyon Place Financière et Tertiaire (association) ; MACSF (mutuelle). |

<sup>[1]</sup> Les mandats des administrateurs expirent à la date de l'assemblée générale ordinaire se tenant l'année indiquée, et statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre précédant cette assemblée.

<sup>[2]</sup> Administrateur indépendant selon les critères suivants :

- non salarié ou mandataire social de la Société ;
- non mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur (la Société ne détient aucun mandat d'administrateur) ;
- non directement, ou liés directement ou indirectement à, un client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement, significatif de la Société ou de son Groupe (la Société et son unique filiale, Transgene, Inc.), ou pour lequel le Groupe représente une part significative de l'activité ;
- n'ont pas de lien familial proche d'un mandataire social ;
- aucun d'eux n'a été commissaire aux comptes de la Société.

<sup>[3]</sup> Société du Groupe Mériex Alliance.

<sup>[4]</sup> Société cotée française.

<sup>[5]</sup> Société étrangère.

<sup>[6]</sup> Association, fondation et autres.

Le nombre d'actions de la Société détenue par chacun des administrateurs est présenté au paragraphe 16.4 Gouvernement de société, dans le Rapport du Président prévu par l'article L.225-37 du Code de commerce (1.1 Composition du Conseil d'administration).



A la connaissance de la Société :

- aucune condamnation pour fraude n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration ;
- aucun des membres du Conseil d'administration n'a été associé au cours des cinq dernières années à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur général ;
- aucune condamnation n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration emportant une interdiction 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 ;
- aucune incrimination et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'administration de la Société par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

Il n'y a pas d'administrateur élu par les salariés au Conseil d'administration. Deux salariés, dont l'un représentant le collège des cadres, représentent le comité d'entreprise et participent aux réunions du Conseil d'administration.

#### 14.1.2. Comité de direction

Le tableau suivant précise les noms des membres du comité de direction de Transgene, leurs postes actuels au sein de la Société ainsi que leurs dates d'entrée en fonction.

| Nom                | Age | Postes actuels  |      |
|--------------------|-----|---|------|
| Philippe Archinard | 49  | Directeur Général   | 2004 |
| Laurence Bertaud   | 39  | Directrice des Ressources Humaines                                  | 2000 |
| Jean-Yves Bonnefoy | 49  | Directeur de la Recherche et du Développement                       | 2005 |
| Ghislaine Gilleron | 56  | Secrétaire Générale   | 2001 |
| Rémi Gloeckler     | 53  | Directeur des Opérations Pharmaceutiques                            | 2002 |
| Elisabeth Keppi    | 49  | Pharmacien Responsable – Directrice Assurance Qualité et Conformité | 2001 |
| Philippe Poncet    | 41  | Directeur Administratif et Financier                                | 2002 |
| François Valencony | 36  | Directeur du Corporate Development                                  | 2005 |

**Philippe Archinard** a été nommé Directeur Général de Transgene le 6 décembre 2004. Il était Directeur Général de la société Innogenetics depuis mars 2000. De 1985 à 2000, il a occupé différentes fonctions au sein de bioMérieux, dont la direction de bioMérieux, Inc. aux Etats-Unis. Il est ingénieur chimiste et titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université de Lyon et a complété sa formation par un programme de management de la Harvard Business School. Il est président du pôle de compétitivité lyonnais, Lyon Biopôle.

**Laurence Bertaud** a rejoint Transgene en 1995, au Département des Ressources Humaines qu'elle dirige depuis 2000. Auparavant, elle a travaillé au département des Ressources Humaines d'Alcatel. Mme Bertaud est titulaire d'un Mastère en Management des Affaires de l'Université Dauphine et d'un diplôme de 3<sup>e</sup> cycle en Ressources Humaines de la Sorbonne.

**Jean-Yves Bonnefoy** a rejoint Transgene en février 2005 en tant que Directeur de la Recherche. Nommé en mars 2006, Directeur de Recherche et Développement en charge de la Recherche, du Développement Clinique, des Affaires Réglementaires et de la Propriété Intellectuelle, il était précédemment Directeur du Canceropôle Lyon, Rhône-Alpes. De 1997 à 2002, il a dirigé le Centre d'immunologie du Groupe Pierre FABRE à Saint-Julien en Genevois, après avoir exercé la responsabilité du département d'immunologie de l'Institut de Recherche biomédicale du Groupe Glaxo Wellcome de Genève. Jean-Yves Bonnefoy est détenteur d'un doctorat en immunologie de l'Université Claude Bernard de Lyon et a suivi le Senior Management Programme de la London Business School.

**Ghislaine Gilleron**, Secrétaire Générale, travaille au sein de Transgene depuis 1985. Elle est devenue Directrice des Affaires Juridiques en 1993 et a été nommée Secrétaire Générale en 2005. Mme Gilleron a travaillé précédemment au sein du département d'information juridique à l'Electricité de Strasbourg. Elle est diplômée de l'Institut d'Etudes Politiques de Strasbourg.

**Rémi Gloeckler** est entré dans la Société en juin 1984 comme chercheur en biologie moléculaire. Il a successivement participé à plusieurs projets de recherche avant de prendre en 1992 la responsabilité de l'Assurance Qualité. A ce titre, il a participé à la conception du site de fabrication de matériel à usage clinique et à l'organisation du système qualité et du laboratoire de contrôle de la qualité. Il était Directeur de l'Assurance Qualité et des Opérations Industrielles depuis mars 2002, avant sa nomination en 2005 en tant que Directeur des Opérations Pharmaceutiques. Il est titulaire d'un doctorat en Sciences de la faculté de Nancy.

**Elisabeth Keppi** a rejoint la Société en 1988 comme scientifique et est Pharmacien Responsable depuis février 2001, après avoir été Pharmacien Responsable Intérimaire depuis 1999. Depuis 2007, Mme Keppi occupe également les fonctions de directeur Assurance Qualité et Conformité. Elle est titulaire du diplôme d'Etat de pharmacien.

**Philippe Poncet**, diplômé de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales de Paris, est Directeur Administratif et Financier depuis septembre 2002. Philippe Poncet a effectué l'essentiel de sa carrière au sein du Groupe Rhône Poulenc/Aventis. Depuis 1999, il était en charge de la coordination des activités de fusions - acquisitions à la direction du Corporate Finance d'Aventis CropScience.

**François Valencony** est Directeur Corporate Development depuis avril 2005. De 2002 à 2004, il a pris la responsabilité du Business Development au sein de la holding du groupe Mérieux, Mérieux Alliance, après avoir occupé différentes fonctions en Stratégie et Business Development chez Schneider Electric aux Etats-Unis et GF-X au Royaume Uni. Il est diplômé de l'école des Hautes Etudes Commerciales de Paris et a obtenu le diplôme CEMS (Master Européen de Management) à l'Université de Cologne en Allemagne.

#### **14.2. Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction**

Aucun administrateur n'a signalé l'existence d'un accord avec un principal actionnaire, client ou fournisseur de la Société en vertu duquel il a été sélectionné en tant que mandataire.

Il n'existe pas d'actifs appartenant directement ou indirectement aux dirigeants de la Société, exploités dans le cadre du Groupe TSGH (TSGH, Transgene S.A, Transgene, Inc. et ABL, Inc.).

En règle générale, à la connaissance de la Société, aucun administrateur n'est en situation de conflit d'intérêts potentiel entre ses devoirs envers elle et ses intérêts ou autres devoirs.

### **15. REMUNERATION ET AVANTAGES**

#### **15.1. Montant des rémunérations versées aux mandataires sociaux**

Les tableaux ci-dessous présentent l'information relative sur les rémunérations des mandataires sociaux, conformément à la recommandation de l'AMF du 22 décembre 2008 et à celle de l'AFE/MEDEF du 6 octobre 2008.

Il est précisé qu'en 2008, la Société n'a versé aucune rémunération, à son Président en fonction (M. Michel Dubois) et à TSGH et son représentant permanent (Mme Dominique Takizawa). M. Michel Dubois a perçu, au titre de ses fonctions dans cette société, de Mérieux Alliance, la société contrôlant TSGH qui à son tour contrôle la Société, une rémunération brute de 305 695 € (dont 3 000 € d'avantages en nature - véhicule) et une indemnité de départ en retraite de 159 692 €. De même, M. Philippe Archinard a perçu de Mérieux Alliance, également au titre de ses fonctions dans cette société, une rémunération brute de 641 189 € (dont 7 394 € d'avantages en nature - véhicule), refacturée en partie à la Société à travers un contrat de prestations de services rendues par Mérieux Alliance (Cf. Note 20). De même, M. Alain Mérieux a perçu de Mérieux Alliance une rémunération brute de 324 429 € (aucun avantage en nature).

**Tableau 1**

**Tableau de synthèse des rémunérations, options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social**

|  | Exercice N-1 (2007)<br>k€ | Exercice N (2008)<br>k€ |
|--|---------------------------|-------------------------|
| <b>Michel Dubois, Président</b>  |                           |                         |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice <i>(détaillées au tableau 2)</i>                                 | Néant                     | Néant                   |
| Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 4)</i>                | Néant                     | Néant                   |
| Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 6)</i> | Néant                     | Néant                   |
| <b>TOTAL</b>   | -                         | -                       |
| <b>Philippe Archinard, Directeur général</b>   |                           |                         |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice <i>(détaillées au tableau 2)</i>                                 | 62                        | 63,7                    |
| Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 4)</i>                | 198,6                     | 254,8                   |
| Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 6)</i> | Néant                     | Néant                   |
| <b>TOTAL</b>   | 260,6                     | 318,5                   |
| <b>Elisabeth Keppi, Pharmacien responsable, Directeur général délégué</b>                                  |                           |                         |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice <i>(détaillées au tableau 2)</i>                                 | 96                        | 101,9                   |
| Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 4)</i>                | Néant                     | 58,2                    |
| Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 6)</i> | Néant                     | Néant                   |
| <b>TOTAL</b>   | 96                        | 160,1                   |

Tableau 2

## Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

|  | Exercice N-1       |                       | Exercice N         |                       |
|--|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
|  | Montants dus<br>k€ | Montants versés<br>k€ | Montants dus<br>k€ | Montants versés<br>k€ |
| <b>Michel Dubois, Président</b>  |                    |                       |                    |                       |
| Rémunération fixe  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Rémunération variable  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Rémunération exceptionnelle  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Jetons de présence   | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Avantages en nature  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| <b>TOTAL</b>   | Néant              | Néant                 | Néant              | Néant                 |
| <b>Philippe Archinard, Directeur général</b>   |                    |                       |                    |                       |
| Rémunération fixe  | 62                 | 62                    | 63,4               | 63,4                  |
| Rémunération variable  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Rémunération exceptionnelle  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Jetons de présence   | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Avantages en nature  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| <b>TOTAL</b>   | 62                 | 62                    | 63,4               | 63,4                  |
| <b>Elisabeth Keppi, Pharmacien responsable,<br/>Directeur général délégué</b>  |                    |                       |                    |                       |
| Rémunération fixe  | 82                 | 82                    | 85                 | 85                    |
| Rémunération variable  | -                  | -                     | 1,8                | 1,8                   |
| Rémunération exceptionnelle : prime selon objectifs personnels de l'intéressée fixés annuellement et liés à sa fonction de directeur de l'Assurance Qualité - Conformité | 14                 | 14                    | 15                 | 15                    |
| Jetons de présence   | -                  | -                     | -                  | -                     |
| Avantages en nature  | -                  | -                     | -                  | -                     |
| <b>TOTAL</b>   | <b>96</b>          | <b>96</b>             | <b>101,9</b>       | <b>101,9</b>          |

Tableau 3

## Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

| Mandataires sociaux non dirigeants | Montants versés au cours de l'exercice N-1<br>K€ | Montants versés au cours de l'exercice N<br>K€ |
|------------------------------------|--|--|
| <b>Jean-Pierre Bizzari</b>         |  |  |
| Jetons de présence                 | Néant (nommé en 2008)                            | 5  |
| Autres rémunérations               | Néant (nommé en 2008)                            | Néant  |
| <b>Christian Bréchet</b>           |  |  |
| Jetons de présence                 | Néant (nommé en 2008)                            | Néant  |
| Autres rémunérations               | Néant (nommé en 2008)                            | Néant  |
| <b>Arnaud Fayet</b>                |  |  |
| Jetons de présence                 | 14   | 10,5   |
| Autres rémunérations               | Néant  | Néant  |
| <b>Benoît Habert</b>               |  |  |
| Jetons de présence                 | 15   | 15   |
| Autres rémunérations               | Néant  | Néant  |
| <b>Georges Hibon</b>               |  |  |
| Jetons de présence                 | Néant  | Néant  |
| Autres rémunérations               | Néant  | Néant  |

| Mandataires sociaux non dirigeants             | Montants versés au cours de l'exercice N-1 |  | Montants versés au cours de l'exercice N |  |
|--|--|--|--|--|
|  | K€   |  | K€                                       |  |
| <b>Pierre-Patrick Hurteloup</b>                |  |  |  |  |
| Jetons de présence                             | 10   |  | 11                                       |  |
| Autres rémunérations                           | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| <b>Michel Klein</b>                            |  |  |  |  |
| Jetons de présence                             | 8,5  |  | 0 (fin mandat en 2008)                   |  |
| Autres rémunérations                           | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| <b>Alain Mérieux</b>                           |  |  |  |  |
| Jetons de présence                             | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| Autres rémunérations                           | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| <b>TSGH/ Dominique Takizawa <sup>[1]</sup></b> |  |  |  |  |
| Jetons de présence                             | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| Autres rémunérations                           | Néant                                      |  | Néant                                    |  |
| <b>TOTAL</b>                                   | <b>47,5</b>                                |  | <b>41,5</b>                              |  |

<sup>[1]</sup> Ni TSGH, ni Madame Takizawa ne perçoivent de jetons de présence ou autre rémunération au titre du mandat dans la Société.

**Tableaux 4 et 5** : voir paragraphe 17.2 ci-après.

Tableau 6 : néant

Tableau 7 : néant

**Tableaux 8, 9 et 11** : voir paragraphe 17.2 ci-après

| Dirigeants mandataires sociaux   | Tableau 10         |     |                                   |     |   |     |  |     |
|--|--------------------|-----|-----------------------------------|-----|---|-----|--|-----|
|  | Contrat de travail |     | Régime de retraite supplémentaire |     | Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions |     | Indemnités relatives à une clause de non concurrence |     |
|  | OUI                | NON | OUI                               | NON | OUI   | NON | OUI  | NON |
| Michel Dubois,<br>Président<br>Dates de mandat :<br>1994 - 2010              |                    | X   |                                   | X   |   | X   |  | X   |
| Philippe Archinard,<br>Directeur général<br>Dates de mandat :<br>2004 - 2008 |                    | X   |                                   | X   |   | X   |  | X   |

A la connaissance de la Société :

- aucun administrateur ne bénéficie d'un engagement de la Société ou de l'une de ses filiales correspondant à des éléments de rémunération, indemnités ou avantages quelconques dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de ces fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- aucun administrateur n'a reçu de rémunération de la société TSGH qui contrôle directement Transgene au cours de l'exercice.

## **15.2. Montant total des provisions pour retraites**

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Philippe Archinard | 7 k€    |
| Elisabeth Keppi    | 48,5 k€ |

## **16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1. Dates et expiration des mandats.**

Cf. 14. Organes d'administration, de direction et de surveillance (tableau des administrateurs).

### **16.2. Contrats de service entre l'émetteur et les membres du conseil d'administration.**

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres du conseil d'administration à la Société ou à sa filiale et prévoyant l'octroi d'avantages au terme d'un tel contrat.

### **16.3. Comité d'audit et comité des nominations et rémunérations**

Le comité d'audit, composé de MM. Fayet (Président du comité) et Habert, administrateurs indépendants et de Mme Takizawa et dont le fonctionnement est décrit au paragraphe 16.4. Gouvernement de société, a notamment examiné les points suivants durant l'exercice 2008 :

- revue des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2007 ;
- revue des comptes consolidés du premier semestre 2008 ;
- revue du budget 2008, du réestimé 2008 et du pré-budget 2009;
- préparation de la clôture des comptes au 31 décembre 2008 ;
- plan d'amélioration du contrôle interne ;
- fixation des honoraires des commissaires aux comptes ;
- revue préalable des communiqués de presse financiers ;
- définition de la politique de placement de la trésorerie et suivi des performances.

Le comité des rémunérations, composé de MM. Habert (Président du comité) et Hurloup, administrateurs indépendants, et dont le fonctionnement est décrit au paragraphe 16.4. Gouvernement de société, a notamment examiné la rémunération des dirigeants et du comité de direction durant l'exercice 2008.

### **16.4. Gouvernement de société**

La Société se conforme en matière de gouvernement d'entreprise aux obligations légales édictées notamment dans le cadre de la loi dite NRE. La Société prend également en compte les recommandations formulées dans le rapport AFEP/MEDEF qui synthétise les principes de gouvernement d'entreprise en vigueur.

Le présent paragraphe reprend intégralement le rapport du Président prévu par l'article L.225-37 du Code de commerce, rendant compte des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

#### **Rapport du Président prévu par l'article L.225-37 du Code de commerce**

La Société se conforme en matière de gouvernement d'entreprise aux obligations légales édictées notamment dans le cadre de la loi dite NRE. La Société prend également en compte les recommandations formulées dans le rapport AFEP/MEDEF qui synthétise les principes de gouvernement d'entreprise en vigueur. Le rapport AFEP /MEDEF peut être consulté sur le site internet du Medef.

Le présent rapport est préparé par la Direction Générale et proposé au Comité d'audit, avant approbation par le Conseil d'administration du 10 mars 2009. Sauf indication contraire, le périmètre qu'il couvre comporte uniquement la société Transgene SA (ci-après « la Société »).

## **1. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration**

### **1.1. Composition du Conseil d'administration**

Transgene est administrée par un Conseil d'administration composé actuellement de dix membres. La durée des mandats d'administrateurs est de deux ans. Chaque administrateur doit détenir au moins une action de la Société.

Le tableau ci-après indique le nombre d'actions ou de titres donnant à terme droit à des actions (options de souscription) détenus par chaque administrateur personne physique :

| Administrateur           | Nombre d'actions détenues | Nombre d'options |
|--------------------------|---------------------------|------------------|
| Michel Dubois            | 100                       | 30 000           |
| Philippe Archinard       | 6 500                     | 195 000          |
| Jean-Pierre Bizzari      | 10                        | néant            |
| Christian Bréchet        | 1                         | néant            |
| Arnaud Fayet             | 1                         | néant            |
| Benoît Habert            | 30 001                    | néant            |
| Georges Hibon            | 1                         | néant            |
| Pierre-Patrick Hurteloup | 135                       | néant            |
| Alain Mérieux            | 100*                      | néant            |

\* hors 12 243 929 actions détenues par TSGH, filiale à 100% de Mérieux Alliance, elle-même détenue à 100% par Compagnie Mérieux Alliance, contrôlée par la famille de M. Mérieux.

En sa composition actuelle, le Conseil d'administration compte quatre administrateurs indépendants. Les critères de définition de l'indépendance sont conformes aux recommandations reprises dans le rapport AFEP/MEDEF, qui reprenait les critères énoncés dans les rapports Viennot et Bouton. Le conseil n'a pas retenu, dans son mode de fonctionnement, la préconisation du rapport AFEP/MEDEF de réunir périodiquement les administrateurs extérieurs à l'entreprise (ni dirigeants mandataires sociaux, ni salariés) hors la présence des administrateurs internes, considérant que les réunions du Conseil d'administration doivent être le lieu ouvert de tous les débats concernant le fonctionnement du conseil.

La liste complète des administrateurs, des dates et expirations de leurs mandats, se trouvent au paragraphe 14.1 du document de référence de la Société.

Il n'y a pas d'administrateur élu par les salariés au Conseil d'administration. Deux salariés, dont l'un représentant le collège des cadres, représentent le comité d'entreprise et assistent aux réunions du Conseil d'administration.

Outre les Commissaires aux comptes qui participent à la plupart des réunions du Conseil, sont également présents à toutes les réunions : le Directeur Général, le Directeur Financier et le Secrétaire Général qui assure le secrétariat du Conseil. En outre, le Conseil entend régulièrement les directeurs des affaires médicales et réglementaires, de la recherche, des opérations pharmaceutiques et du développement corporate sur l'évolution et les faits marquants de leur activité, ainsi que certains responsables de projets sur l'avancement de leurs travaux.

## 1.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration s'est réuni quatre fois en 2008, avec une moyenne de présence des administrateurs de 88%. A chacune de ses réunions, le Conseil est informé de manière détaillée sur la marche de la Société, en termes d'évolution de son activité, de déroulement de ses programmes cliniques et de sa situation financière. Outre l'exercice de ses attributions légales en matière d'arrêté des comptes annuels et semestriels et de préparation et de convocation des assemblées générales d'actionnaires, le Conseil a délibéré sur les questions stratégiques de la Société. Le Conseil n'a pas procédé formellement à une évaluation de son fonctionnement. Le Conseil entend régulièrement les comités d'audit et des rémunérations et délibère sur les recommandations que ceux-ci formulent. Depuis 2004, les fonctions de présidence du Conseil et de direction générale de la Société sont séparées.

Le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur (disponible sur le site internet de la Société : [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr)). Un memorandum, remis aux administrateurs et cadres dirigeants de la Société, rappelle leurs obligations au regard de la réglementation française quant à leurs interventions éventuelles sur ses titres. A titre d'exemple, les personnes concernées ne peuvent réaliser de transactions sur les titres de la Société qu'à partir du surlendemain de la diffusion d'un communiqué portant sur les comptes de la Société ou toute autre information importante.

## 1.3. Comités

Le Conseil d'administration est assisté de deux comités :

Le comité d'audit est composé de trois administrateurs dont deux indépendants. Le directeur financier est appelé à chaque réunion à présenter l'information financière de la Société et à répondre aux questions du comité. Le comité

est chargé de conseiller le Conseil d'administration sur les questions financières et comptables, notamment pour ce qui concerne les états financiers, leur audit et leur conformité aux normes comptables, le choix, les modalités de renouvellement et les honoraires des commissaires aux comptes, et le contrôle interne. Il valide le plan d'action annuel de contrôle interne et en assure son suivi. En outre, le comité d'audit supervise la politique de placement de la trésorerie. Le comité d'audit s'est réuni cinq fois au cours de l'exercice (trois réunions physiques et deux réunions téléphoniques) avec au moins deux membres présents à chacune des séances. Le fonctionnement du comité d'audit est régi par une charte régulièrement revue et adaptée aux évolutions des bonnes pratiques de gouvernement d'entreprise. Le comité a régulièrement rendu compte de ses travaux et recommandations au Conseil d'administration.

Le comité des rémunérations et nominations est composé de deux administrateurs indépendants. Il est chargé de proposer au Conseil d'administration les salaires et primes, y compris les attributions d'options de souscription, des cadres dirigeants et des personnes clés de la Société. Il revoit également la politique globale de rémunération mise en œuvre dans la Société au regard de la mise en place de plans d'options de souscription d'actions et de plans d'attributions gratuites d'actions. Il a ainsi soumis au Conseil la proposition de réserver les attributions gratuites d'actions à l'ensemble du personnel hors comité de direction et de définir une politique d'attribution d'options de souscription visant une population très élargie du personnel de la Société. Il se réunit et délibère éventuellement en conférence téléphonique en tant que de besoin et s'est ainsi réuni deux fois en 2008, en présence de tous ses membres (présence physique ou téléphonique).

#### **1.4. Restrictions aux pouvoirs du directeur général**

Le Conseil d'administration a opté pour la séparation des fonctions de président et de directeur général et il n'a été mis aucune restriction aux pouvoirs qu'attribue la loi à ce dernier.

#### **1.5. Participation des actionnaires à l'assemblée générale**

La Société n'a pas prévu de modalités particulières de participation aux assemblées générales, les statuts se référant aux dispositions légales du code de commerce en la matière.

#### **1.6. Informations relatives à la structure du capital et aux éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique**

Ces informations sont présentées et développées dans le rapport de gestion du conseil et au chapitre 21 du document de référence de la Société.

#### **1.7. Rémunérations des mandataires sociaux**

Dans le présent rapport, il est fait distinction entre la rémunération des administrateurs non dirigeants sociaux et les dirigeants sociaux (Président, Directeur Général et Directeur Général délégué).

Administrateurs non dirigeants sociaux : seuls les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence. Ceux-ci sont versés, après chaque réunion, aux seuls administrateurs indépendants ayant participé à la réunion. Les administrateurs indépendants membres des comités d'audit et des rémunérations perçoivent des jetons de présence additionnels au titre des réunions de comité auxquelles ils ont participé. Aucune autre forme de rémunération, y compris différée tels qu'attributions d'actions, bons de souscription ou options d'achat ou de souscription d'actions, n'est versée par la Société à ces administrateurs.

Les montants bruts de jetons de présence versés au cours des deux exercices écoulés aux administrateurs en exercice au 31 décembre 2008 figurent au paragraphe 15.1 du document de référence de la Société.

Dirigeants sociaux : ni le Président, ni le Directeur Général n'ont de contrat de travail avec la Société. En 2008, le Président n'a pas perçu de jetons de présence ou d'autre rémunération de la Société ; il était rémunéré jusqu'au 31 décembre 2008, date de son départ en retraite, par la société Mérieux Alliance, qui contrôle la Société, via la holding TSGH au titre des fonctions de Directeur Général qu'il exerçait au sein de cette société. A compter de l'exercice 2009, il percevra des jetons de présence fixés par le Conseil d'administration lors de la réunion du 16 décembre 2008, sur proposition du comité des rémunérations, à 10 000 euros brut par réunion du conseil. Le Directeur Général perçoit une rémunération de la Société au titre de ses fonctions, dont l'évolution est déterminée sur la base de l'évolution du coût de la vie. Il perçoit par ailleurs une rémunération de la Société Mérieux Alliance au titre de ses fonctions de Directeur du Pôle d'Immunothérapie au sein de cette société. Une partie des coûts salariaux de ces deux dirigeants est refacturée à la Société au titre d'une convention réglementée entre Mérieux Alliance et ses différentes filiales, dite de 'management fees'.



Un Directeur Général délégué, nommé ainsi en sa qualité de Pharmacien responsable en application des dispositions du Code de la santé publique, est par ailleurs titulaire d'un contrat de travail en tant que Directeur de l'Assurance Qualité et Compliance et perçoit à ce titre un salaire dont l'évolution suit les règles fixées pour l'ensemble des membres du comité de direction (Codir) : cette évolution est entièrement individualisée et fonction de la performance individuelle au regard des objectifs annuels fixés à chaque directeur. Les salaires et primes des membres du Codir sont déterminés sur proposition du directeur général et après accord du comité des rémunérations, qui avalise également les propositions de rémunération différée sous forme d'attribution d'options de souscription.

Dans sa réunion du 16 décembre 2008, le Conseil a examiné la portée des recommandations émises par AFEP/MEDEF en octobre 2008 sur la rémunération des mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé. Le Conseil considère que ces recommandations s'inscrivent dans la démarche de gouvernement de la société et qu'elle s'y référera pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37 du code de commerce à compter du prochain exercice. Cette position a été communiquée à l'AMF, conformément à la lettre du 31 octobre 2008 reçue du régulateur.

## **2. Procédures de contrôle interne**

La Société a mis en place un ensemble de procédures de fonctionnement, notamment en ce qui concerne l'engagement de moyens financiers et humains, contribuant ainsi à créer un environnement de contrôle. Au fur et à mesure de son évolution, la Société fait évoluer ses objectifs et méthodes de contrôle, en particulier en vue de la maîtrise de sa principale ressource financière, sa trésorerie, et de sa conformité aux exigences réglementaires en tant que société biopharmaceutique.

Ce chapitre du présent rapport après avoir rappelé les objectifs du contrôle interne dans toute organisation, liste les réponses spécifiques apportées par la Société.

### **2.1. Objectif et définition du contrôle interne**

Le contrôle interne est un dispositif de la Société, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par la direction générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- la fiabilité des informations financières.

D'une façon générale, le contrôle interne de la Société contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources. En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société, le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités. Toutefois, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

Transgene adopte le cadre de référence de contrôle interne fourni par l'AMF pour les valeurs moyennes et petites.

### **2.2. Environnement de contrôle**

#### **2.2.1. Les acteurs et contributeurs du contrôle interne à Transgene**

##### *Conseil d'administration et ses comités*

La première partie du rapport décrit les conditions dans lesquelles le Conseil d'administration concourt à l'optimisation des opérations de la Société. Le comité d'audit fait partie du processus de contrôle interne, notamment pour la validation du plan d'action de contrôle interne et pour la communication financière de la Société. A ce titre, il prend connaissance, avant chaque publication semestrielle et annuelle, des comptes du Groupe et des commentaires les accompagnant.

##### *Comité de direction (Codir)*

Le Codir, animé par le Directeur Général, réunit les huit membres de la direction. Il fait le point sur la marche de la Société, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés et

débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par ses membres.

#### *L'organisation « projets »*

L'organisation de Transgene s'articule autour de directions fonctionnelles dont la coordination est assurée par une forte dimension « projet ». Les axes de recherche appliquée, produits en développement et contrats de sous-traitance sont gérés par projet, doté d'un chef de projet et d'un reporting. Le chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet. Il établit un plan de développement, un calendrier et émet un reporting mensuel des jalons atteints et des alertes. Chaque projet fait l'objet d'une allocation des ressources et d'un suivi du temps passé à travers les relevés de temps informatisés remplis par tous les chercheurs et techniciens de la Société. Au sein de la direction du Project Management, la fonction « Planification Stratégique et Contrôle des Projets » est chargée d'apporter un support organisationnel aux chefs de projets.

Le Comité de management des projets (Comap), est le garant d'une bonne gestion du portefeuille clinique et pré-clinique et du suivi de l'avancement des projets dans le respect du budget et des plannings. Ce comité est présidé par le directeur général et constitué des directeurs représentant chaque métier concerné (Recherche, Opérations pharmaceutiques, Médical, Réglementaire, Pharmacien responsable, Corporate Development, Finance). Il se réunit mensuellement pour une revue complète du portefeuille ou de projets en particulier.

#### *Direction Financière*

La Direction Financière a pour mission d'apporter un support aux directions opérationnelles dans leur fonctionnement administratif et budgétaire, de fournir à la Direction Générale les analyses de gestion permettant un pilotage financier efficace et d'assurer la conformité aux réglementations comptables et financières, notamment dans le contexte d'une société cotée. Un responsable du contrôle interne est chargé du suivi de l'environnement de contrôle interne et de la coordination du plan d'action annuel d'amélioration du contrôle interne validé par le comité d'audit.

#### *Secrétariat Général*

Le Secrétaire Général veille à la sécurité juridique des activités de la Société, s'assure du respect des lois et règlements en vigueur et supervise également l'équipe en charge de la sécurité, de la santé et de l'environnement.

#### *L'environnement de contrôle de l'industrie pharmaceutique*

La recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, les locaux et leur équipement, la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques, sont soumis à une réglementation très complète élaborée par de nombreuses autorités gouvernementales en France, en Europe, aux Etats-Unis, ou dans d'autres pays. L'Agence des Médicaments Européenne (EMA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), la *Food and Drug Administration (FDA)* aux Etats-Unis et d'autres imposent le respect de conditions rigoureuses pour la fabrication, le développement et la commercialisation des produits comme ceux que Transgene développe. Les établissements pharmaceutiques font l'objet d'inspections régulières conduites par ces organismes, permettant d'identifier des écarts et les corrections appropriées.

A cet environnement de contrôle rigoureux doit répondre une organisation de contrôle interne à même de s'assurer du respect des normes. A cet effet, la Société s'est dotée :

- d'une direction de l'Assurance Qualité et Conformité, forte en 2008 de 12 personnes, dont l'objectif est de satisfaire aux exigences réglementaires de qualité et sécurité de produits pharmaceutiques à usage humain. Elle a développé un système documentaire étendu, regroupant des procédures, instructions et bordereaux et en assure la gestion rigoureuse (émission, modification, suppression). Elle effectue des audits réguliers du système afin de vérifier qu'il est conforme au guide d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication et suit régulièrement l'évolution de la réglementation applicable. La Direction de l'Assurance Qualité et Compliance diligente également des audits d'études cliniques. En 2008, 25 audits ont été réalisés par cette Direction.
- de responsables, au sein de la Direction des Affaires Médicales, de la pharmacovigilance et de la qualité des opérations cliniques qui conduisent des audits de la documentation et de l'application des procédures dans le domaine des études cliniques. Transgene se conforme aux prescriptions décrites par les Bonnes Pratiques Cliniques de l'*International Conference on Harmonisation* ou aux réglementations nationales, si ces dernières sont plus strictes.

- d'une responsable Toxicologie et Assurance-Qualité Recherche et Développement rattachée à la Direction de la Recherche intégrant la démarche 'Qualité' en amont du développement d'un produit.
- d'une dimension Assurance Qualité au sein des services Achats et Logistique avec l'initiation d'un processus d'évaluation et de certification des fournisseurs stratégiques.

### 2.2.2 Procédures de contrôle interne mises en place

Des procédures sont établies et diffusées dans la Société pour assurer que les principaux risques sont gérés en interne conformément aux politiques et aux objectifs fixés par la direction.

#### *Détermination des risques et processus prioritaires*

- Procédure de gestion des risques

La Société identifie les principaux facteurs de risques susceptibles d'affecter significativement son activité et ses perspectives et décrit ceux-ci au chapitre 4 de son document de référence. Elle réalise ainsi une revue annuelle dont elle a décidé de formaliser le processus en recensant les risques et les procédures à mettre en place pour leur gestion et en présentant le résultat de cette revue annuellement au Comité d'audit.

Transgene considère certains risques opérationnels et financiers comme significatifs, soit par leur probabilité d'occurrence, soit par leur impact sur la Société. Ils font l'objet des procédures suivantes :

- Protection de l'intégrité des données scientifiques, médicales et informatiques stratégiques

La sauvegarde des données stratégiques de la Société est assurée principalement par des procédures d'archivages, de duplication et de stockage séparés, utilisant l'existence de deux bâtiments distincts permettant de limiter le risque de perte totale.

- Protection du matériel biologique stratégique

Les lots de produits finis, intermédiaires et les banques de semences virales ou de cellules sont stockés dans des congélateurs sécurisés sous alarme reportée à un poste de surveillance assurée 24 heures sur 24.

Concernant les matériels biologiques initiaux critiques, une consigne existe, visant à recueillir régulièrement des échantillons de ces constructions et à les stocker dans des locaux différents. Une base de données de ces échantillons est maintenue par la direction de l'Assurance Qualité et Compliance. Un groupe électrogène permet de secourir certains équipements de sauvegarde en cas de coupure d'électricité. La Société ayant emménagé en décembre 2008 sur son nouveau site d'Illkirch, les procédures de sauvegarde seront adaptées en conséquence et renforcées à cette occasion.

- Préservation de la trésorerie

La trésorerie constitue le principal actif financier de la Société. Les contrôles mis en place visent à s'assurer de la bonne utilisation et de la sécurité des fonds placés, notamment :

- établissement d'un budget détaillé par section et contrôle budgétaire trimestriel ;
- autorisation préalable de tout engagement à des niveaux hiérarchiques en fonction du niveau et de la nature de la dépense ;
- double signature nécessaire pour tout décaissement (sauf en cas de signature du Président) ;
- établissement d'une situation de trésorerie mensuelle et réception par le chef comptable et le directeur financier d'un rapport mensuel des banques dépositaires de la trésorerie excédentaire ;
- définition de la politique de placement par le Comité d'audit.

- Fiabilité des informations financières et comptables

Pour assurer la qualité et la fiabilité des informations financières et comptable qu'elle produit, la Société s'appuie d'une part sur un cadre de référence de principes et normes comptables et d'autre part sur un système de reporting de gestion analysant les données comptables suivant les axes suivants : centres de coût, natures de charges et de revenus, projet.

Afin d'externaliser une partie de la charge financière des risques opérationnels, la Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

- Gestion des relations avec les partenaires stratégiques

La Société est amenée à conclure des partenariats de licence et développement pour les dernières étapes de mise au point de ses produits et leur commercialisation. Afin de maintenir le meilleur niveau de collaboration avec les partenaires et d'assurer ainsi un développement optimal du produit, un chef de projet dédié s'assure du bon déroulement du programme, sous la supervision d'un comité de suivi qui se réunit mensuellement.

#### *Démarche d'évolution concernant l'évaluation du contrôle interne*

La Société a engagé depuis plusieurs années une démarche de formalisation et d'évaluation à terme de son contrôle interne.

Depuis 2005, la Société a élaboré un plan d'amélioration du contrôle interne rédigé par le responsable du contrôle interne et validé par le comité d'audit. L'avancement de ce plan est présenté au comité d'audit chaque année.

La Société s'est assurée en 2008 de la conformité de sa démarche de contrôle interne avec le cadre de référence de l'AMF.

En 2008, des améliorations particulières ont été apportées dans le domaine des systèmes d'information :

- Plan de retour à l'activité (PRA) : la rédaction d'un plan de retour à l'activité a été finalisé en 2008 et sera actualisé régulièrement.
- Externalisation de l'hébergement des serveurs chez un prestataire délocalisé afin de garantir une protection physique optimale dans des locaux adaptés aux spécificités informatiques (surveillance, maintenance, protection incendie).
- Révision des procédures de sauvegarde des données informatisées en raison de l'hébergement délocalisé des serveurs. Les sauvegardes sont désormais doublées et leurs supports sont physiquement conservés sur deux sites différents.

Un nouveau plan d'amélioration du contrôle interne a été proposé au Comité d'audit pour l'année 2009 afin de continuer cette démarche d'amélioration continue, en s'appuyant sur le cadre de référence préconisé par l'AMF pour les Valeurs Moyennes et Petites.

### **2.3. Contrôle interne relatif à l'élaboration de l'information comptable et financière**

Le Groupe établit des comptes consolidés annuels aux normes IAS/IFRS, ainsi que des comptes individuels de Transgene S.A. Le Groupe prépare des comptes consolidés semestriels en normes IAS/IFRS qui font l'objet d'un examen limité par les auditeurs. Depuis 2004, le Groupe a décidé de restreindre sa communication financière trimestrielle aux position et consommation de trésorerie. Le processus de consolidation ne présente pas de complexité particulière, dans la mesure où le périmètre de consolidation comprend Transgene S.A. et son unique filiale à 100 %, Transgene, Inc., dont l'activité est la représentation de Transgene S.A. auprès des autorités de santé américaine par un unique salarié.

Les documents de référence déposés annuellement auprès de l'Autorité des Marchés Financiers sont élaborés conjointement par le Directeur Financier et la Secrétaire Générale. Ils font l'objet d'une revue par les conseils juridiques et les auditeurs du Groupe.

La clôture des comptes est effectuée grâce au système d'information financier opérationnel (ERP). Cet ERP assure la gestion des achats et approvisionnements, des magasins, de la comptabilité générale et analytique, ainsi que le reporting budgétaire. Il permet une séparation des tâches grâce à des profils utilisateurs individuels, ainsi que l'unicité des informations. Des procédures de validation hiérarchique informatisée (workflows) sont opérationnelles pour les demandes d'achat, les sorties de magasins et les commandes. Une application informatique dédiée permet la gestion des ordres de mission et notes de frais à travers des workflows.

L'ERP permet l'intégration et la traçabilité des écritures de retraitement en normes IAS/IFRS, ce qui limite le risque d'erreur.

Une liste des tâches et contrôles à effectuer à chaque clôture par les services comptables permet de s'assurer du bon déroulement des opérations de clôture.

Un reporting trimestriel est préparé par le Contrôle de gestion et le Directeur Financier et remis au Comité de Direction. Il se compose de différents états de suivi financier et opérationnel de l'activité de la Société, et présente une analyse entre les données comptables et prévisionnelles. La mise en place d'un outil de « business intelligence » facilite le reporting trimestriel, réalisé selon le format des normes IAS/IFRS, et assure une unicité des informations comptables et de gestion.

Le processus budgétaire est élaboré et coordonné durant le 4<sup>ème</sup> trimestre par le Contrôle de gestion et le Directeur Financier, en étroite collaboration avec les chefs de projets et les responsables opérationnels. Le budget est présenté pour validation par le Comité de direction, qui le soumet ensuite au Conseil d'administration, après revue par le Comité d'audit. Le budget est ajusté semestriellement et un réestimé est présenté au Conseil d'administration durant le 3<sup>ème</sup> trimestre.

Un plan à 3 ans (compte de résultat et consommation de trésorerie) est également élaboré par le Contrôle de gestion et le Directeur Financier et remis régulièrement à jour. Il est validé par le Comité de Direction et soumis au Conseil d'administration.

### **Rapport des Commissaires aux comptes prévu par l'article L.225-235 dernier alinéa du Code de commerce**

Le présent paragraphe reprend l'intégralité du rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président.

**COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT**  
43, rue de la Bourse  
69002 Lyon  
S.A.R.L.

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Lyon

**ERNST & YOUNG et Autres**  
41, rue Ybry  
92576 Neuilly-sur-Seine Cedex  
S.A.S. au capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Versailles

Transgene  
Exercice clos le 31 décembre 2008

### **Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Transgene**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Transgene et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

### **Informations concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

### **Autres informations**

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Lyon et Neuilly-sur-Seine, le 27 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

ERNST & YOUNG et Autres

Bernard Chabanel

Daniel Noël

## **17. SALARIES**

### **17.1. Effectifs et politique sociale**

L'activité de la Société en recherche et développement de produits biopharmaceutiques, de même que son positionnement stratégique comme société indépendante ayant à terme la capacité de commercialiser certains de ses produits, nécessitent un large éventail de compétences de très haut niveau en recherche, en développement pharmaceutique et dans les affaires médicales et réglementaires.

#### *Effectifs*

Les effectifs de la Société et de sa filiale Transgene Inc. s'élevaient à 241 personnes au 31 décembre 2008, dont 217 personnes affectées directement aux activités de R&D. Transgene, Inc. employait, à fin 2008, une personne à plein temps ; l'activité de cette filiale est d'être un bureau de représentation locale de la Société pour les besoins de ses activités de recherche clinique aux Etats-Unis.

#### *Durée du travail*

L'accord d'entreprise en vigueur dans la Société prévoit pour les non cadres une réduction de la durée hebdomadaire du travail et l'octroi de jours de réduction du temps de travail et, pour les cadres, des forfaits annuels en jours. En 2003, un accord d'entreprise portant sur l'instauration d'horaires variables pour les non cadres a complété ce dispositif.

#### *Rémunération*

La masse salariale pour 2008 s'est élevée à 14,9 M€, dont 4,7 M€ de charges sociales. En 2007, ces montants étaient de 12,7 M€ et 4 M€ et en 2006, de 10,9 M€ et 3,6 M€.

## Egalité professionnelle

Le tableau ci-après résume la répartition des effectifs de la Société au 31 décembre 2008 :

| <b>Statut</b>    | <b>Hommes</b> | <b>Femmes</b> | <b>Total</b> |
|------------------|---------------|---------------|--------------|
| Cadres           | 56            | 78            | <b>134</b>   |
| Non cadres       | 23            | 84            | <b>107</b>   |
| <b>Total</b>     | <b>79</b>     | <b>162</b>    | <b>241</b>   |
| Dont CDD         | 9             | 26            | <b>35</b>    |
| <b>Embauches</b> |               |               |              |
| Cadres           | 8             | 13            | <b>21</b>    |
| Non cadres       | 6             | 9             | <b>15</b>    |
| <b>Total</b>     | <b>14</b>     | <b>22</b>     | <b>36</b>    |
| <b>Départs</b>   |               |               |              |
| Cadres           | 3             | 2             | <b>5</b>     |
| Non cadres       | 2             | 2             | <b>4</b>     |
| <b>Total</b>     | <b>5</b>      | <b>4</b>      | <b>9</b>     |

4 533 heures ont été consacrées à la formation professionnelle en 2008, dont 3 070 heures pour les cadres (dont 1 854 pour les femmes et 1 216 pour les hommes) et 1 463 heures pour les non cadres (328 pour les hommes et 1 135 pour les femmes).

La répartition des salaires annuels moyens hommes/femmes (en €) a été la suivante pour 2008 :

|               | <b>Employés</b> | <b>Techniciens</b> | <b>Cadres techniques<br/>Scientifiques<br/>administratifs</b> | <b>Cadres<br/>Scientifiques<br/>Administratifs<br/>Resp. de labo. &amp;<br/>resp. de service</b> | <b>Cadres de dir.<br/>&amp;<br/>Chefs de départ.</b> |
|---------------|-----------------|--------------------|---|--|--|
| <b>Hommes</b> | 25 641          | 26 566             | 35 981  | 53 560   | 92 526   |
| <b>Femmes</b> | 25 744          | 26 677             | 36 111  | 52 078   | 84 322   |

### *Relations sociales:*

Un accord a été signé en décembre 2003, venant compléter l'accord d'entreprise, adossé à la convention collective de l'industrie pharmaceutique, portant sur le traitement des dépassements d'horaires et des heures exceptionnelles effectuées la nuit, le week-end et les jours fériés légaux des salariés non cadres.

Conformément à l'accord pré-électoral, la représentation du personnel est assurée par une délégation unique élue, les délégués du personnel siégeant au comité d'entreprise.

Les œuvres sociales sont gérées par le comité d'entreprise, la contribution versée par la Société au comité à ce titre s'étant élevée en 2008 à 111 k€, sur un montant total de contribution de 131 k€ (le solde correspondant à la contribution au fonctionnement du comité).

### *Conditions d'hygiène et de sécurité :*

Le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail dans la Société comporte une représentation du personnel volontairement élargie au-delà du nombre prévu par le code du travail, afin de permettre la prise en compte des aspects de sécurité, d'hygiène et de conditions de travail spécifiques à chaque type de métier. Le CHSCT se réunit chaque trimestre en session ordinaire, procède à des visites périodiques des locaux et des installations et peut être amené à se réunir de manière exceptionnelle à la suite d'un accident ou d'un incident grave. Il n'y a pas eu de réunion de ce type en 2008, ni de mise en œuvre de la procédure de danger grave et imminent.

La Société a créé en 2008 un service Santé, Sécurité et Environnement, composé d'un cadre à plein temps Responsable du service et Conseiller Sécurité Transport des Matières Dangereuses ; d'un cadre à temps partiel responsable de la sécurité biologique et, jusqu'en fin 2008, de la radioprotection (la Société a en effet décidé de ne plus employer de radioéléments dans ses nouveaux locaux).

Le tableau ci-après donne quelques indicateurs sur la sécurité et les conditions de travail dans l'entreprise :

| <b>NOMBRE D'ACCIDENTS (y compris soins à l'infirmierie)</b>       |              |
|---|--------------|
| Total des accidents de l'entreprise                               | <b>37</b>    |
| --dont accidents ayant fait l'objet d'une déclaration à la Caisse | <b>20</b>    |
| Total des accidents ayant entraîné un arrêt de travail            | <b>4</b>     |
| --dont accidents de trajet (domicile - lieu de travail)           | <b>7</b>     |
| -- accidents de déplacement (en mission hors du lieu de travail)  | <b>0</b>     |
| -- accidents sur le lieu de travail                               | <b>13</b>    |
| Taux de fréquence <sup>(1)</sup>                                  | <b>9,94</b>  |
| Taux de gravité <sup>(2)</sup>                                    | <b>0,040</b> |

- (1) Nombre d'accidents du travail avec arrêt multiplié par 1.000.000, divisé par nombre d'heures travaillées. Le taux national global de fréquence était de 26,3 en 2005 (statistiques de l'INRS)
- (2) Nombre de journées perdues par incapacité temporaire multiplié par 1.000, divisé par le nombre d'heures travaillées. Le taux national global de gravité était de 1,25 en 2005 (statistiques INRS)

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée pour l'exercice 2008 et aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

#### *Formation :*

Le niveau de formation initiale est élevé (75 % des salariés possèdent une formation supérieure de type BAC+2 et plus). Le maintien continu des connaissances et des compétences des salariés au plus haut niveau des technologies est une nécessité pour maintenir la compétitivité de la Société. Afin de préserver et de développer ce capital humain, la Société consacre des efforts importants à la formation continue (4,85 % de la masse salariale en 2008) et au développement des connaissances et savoir faire, au travers notamment d'une politique de représentation à des congrès et séminaires de référence au niveau international et de nombreuses collaborations au sein de la communauté scientifique et un fonds documentaire riche et constamment tenu à jour.

#### *Emploi et insertion des travailleurs handicapés :*

En 2008, la Société a employé un salarié handicapé et a versé une contribution complémentaire de 29 613 € à l'Agefiph.

#### *Sous-traitance*

A l'exception du nettoyage des locaux et du gardiennage destiné à en assurer la sécurité en dehors des heures normales de présence du personnel, la Société n'a pas recours à la sous-traitance de tout ou partie de ses activités.

## **17.2. Stock-options**

### 17.2.1. Historique des plans d'options :

Cinq plans d'options de souscription ont à ce jour été autorisés par l'assemblée générale des actionnaires, respectivement en 1996, 2001, 2004, 2006 et 2008 et mis en œuvre par le Conseil d'administration. La situation de ces plans à fin 2008 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après, excluant le plan n°1 de 1996, arrivé à expiration :



## HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHATS D'ACTIONS

### INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT

|  | Plan n°2                              | Plan n°3   | Plan n°4   | Plan n°5   |
|--|---------------------------------------|--|--|------------|
| Date d'assemblée   | 8/2/2001                              | 9/6/2004   | 9/6/2006   | 9/6/2008   |
| Date du conseil d'administration   | 24/4/2002<br>23/04/2003<br>02/03/2004 | 9/2/2005<br>18/05/2005<br>1/01/2006<br>6/12/2006 | 6/12/2006<br>4/10/2007<br>19/12/2007<br>16/12/2008 | 16/12/2008 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées   | 300 000                               | 300 000  | 450 000  | 250 000    |
| Dont nombre pouvant être souscrites par<br>- les mandataires sociaux :   |                                       |  |  |            |
| Michel Dubois, Président   | Néant                                 | 30 00  | Néant  | Néant      |
| Philippe Archinard, Directeur général  | Néant                                 | 120 000  | 70 000   | 35 000     |
| Elisabeth Keppi, Pharmacien responsable,<br>Directeur général délégué  | 10 000                                | Néant  | 12 000   | 8 000      |
| - les dix premiers attributaires salariés :  | 132 000                               | 126 000  | 113 000  | 60 500     |
| Point de départ d'exercice des options   | 2006<br>2007<br>2008                  | 2009<br>2010                                     | 2010<br>2011<br>2012                               | 2012       |
| Date d'expiration  | 2012<br>2013<br>2014                  | 2015<br>2016                                     | 2016<br>2017<br>2018                               | 2018       |
| Prix de souscription (€) (égal à la moyenne des 20 cours de bourse précédent la date d'attribution, sans décote) | 8,40                                  | 6,58<br>7,62<br>11,12                            | 11,12<br>16,74<br>15,61<br>11,44                   | 11,44      |
| Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)   | Néant                                 | Néant  | Néant  | Néant      |
| Nombre d'actions souscrites en 2008  | 11 000                                | 0  | 0  | 0          |
| Nombre cumulé d'options annulées ou caduques   | 14 000                                | 12 000   | 20 800   | 0          |
| Dont : options attribuées et annulées  | 14 000                                | 12 000   | 20 800   | 0          |
| Nombre d'options restantes en fin d'exercice   | 168 018                               | 288 000  | 429 200  | 250 000    |

En application de l'article L.225-185 al.4, le conseil a fixé à 10 % la quantité d'actions issues de levées des options attribuées à compter de décembre 2007 que le mandataire social sera tenu de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

17.2.2. Options de souscription consenties aux mandataires sociaux ou levées par ceux-ci au cours de l'exercice :

| <b>Options de souscription ou d'achats d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe</b> |                    |                    |              |                             |                   |                    |
|--|--------------------|--------------------|--------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|
| Nom du dirigeant mandataire social   | N° et date du plan | Nature des options | Valorisation | Nombre d'options attribuées | Prix d'exercice € | Période d'exercice |
| Michel Dubois  | -                  | -                  | Néant        | Néant                       | -                 | -                  |
| Philippe Archinard   | 5<br>16/12/08      | Souscription       | 254,8        | 35 000                      | 11,44             | 2012-2018          |
| Elisabeth Keppi  | 5<br>16/12/08      | Souscription       | 58,24        | 8 000                       | 11,44             | 2012-2018          |
| <b>TOTAL</b>   | -                  | Souscription       | 313,04       | 43 000                      | 11,44             | 2012-2018          |

| <b>Options de souscription ou d'achats d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social</b> |                    |   |                 |
|--|--------------------|---|-----------------|
| Nom du dirigeant mandataire social   | N° et date du plan | Nombre d'options levées durant l'exercice | Prix d'exercice |
| Michel Dubois  | -                  | Néant                                     | -               |
| Philippe Archinard   | -                  | Néant                                     | -               |
| Elisabeth Keppi  | -                  | Néant                                     | -               |
| <b>TOTAL</b>   |                    | Néant                                     | Néant           |

17.2.3. Information globale sur les options de souscription d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

| <b>OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONNAIRES CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS</b>   | <b>Nombre total d'options attribuées</b> | <b>Prix moyen pondéré</b> | <b>Plan N°5</b> | <b>Plan N°2</b> |
|---|--|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé | 55 000                                   | 11,44                     | X               |                 |
| Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, et dont le nombre d'options ainsi souscrites est le plus élevé  | 10 000                                   | 8,40                      |                 | X               |

17.2.4. Information individuelle sur les options consenties par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé et nombre d'actions souscrites par les dix personnes ayant souscrit le plus d'actions durant l'exercice

| <b>Nom -Prénom</b>  | <b>Nombre d'options attribuées</b> | <b>Prix €</b> | <b>Dates d'échéance</b> | <b>Nombre d'actions souscrites</b> | <b>Prix €</b> |
|---------------------|------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------|---------------|
| François Valencony  | 10 000                             | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Jean-Yves Bonnefoy  | 8 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Rémi Gloeckler      | 8 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Elisabeth Keppi     | 8 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Philippe Poncet     | 8 000                              | 11,44         | 2012                    | 4 000                              | 8,40          |
| Laurence Bertaud    | 6 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Ghislaine Gilleron  | 6 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Alexander Maurer    | 4 000                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Thibaut du Fayet    | 3 500                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Christine Guillen   | 3 500                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Geneviève Inchauspé | 3 500                              | 11,44         | 2012                    | 0                                  |               |
| Catherine Mathis    | -                                  | -             | -                       | 4 000                              | 8,40          |
| Valérie Calenda     | -                                  | -             | -                       | 1 000                              | 8,40          |
| Daniel Malarme      | -                                  | -             | -                       | 1 000                              | 8,40          |

### 17.3. Attributions gratuites d'actions

Un plan d'attributions gratuites d'actions a été autorisé à ce jour par l'assemblée générale des actionnaires en 2008, et mis en œuvre par le conseil d'administration. Le conseil a décidé de procéder à une attribution généralisée à l'ensemble du personnel en contrat à durée déterminée au 16 décembre 2008, à l'exclusion des membres du comité de direction. Deux catégories d'attributaires et deux niveaux d'attribution ont été déterminés: 108 cadres ont reçu 450 actions chacun et 84 non cadres en ont reçu 300 chacun. Les actions concernées sont des actions à émettre.

La situation de ce plan à fin 2008 est présentée de manière synthétique dans le tableau ci-après:

|   | Plan n°1   |
|---|------------|
| Date d'assemblée  | 09/06/2008 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées  | 100 000    |
| Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution aux mandataires sociaux   | Néant      |
| Dont attributions consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et par toute société comprise dans le périmètre d'attribution, aux dix salariés non mandataires sociaux de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions attribuées gratuitement est le plus élevé : deux catégories d'attributaires et deux niveaux d'attribution ont été déterminés: 108 cadres ont reçu 450 actions chacun et 84 non cadres en ont reçu 300 chacun | 4 500      |
| Date du conseil d'administration  | 16/12/2008 |
| Nombre total d'actions attribuées gratuitement  | 73 800     |
| Dont : nombre d'actions attribuées aux mandataires sociaux et membres du comité de direction  | 0          |
| Date d'attribution définitive et date d'expiration du délai de conservation (les deux périodes étant confondues)  | 15/12/2012 |
| Valeur de l'action au jour de l'attribution (cours d'ouverture au jour de l'attribution)  | 12,10 €    |

### 17.4. Accord de participation

Il existe un accord de participation conforme à la réglementation en vigueur, mis en place en 1993. Compte tenu de la situation déficitaire de la Société, aucune participation n'a à ce jour été distribuée aux salariés au titre de cet accord.

### 17.5. Plan d'épargne d'entreprise

Un plan d'épargne d'entreprise a été mis en place en 1998, associé à un fonds commun de placement d'entreprise (FCPE) investi totalement en actions Transgene. En décembre 2008, le FCPE dédié a été dissous et les parts converties en actions ordinaires ou liquidées au choix des porteurs. Au 31 décembre 2008, le nombre d'actions détenues dans le cadre du PEE est inférieur à 1 500 titres.

## 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Actionnariat de la Société au 31 décembre 2008 :

| Actionnariat                       | Situation au 31/12/2008 |           |                                 |
|------------------------------------|-------------------------|-----------|---------------------------------|
|                                    | Nombre d'actions        | Capital % | Droits de vote <sup>(4)</sup> % |
| TSGH <sup>(1)(2)</sup>             | 12 198 414              | 55,2      | 67,3                            |
| Autres actionnaires <sup>(3)</sup> | 9 907 332               | 44,8      | 32,7                            |
| TOTAL                              | 22 105 746              | 100       | 100                             |

<sup>(1)</sup> La participation de 55,2 % du capital et 67,3 % des droits de vote de TSGH est détenue par la famille Mérieux au travers de la société Mérieux Alliance, qui contrôle en totalité TSGH. Il n'existe pas de mesure particulière limitant les pouvoirs de l'actionnaire principal. La Société se conforme au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur et tient compte des préconisations des rapports Viénot et Bouton. Notamment, le conseil d'administration compte une proportion

- importante d'administrateurs indépendants:
- (2) TSGH est administrateur de la Société.
  - (3) Regroupe également les actionnaires détenant moins de 5 % du capital social au nominatif ou au porteur.
  - (4) Tient compte des droits de vote double attribués aux actions détenues en nominatif le même actionnaire depuis trois ans au moins.

Au 1er avril 2009, les employés et les administrateurs détiennent moins de 0,1 % du capital. Ce chiffre pourrait être porté à 4,75 % en cas d'exercice de toutes les options de souscription qui leur ont été accordées.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

## 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

### RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2008)

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

#### **Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice**

En application de l'article L. 225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions et engagements, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux 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 R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes, relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

#### **Avec les sociétés Mérieux Alliance, bioMérieux et Silliker Group Corp.**

##### **Accord de répartition des frais de rupture de contrat liés au départ d'un salarié du groupe.**

*Nature et objet* : répartition des conséquences financières d'une éventuelle rupture du contrat de travail des salariés ayant collaboré dans plusieurs sociétés du groupe Mérieux Alliance.

*Modalités* : La société effectuant le licenciement procède au paiement de l'intégralité des "frais de rupture de contrat" au profit du salarié concerné, puis répartit ces "frais" entre les autres sociétés au prorata de la rémunération versée par chaque société depuis le début de la carrière du salarié au sein du groupe.

Aucune refacturation n'a été effectuée sur l'exercice à ce titre.

Personnes intéressées: Messieurs Alain MERIEUX, Michel DUBOIS, Philippe ARCHINARD, Benoît HABERT, Christian BRECHOT et Georges HIBON.

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

## **Avec la société bioMérieux**

### **Collaboration dans le domaine du cancer avec votre société**

*Nature et objet* : Collaboration des sociétés bioMérieux et Transgene dans un programme visant à la découverte de marqueurs génomiques pour le diagnostic et le pronostic du cancer du poumon. Ce programme est conduit par votre société dans le cadre d'une étude clinique (MVA-MUC1-IL2).

*Modalités* : Les contributions des deux parties dans ce programme sont les suivantes :

*Contribution de bioMérieux* : installation et trois ans de maintenance d'une station Affymetrix, formation du personnel de votre société à l'utilisation de cette station, fourniture des puces et des réactifs nécessaires aux analyses et support de votre société si nécessaire.

*Contribution de votre société* : achat en 2006 à bioMérieux d'une station Affymetrix via une société de location financière pour un montant de 260.000 euros (réalisée sur 2006), collecte et tri des échantillons, analyse sur station Affymetrix, analyse biomathématique des données obtenues.

Chaque partie prend en charge les coûts relatifs à sa contribution ; il n'y a pas de paiement de frais de recherche et développement d'une partie à l'autre partie.

## **Avec les sociétés Mérieux Alliance et bioMérieux**

### **Accord de consortium dans le cadre du projet ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »)**

*Nature et objet* : accord ayant pour but de fixer les règles de gouvernance et le statut de la propriété industrielle et de l'exploitation des résultats issus des travaux du consortium.

Cet accord de consortium implique Mérieux Alliance, Transgene et diverses autres sociétés dont bioMérieux, en vue de la réalisation d'un programme de recherche et développement dénommé « ADNA » (Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques) qui entend contribuer au développement de la médecine personnalisée dans le domaine des maladies infectieuses, des cancers et des maladies génétiques rares.

*Modalités* : cet accord est entré en vigueur fin 2008 après accord de la Commission européenne sur les conditions de son financement par l'OSEO-ANVAR (anciennement Agence pour l'Innovation Industrielle).

## **Avec la société Mérieux Alliance**

### **1) Contrat de prestations de services**

*Nature et objet* : Votre société a signé une convention de prestations de services avec la société Mérieux Alliance à compter du 1er janvier 2002, cette convention a été amendée deux fois pour préciser les règles de répartition.

*Modalités* : La rémunération est fonction des services rendus par la société Mérieux Alliance (coûts et charges de personnel majorés de 8 %) et est répartie entre les sociétés du groupe Mérieux Alliance selon des clés de répartition fondées sur les poids respectifs des immobilisations, du chiffre d'affaires, de la masse salariale.

En 2008, Transgene a pris en charge 1 094 milliers d'euros dont 81 milliers d'euros de frais refacturés.

### **2) Contrat de prestations de services dans le cadre du projet ADNA :**

*Nature et objet* : Mérieux Alliance s'engage, en qualité de chef de file du programme ADNA, à effectuer des prestations de services de coordination.

*Modalités* : Transgene est facturé d'une quote-part de tous les coûts directs et indirects supportés par Mérieux Alliance pour l'exécution de ses obligations, égale à la part de Transgene dans le budget éligible aux subventions et avances remboursables.

En 2008, Transgene a pris en charge 152 milliers d'euros.

Neuilly-sur-seine et Lyon, le 27 avril 2009

Les Commissaires aux comptes

COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

ERNST & YOUNG et Autres

C.C.A.

représenté par

Représenté par

Bernard Chabanel

Daniel Noël

| En milliers d'euros         | 2008     |        |
|-----------------------------|----------|--------|
|                             | Créances | Dettes |
| BioMérieux S.A.             | -        | 4      |
| BioMerieux China            | -        | -      |
| Merieux Alliance (ex Accra) | -        | 9      |
| BioMerieux Inc.             | -        | 9      |
| ABL Inc.                    | -        | 39     |
| <b>Total</b>                | -        | 61     |

| En milliers d'euros                        | 2008     |         |
|--|----------|---------|
|  | Produits | Charges |
| BioMérieux S.A. <sup>(1)</sup>             | -        | 34      |
| BioMerieux China                           | -        | -       |
| Merieux Alliance (ex Accra) <sup>(2)</sup> | -        | 1 247   |
| BioMérieux Inc. <sup>(3)</sup>             | -        | 44      |
| ABL Inc.                                   | -        | 163     |
| <b>Total</b>                               | -        | 1 488   |

(1) Les produits correspondent à des opérations de recherche, les charges à des achats de matériels et de consommables de laboratoire.

(2) Les charges correspondent au contrat de prestations de service rendues par Mériex Alliance.

(3) Les charges correspondent au contrat de prestations de services et de refacturation de personnel et de loyer conclu entre Transgene Inc et BioMérieux Inc.

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS

### 20.1. Informations financières historiques

#### 20.1.1. Comptes consolidés et annexes

##### Actif Consolidé (en milliers d'Euros)

|   | Notes | 31 décembre<br>2008 | 31 décembre<br>2007 | 31 décembre<br>2006 |
|---|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Actifs non-courants :</b>            |       |                     |                     |                     |
| Immobilisations corporelles             | 2     | 22 312              | 6 182               | 6 214               |
| Immobilisations incorporelles           | 3     | 1 564               | 1 669               | 200                 |
| Actifs financiers                       | 4     | 425                 | 383                 | 213                 |
| Autres actifs non-courants              | 5     | -                   | 3 957               | 2 934               |
| Impôts différés actifs nets             | 17    | -                   | -                   | -                   |
| <b>Total des actifs non-courants</b>    |       | <b>24 301</b>       | <b>12 191</b>       | <b>9 561</b>        |
| <b>Actifs courants :</b>                |       |                     |                     |                     |
| Clients                                 | 7     | 1 298               | 1 832               | 1 307               |
| Stocks                                  | 8     | 595                 | 540                 | 437                 |
| Autres actifs courants                  | 9     | 13 752              | 2 439               | 977                 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 6     | 86 701              | 111 312             | 20 323              |
| <b>Total des actifs courants</b>        |       | <b>102 346</b>      | <b>116 123</b>      | <b>23 044</b>       |
| <b>Total de l'actif</b>                 |       | <b>126 647</b>      | <b>128 314</b>      | <b>32 605</b>       |

##### Passif Consolidé (en milliers d'Euros)

|                                   | Notes | 31 décembre<br>2008 | 31 décembre<br>2007 | 31 décembre<br>2006 |
|-----------------------------------|-------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Capital social                    |       | 50 580              | 50 549              | 37 782              |
| Prime d'émission                  |       | 294 857             | 293 605             | 208 893             |
| Autres réserves et résultat       | 10    | (251 215)           | (233 216)           | (227 697)           |
| Réserve de conversion             |       | 1                   | (2)                 | (1)                 |
| Capitaux propres part du groupe   |       | 94 223              | 110 936             | 18 979              |
| Intérêts minoritaires             |       | -                   | -                   | -                   |
| <b>Capitaux propres</b>           |       | <b>94 223</b>       | <b>110 936</b>      | <b>18 979</b>       |
| Passifs financiers                | 11    | 14 412              | 396                 | 832                 |
| Provision pour risques et charges | 13-2  | -                   | 950                 | -                   |
| Avances conditionnées             | 1.8.2 | 825                 | 3 049               | 3 049               |
| Avantages au personnel            | 12    | 1 820               | 1 601               | 1 390               |
| <b>Passifs non-courants</b>       |       | <b>17 057</b>       | <b>5 996</b>        | <b>5 271</b>        |
| Passifs financiers courants       | 11    | 1 158               | 436                 | 545                 |
| Fournisseurs et comptes rattachés |       | 6 124               | 4 706               | 2 883               |
| Autres passifs courants           | 13-1  | 8 085               | 6 240               | 4 927               |
| <b>Passifs courants</b>           |       | <b>15 367</b>       | <b>11 382</b>       | <b>8 355</b>        |
| <b>Total du passif</b>            |       | <b>126 647</b>      | <b>128 314</b>      | <b>32 605</b>       |

**Compte de résultat consolidé**  
(en milliers d'Euros, excepté le nombre d'actions)

|   | Notes | 2008            | 2007           | 2006            |
|---|-------|-----------------|----------------|-----------------|
| Produits des collaborations et des accords de licence | 14    | 4 462           | 25 834         | 3 720           |
| Subventions   | 15    | 9 487           | 2 185          | 1 826           |
| <b>Produits des activités ordinaires</b>              |       | <b>13 949</b>   | <b>28 019</b>  | <b>5 546</b>    |
| Frais de recherche et développement                   | 1.9.4 | (32 272)        | (28 799)       | (24 155)        |
| Frais généraux et administratifs                      |       | (5 256)         | (5 747)        | (3 928)         |
| Autres produits et charges opérationnels              | 13.2  | 1 625           | (931)          | 23              |
| <b>Résultat opérationnel</b>                          |       | <b>(21 954)</b> | <b>(7 458)</b> | <b>(22 514)</b> |
| Gains des placements nets d'emprunts                  | 16    | 4 012           | 1 980          | 551             |
| Autres produits et charges financiers                 | 16    | (58)            | (43)           | (68)            |
| Impôt sur le résultat                                 | 17    | -               | -              | -               |
| <b>Résultat net</b>                                   |       | <b>(18 000)</b> | <b>(5 521)</b> | <b>(22 031)</b> |
| Intérêts minoritaires                                 |       | -               | -              | -               |
| <b>Résultat net part du groupe</b>                    |       | <b>(18 000)</b> | <b>(5 521)</b> | <b>(22 031)</b> |
| Résultat net par action (€)                           | 10.2  | (0,81)          | (0,28)         | (1,41)          |
| Résultat net dilué par action (€)                     |       | (0,81)          | (0,28)         | (1,41)          |



**Tableau des flux de trésorerie consolidés**  
(en milliers d'Euros)

|   | Notes  | 2008            | 2007           | 2006            |
|---|--------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Activités opérationnelles</b>  |        |                 |                |                 |
| Résultat opérationnel   |        | (21 954)        | (7 458)        | (22 514)        |
| Elimination des éléments non monétaires:                                      |        |                 |                |                 |
| Effets d'actualisation  |        | -               | -              | -               |
| Avance remboursable AFM   |        | (3 049)         | -              | -               |
| Variation des provisions  | 12     | (731)           | 1 161          | 183             |
| Dépréciation & amortissement des immobilisations corporelles et incorporelles | 2 et 3 | 2 494           | 1 257          | 1 215           |
| Amortissement du coût des stock-options et actions gratuites                  | 10.3   | 1 169           | 1 053          | 376             |
| Autres  |        | (77)            | (63)           | (74)            |
| <b>Capacité d'autofinancement</b>   |        | <b>(22 148)</b> | <b>(4 050)</b> | <b>(20 814)</b> |
| <b>Variation des besoins en fonds de roulement d'exploitation</b>             |        |                 |                |                 |
| Autres actifs courants  |        | (7 090)         | (2 138)        | (1 449)         |
| Clients et comptes rattachés  | 7      | 534             | (525)          | (165)           |
| Créance envers l'Etat   |        | (422)           | (290)          | 20              |
| Stocks et travaux en cours  |        | (54)            | (104)          | (94)            |
| Charges constatées d'avance   |        | 147             | (18)           | 226             |
| Produits constatés d'avance   | 13-1   | 335             | 691            | 1 750           |
| Fournisseurs et comptes rattachés   |        | (233)           | 1 767          | 273             |
| Dettes sociales   |        | 275             | 622            | 199             |
| Autres passifs courants   | 13-1   | 1 236           | -              | -               |
| <b>Flux net de trésorerie d'exploitation</b>                                  |        | <b>(27 420)</b> | <b>(4 045)</b> | <b>(20 054)</b> |
| <b>Autres encaissements &amp; décaissements liés à l'activité</b>             |        |                 |                |                 |
| Produits financiers   | 16     | 4 098           | 2 043          | 601             |
| Frais financiers  | 16     | (65)            | (71)           | (85)            |
| <b>Flux nets de trésorerie liés à des activités opérationnelles</b>           |        | <b>(23 387)</b> | <b>(2 073)</b> | <b>(19 538)</b> |
| <b>Activités d'investissement</b>   |        |                 |                |                 |
| Décaissements sur acquisition d'immobilisations corporelles                   | 2      | (1 640)         | (992)          | (745)           |
| Décaissements sur acquisition d'immobilisations incorporelles                 | 3      | (206)           | (1 645)        | (42)            |
| Cession ou (acquisition) d'actifs financiers disponibles à la vente           | 6      | -               | -              | 9 890           |
| Autres investissements  |        | (42)            | (171)          | (6)             |
| <b>Flux nets de trésorerie liés à des activités d'investissements</b>         |        | <b>(1 888)</b>  | <b>(2 808)</b> | <b>9 097</b>    |
| <b>Activités de financement :</b>   |        |                 |                |                 |
| Augmentations de capital  | 10.1   | 124             | 100 940        | 14 438          |
| Avances conditionnées reçues  |        | 821             | -              | -               |
| Frais d'émission d'actions  |        | -               | (4 524)        | (49)            |
| Dettes de crédit bail contractées   | 11     | 162             | -              | -               |
| Remboursement de capital de crédit-bail                                       | 11     | (446)           | (545)          | (291)           |
| <b>Flux nets de trésorerie liés aux activités de financement :</b>            |        | <b>661</b>      | <b>95 871</b>  | <b>14 147</b>   |
| Effet de la variation des taux de change sur les disponibilités et assimilés  |        | 3               | (1)            | (2)             |
| <b>Augmentation (diminution) nette des disponibilités et assimilés</b>        |        | <b>(24 611)</b> | <b>90 989</b>  | <b>3 704</b>    |
| Disponibilités et assimilés à l'ouverture                                     | 6      | 111 312         | 20 323         | 16 619          |
| Disponibilités et assimilés à la clôture                                      | 6      | 86 701          | 111 312        | 20 323          |

**Tableau de variation des capitaux propres consolidés**  
(normes IAS/IFRS)  
(en milliers d'Euros, excepté le nombre d'actions)

| Opérations                         | Actions ordinaires |               | Primes d'émission | Réserve légale | Report à nouveau | Ecart de réévaluation | Résultat de l'exercice | Situation nette |
|------------------------------------|--------------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|
|                                    | Nombre d'actions   | Montant       |                   |                |                  |                       |                        |                 |
| <b>Au 1er janvier 2006</b>         | <b>14 713 510</b>  | <b>33 666</b> | <b>198 195</b>    | <b>248</b>     | <b>(184 925)</b> | <b>1</b>              | <b>(20 987)</b>        | <b>26 198</b>   |
| Stock-options (coût d'attribution) |                    |               | 376               | -              | -                | -                     | -                      | 376             |
| Stock-options (exercices)          | 21 532             | 49            | 131               |                |                  |                       |                        | 180             |
| Augmentation de capital            | 1 777 287          | 4 067         | 10 191            | -              | -                | -                     | -                      | 14 258          |
| Affectation du résultat            | -                  | -             | -                 | -              | (20 987)         | -                     | 20 987                 | -               |
| Perte nette                        | -                  | -             | -                 | -              | -                | -                     | (22 031)               | (22 031)        |
| Ecart de réévaluation              | -                  | -             | -                 | -              | -                | (2)                   | -                      | (2)             |
| Autres mouvements                  | -                  | -             | -                 | -              | -                | -                     | -                      | -               |
| <b>Au 31 décembre 2006</b>         | <b>16 512 329</b>  | <b>37 782</b> | <b>208 893</b>    | <b>248</b>     | <b>(205 912)</b> | <b>(1)</b>            | <b>(22 031)</b>        | <b>18 979</b>   |
| Stock-options (coût d'attribution) |                    |               | 1 053             | -              | -                | -                     | -                      | 1 053           |
| Stock-options (exercices)          | 94 840             | 217           | 622               |                |                  |                       |                        | 839             |
| Augmentation de capital            | 5 484 977          | 12 550        | 83 037            | -              | -                | -                     | -                      | 95 587          |
| Affectation du résultat            | -                  | -             | -                 |                | (22 031)         |                       | 22 031                 | -               |
| Perte nette                        | -                  | -             | -                 | -              | -                | -                     | (5 521)                | (5 521)         |
| Ecart de réévaluation              | -                  | -             | -                 | -              | -                | (1)                   | -                      | (1)             |
| Autres mouvements                  | -                  | -             | -                 | -              | -                | -                     | -                      | -               |
| <b>Au 31 décembre 2007</b>         | <b>22 092 146</b>  | <b>50 549</b> | <b>293 605</b>    | <b>248</b>     | <b>(227 943)</b> | <b>(2)</b>            | <b>(5 521)</b>         | <b>110 936</b>  |
| Stock-options (coût d'attribution) |                    | -             | 1 169             | -              | -                | -                     | -                      | 1 169           |
| Stock-options (exercices)          | 13 600             | 31            | 83                | -              | -                | -                     | -                      | 114             |
| Augmentation de capital            |                    | -             | -                 | -              | -                | -                     | -                      | -               |
| Affectation du résultat            |                    | -             | -                 | -              | (5 521)          | -                     | 5 521                  | -               |
| Perte nette                        |                    | -             | -                 | -              | -                | -                     | (18 000)               | (18 000)        |
| Ecart de réévaluation              |                    | -             | -                 | -              | -                | 3                     | -                      | 3               |
| Autres mouvements                  |                    | -             | -                 | -              | -                | -                     | -                      | -               |
| <b>Au 31 décembre 2008</b>         | <b>22 105 746</b>  | <b>50 580</b> | <b>294 857</b>    | <b>248</b>     | <b>(233 464)</b> | <b>1</b>              | <b>(18 000)</b>        | <b>94 222</b>   |

**Annexe aux comptes consolidés**  
(en milliers d'euros, sauf mentions contraires)

## Préambule

Les comptes consolidés de Transgene au 31 décembre 2008 sont établis conformément aux principes et méthodes définis par le référentiel international IFRS (International Financial Reporting Standard) tel qu'adopté par l'Union européenne.

Les informations financières fournies au 31 décembre 2008 comprennent :

- Le bilan et le compte de résultat
- Le tableau des flux de trésorerie
- Le tableau de variation de la situation nette
- Les notes annexes.

## Note 1 – Principes comptables

### 1.1 Référentiel comptable

En application du règlement n°1606/2002 du Conseil européen adopté le 19 juillet 2002, Transgene a établi ses comptes consolidés en conformité avec les normes internationales d'information financière applicables au 31 décembre 2008 et disponibles sur le site : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm#adopted-commission](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission). Les normes internationales d'information financière comprennent les IFRS (International Financial Reporting Standards), les IAS (International Accounting Standards) et leurs interprétations (Standard Interpretations Committee - SIC et International Financial Reporting Interpretations Committee - IFRIC). Les principes et méthodes comptables appliqués sont décrits ci-après.

Le bilan d'ouverture au 1<sup>er</sup> janvier 2004 a été retraité conformément aux dispositions de IFRS 1 – Première adoption des IFRS, sur la base des normes et interprétations applicables au 31 décembre 2005. Le Groupe a présenté dans son rapport annuel de l'exercice 2004 les options retenues pour la première application des normes internationales au 1<sup>er</sup> janvier 2004, ainsi que l'incidence des changements de principes et méthodes comptables sur le bilan d'ouverture et de clôture, et les résultats de 2004 établis selon le référentiel français. Aucune des exceptions et exemptions prévues par IFRS 1 n'a été retenue par Transgene.

Les normes IAS 32 et 39 ont été appliquées depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, sans impact sur les comptes.

Ces principes comptables retenus sont cohérents avec ceux utilisés dans la préparation des comptes consolidés annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2007, à l'exception de l'adoption des nouvelles normes et interprétations suivantes :

Amendements d'IAS 39 et IFRS7 « Instruments financiers » : un amendement à la norme IAS 39 a été publié en 2008. Il est destiné plus particulièrement aux comptes des établissements financiers.

IFRIC 11 – IFRS 2 « Actions propres et transactions intragroupes » est d'application obligatoire aux comptes 2008.

*IFRIC 14 IAS 19 – Le plafonnement de l'actif au titre des régimes à prestations définies, les exigences de financement minimales et leur interaction.*

L'interprétation IFRIC 14 a été publiée en juillet 2007, et est applicable aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Cette interprétation fournit des commentaires sur les modalités d'évaluation de l'actif qui peut être comptabilisé au titre d'un régime de prestations définies en application d'IAS 19 Avantages du Personnel. Le Groupe s'attend à ce que la mise en œuvre de cette interprétation n'ait pas d'impact sur ses états financiers, dans la mesure où tous ses régimes de prestations définies sont actuellement déficitaires.

La mise en application de ces textes n'a pas eu d'impact sur les comptes du groupe.

#### ***Textes non encore applicables***

Les états financiers du Groupe au 31 décembre 2008 n'intègrent pas les éventuels impacts des normes publiées au 31 décembre 2008 mais dont l'application n'est pas encore obligatoire.

## Normes publiées non encore en vigueur

*IFRS 8 Information Sectorielle* a été approuvée le 21 novembre 2007 par l'Union Européenne et est applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009. Cette norme n'a pas d'impact sur la présentation des comptes du Groupe.

### *IAS 23 Coûts d'Emprunt*

Une révision d'IAS 23 Coûts d'emprunt a été publiée en mars 2007, et est applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2009. L'objet de la révision est de rendre obligatoire la capitalisation des coûts d'emprunt dès lors qu'ils sont relatifs à un actif éligible. Un actif éligible est un actif qui exige une longue période de préparation avant de pouvoir être utilisé ou vendu. Conformément aux dispositions transitoires prévues par la norme, le Groupe a anticipé l'application des dispositions de la révision. En conséquence les coûts d'emprunt relatifs à des actifs éligibles, sont capitalisés à compter du 1er janvier 2008.

IAS1 « Présentation des états financiers » : des amendements ont été apportés à la norme. Il s'agit essentiellement de la limitation du tableau de variation des capitaux propres aux seuls mouvements avec les actionnaires ; la création d'un nouvel état de synthèse « Etat de résultat global ». Le Groupe appliquera ces dispositions à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2009.

IFRS2 « Conditions d'acquisition des droits et annulations » : le Groupe appliquera ces dispositions à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2009.

## Interprétations de l'IFRIC publiées non encore en vigueur

IFRIC 13 « Programme de fidélisation clients » : L'interprétation IFRIC 13 a été publiée en juin 2007, et est applicable aux exercices ouverts à compter du 1er juillet 2008. Cette interprétation requiert que les avantages accordés dans le cadre d'un programme de fidélisation de la clientèle, soient comptabilisés comme des composants séparés de la vente au titre de laquelle ils sont octroyés, et que la juste valeur de la contrepartie reçue soit pour partie allouée aux avantages accordés dans le cadre du programme de fidélisation, et différée sur la période d'acquisition des avantages. La mise en œuvre de cette interprétation n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe, en raison de l'absence de commercialisation de produits.

IFRIC 15, Contrats de construction de biens immobiliers, qui apporte des précisions quant aux modalités de reconnaissance du chiffre d'affaires, à l'achèvement ou à l'avancement, dans le cadre de ventes de biens immobiliers, en particulier pour les ventes en l'état futur d'achèvement. Cette interprétation n'est pas applicable aux activités du Groupe.

IFRIC 16, Couverture d'un investissement net à l'étranger, qui précise les risques éligibles lors d'une telle couverture, et son traitement comptable. Le risque pouvant être couvert est le risque de change entre la monnaie fonctionnelle de l'activité à l'étranger et la monnaie fonctionnelle d'une entité mère intermédiaire ou ultime. Lors d'une cession, la part efficace de la couverture précédemment reconnue en autres éléments du résultat global est recyclée en résultat, ainsi que la part de la réserve de conversion relative à l'entité cédée. Le Groupe n'ayant pas d'investissement significatif à l'étranger, cette interprétation n'aura pas d'incidence sur le Groupe.

IFRIC 17, Distribution d'actifs non monétaires aux actionnaires, applicable de manière obligatoire à partir de 2010, qui précise qu'une distribution de dividendes en nature doit être comptabilisée dès qu'elle a été dûment autorisée par l'organe compétent et évaluée à la juste valeur des actifs distribués. À chaque clôture et à la date de règlement, la juste valeur des actifs est revue, et le montant des dividendes à payer est réajusté en contrepartie en capitaux propres. Lors du règlement, la différence entre la valeur comptable des actifs distribués et le montant des dividendes à payer est comptabilisée en résultat. Le Groupe ne réalisant pas de distribution d'actifs non monétaires, cette interprétation n'est pas applicable aux états financiers consolidés.

IFRIC 18, Transfert d'actifs des clients, qui définit le traitement des actifs corporels reçus d'un client par un opérateur de service public, applicable de manière obligatoire à partir de 2010. Cette interprétation n'est pas applicable aux activités du Groupe.

Parmi ces interprétations, seule IFRIC 13 a été adoptée par l'Union européenne.

Le Groupe mène actuellement des analyses sur leurs conséquences pratiques et leurs effets d'application dans les comptes.

## **1.2 Base de préparation des états financiers**

Les comptes consolidés ont été établis selon les principes généraux IFRS : image fidèle, continuité d'exploitation, méthode de la comptabilité d'engagement, permanence de la présentation, importance relative et regroupement. Ils ont été établis selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers disponibles à la vente qui ont été évalués à leur juste valeur.

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, la Direction de Transgene a procédé à des estimations et a fait des hypothèses, notamment concernant les estimations provisoires et les actifs d'impôt différé, qui peuvent avoir une incidence sur les éléments d'actif et de passif, et sur les montants présentés au titre des produits et charges de l'exercice. Les résultats réels ultérieurs pourraient différer sensiblement de ces estimations et hypothèses retenues.

Compte tenu de l'activité, la Direction considère que les actifs immobilisés ne sont liés qu'à une seule unité génératrice de revenus. Le Groupe apprécie à chaque date de clôture, s'il existe une indication qu'un actif ait perdu de la valeur. En présence d'une telle présomption, ou lorsqu'un test de dépréciation annuel est requis pour un actif, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif ou d'une unité génératrice de trésorerie est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de la vente et sa valeur d'utilité. Elle est déterminée pour chaque actif pris isolément, à moins que l'actif ne génère des flux de trésorerie largement dépendants d'autres actifs ou groupe d'actifs. Si la valeur comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable, l'actif est réputé avoir perdu une partie de sa valeur, et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable. Pour déterminer la valeur d'utilité, les flux futurs de trésorerie estimés sont actualisés en appliquant un taux d'actualisation avant impôt reflétant les appréciations actuelles du marché de la valeur temps de l'argent et des risques spécifiques à l'actif.

## **1.3 Principes de consolidation**

Les états financiers consolidés comprennent les comptes de Transgene SA et de Transgene Inc., filiale détenue à 100 % et dont le siège social se trouve à Kensington, Maryland (Etats-Unis). Cette dernière est consolidée par intégration globale.

Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés, ainsi que les résultats internes compris dans les éléments d'actif.

## **1.4 Conversion des comptes de la filiale étrangère**

La devise utilisée par Transgene pour l'établissement des comptes consolidés est l'euro.

Les comptes de Transgene, Inc. sont établis en dollars américains. Le bilan de Transgene, Inc. a été converti en euros en utilisant les taux de change à la clôture de l'exercice et le compte de résultat en utilisant les taux de change du mois de comptabilisation. Les écarts de conversion correspondants sont enregistrés dans les capitaux propres.

## **1.5 Transactions en devises étrangères**

Les transactions en devises étrangères sont converties en euros en appliquant le cours de change du mois de la transaction.

A la clôture, les liquidités immédiates et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

Transgene n'a pas utilisé d'instruments de couverture du risque de change en 2006, 2007 et 2008.

## **1.6 Actifs courants**

### **1.6.1 Trésorerie et équivalents de trésorerie**

Les liquidités de Transgene sont principalement investies dans des fonds communs de placement à faible volatilité, très liquides (valeur liquidative connue quotidiennement) et offrant une grande qualité de signature. Ils sont classés à l'actif en équivalents de trésorerie et évalués à leur juste valeur par le biais du compte de résultat lorsque leur sensibilité et leur volatilité au risque de taux sont inférieures respectivement à 0,5 et 1. Dans le cas contraire, ils sont classés en actifs financiers disponibles à la vente et évalués à leur juste valeur par le biais des capitaux propres.

### 1.6.2 *Clients et comptes rattachés*

Les créances clients sont évaluées pour leur valeur nominale. Ces créances sont exclusivement à court terme.

### 1.6.3 *Stocks*

Les stocks sont évalués au prix de revient déterminé selon la méthode du coût moyen pondéré ou à leur valeur de marché si celle-ci est inférieure. Ils se composent principalement de produits chimiques et de fournitures de laboratoire.

### 1.6.4 *Autres actifs courants*

Les charges constatées d'avance et les autres actifs courants sont valorisés au coût d'acquisition et dépréciés, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation.

## 1.7 **Actifs non courants**

### 1.7.1 *Immobilisations corporelles*

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition, diminué des amortissements cumulés et des pertes de valeur, selon le traitement de référence de la norme IAS 16.

Un amortissement linéaire est enregistré en résultat en fonction de la durée d'utilité du bien par le Groupe, selon les modalités suivantes :

|  | <b>Méthode<br/>d'amortissement</b> | <b>Durée</b> |
|--|------------------------------------|--------------|
| Constructions, agencements et installations      | Linéaire                           | 8 à 20 ans   |
| Equipements de laboratoire                       | Linéaire                           | 5 à 20 ans   |
| Matériels de bureau et équipements informatiques | Linéaire                           | 3 à 10 ans   |
| Mobilier de bureau                               | Linéaire                           | 10 ans       |

Il est tenu compte des composants de l'immobilisation et de sa valeur résiduelle dans le calcul des amortissements lorsque leur valeur est jugée significative.

Les immobilisations corporelles font l'objet de tests de dépréciation dès lors qu'un indice de perte de valeur est identifié.

Conformément à la norme IAS 17, les actifs détenus par contrats de location-financement sont immobilisés et amortis sur la durée d'utilisation du bien, sauf si la durée de vie du bien est supérieure à la durée du contrat. L'amortissement correspondant est compris dans les charges d'amortissement au compte de résultat.

### 1.7.2 *Immobilisations incorporelles*

#### *Immobilisations incorporelles acquises*

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de frais d'acquisition de logiciels et licences informatiques qui sont capitalisés et amortis selon la durée d'utilisation par le Groupe.

Les travaux de recherche et développement acquis sont comptabilisés en tant qu'actifs conformément à IAS 38. Ils sont amortis sur leur durée d'utilité.

#### *Immobilisations incorporelles générées en interne*

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges au compte de résultat, dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Les frais de développement encourus pour la mise au point des produits pharmaceutiques sont capitalisés lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies. La Société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 *Immobilisations incorporelles* ne sont réputés remplis qu'au moment du dépôt d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en raison des risques et incertitudes liés au processus de recherche et développement. Les frais de développement capitalisés sont amortis sur leur durée d'utilité.

Les brevets et licences acquis dans le cadre de projets de recherche et développement menés en interne suivent un principe identique. Ils sont comptabilisés en charge lors des phases de recherche et peuvent être capitalisés lors des phases ultérieures, lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies.

### **1.7.3 Actifs financiers non courants**

Les actifs financiers non courants sont constitués exclusivement de dépôts et cautionnements concernant des biens en location. Ils sont comptabilisés au coût et dépréciés, le cas échéant, si leur valeur comptable devient supérieure à leur valeur recouvrable.

### **1.7.4 Impôts différés**

Transgene utilise la méthode bilancielle pour la comptabilisation des impôts différés. Selon cette méthode, les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles existant entre les valeurs fiscales et les valeurs comptables des actifs et passifs présentés au bilan.

L'évaluation des impôts différés est effectuée en appliquant la méthode du report variable, sur la base des dispositions fiscales et des taux d'impôt en vigueur au moment où ces différences s'inverseront.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes différences temporelles déductibles, reports en avant de pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés, dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable sera disponible sur lequel ces différences pourront être imputées.

La valeur comptable des actifs d'impôt différé est revue à chaque date de clôture, et réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l'utilisation de l'avantage de tout ou partie de ces actifs d'impôt différé. Pour apprécier la probabilité de réalisation d'un bénéfice imposable disponible, il est notamment tenu compte de l'historique des résultats des exercices précédents, des prévisions de résultat futurs, des éléments non récurrents qui ne seraient pas susceptibles de se renouveler à l'avenir et de la stratégie fiscale de l'entité. De ce fait, l'évaluation de la capacité du Groupe à utiliser ses déficits reportables repose sur une part de jugement. Si les résultats fiscaux futurs du Groupe s'avéraient sensiblement différents de ceux anticipés, le Groupe serait alors dans l'obligation de revoir à la hausse ou à la baisse la valeur comptable des actifs d'impôt différé, ce qui pourrait avoir un effet significatif sur le bilan et le résultat du Groupe.

Des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles imposables.

Les impôts relatifs aux éléments reconnus directement en capitaux propres sont comptabilisés en capitaux propres et non dans le compte de résultat.

## **1.8 Passifs non courants**

### **1.8.1 Frais d'augmentation de capital**

Les frais d'augmentation de capital sont imputés directement sur la prime d'émission lors de la réalisation de l'augmentation.

### **1.8.2 Avances conditionnées**

Les avances conditionnées ne sont remboursables qu'en cas de succès des projets de recherche et développement qu'elles financent. Elles sont comptabilisées en dettes à long terme selon la norme IAS 20.

### **1.8.3 Avantages au personnel**

Conformément aux lois et pratiques en vigueur, le Groupe offre certains avantages au personnel qui assurent aux salariés remplissant les conditions requises, le versement d'un capital au moment de leur départ en retraite (régime d'indemnités de fin de carrière). Conformément aux obligations et réglementations publiques applicables, ces régimes dits à prestations définies peuvent être financés par des placements dans différents instruments.

Les droits acquis par le personnel en activité sont estimés selon des évaluations actuarielles tenant compte des probabilités de mortalité et de maintien dans le Groupe, ainsi que de l'évolution prévisible des rémunérations. Les engagements sont évalués selon la méthode des crédits d'unités projetées.

Les profits et pertes actuariels relatifs au régime d'indemnités de fin de carrière sont amortis selon la méthode de l'amortissement minimum : celui-ci est calculé en divisant l'excédent des profits et pertes actuariels au-delà de 10 % de la valeur de l'obligation ou de la juste valeur des actifs du plan, si elle est supérieure, par la durée de service résiduelle moyenne des bénéficiaires.

#### **1.8.4 Provisions pour risques et charges**

Des provisions sont constituées pour couvrir les risques et charges liés aux opérations de la Société.

### **1.9 Produits des activités ordinaires**

#### **1.9.1 Produits des collaborations**

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de recherche ou de fabrication par Transgene, avec obligations de moyens vis-à-vis des clients. Dans le cas du contrat avec l'Association Française contre les Myopathies (AFM), Transgene est remboursée des coûts qu'elle supporte. Ces remboursements sont comptabilisés en produits d'exploitation au fur et à mesure de l'enregistrement des coûts correspondants.

Dans les autres cas, Transgene facture ses prestations à un prix défini contractuellement, généralement en fonction du temps passé, et les facturations sont enregistrées en produits d'exploitation au fur et à mesure de l'exécution des prestations.

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de fabrication avec obligation de résultats. Dans ces cas, les prestations sont enregistrées en produits d'exploitation au compte de résultat après contrôle qualité satisfaisant et acceptation du client.

Les encaissements correspondant à des revenus non encore comptabilisés au résultat selon les principes exposés ci-dessus sont enregistrés en « produits constatés d'avance » au passif du bilan, jusqu'à ce qu'ils remplissent les critères d'enregistrement en produits des activités ordinaires.

#### **1.9.2 Accords de licence**

Les produits issus des licences de brevets consistent généralement en des droits d'accès à la technologie payés à la signature de l'accord et non remboursables, en financement par paiements d'étapes et en d'autres paiements comme les redevances.

##### *Droits d'accès à la technologie payés à signature de l'accord et non remboursables*

Dans le cas où Transgene n'est pas engagé à réaliser des travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature, ces droits sont enregistrés en produits d'exploitation à la réalisation des engagements contractuels.

Dans le cas où Transgene poursuit certains travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature ou si Transgene a une obligation ultérieure de livraison de produit, ces droits sont enregistrés en produits de façon étalée sur la période de développement ou de livraison du produit.

##### *Paiements d'étape*

Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à son règlement par le tiers devant être levées par Transgene. Les faits générateurs sont généralement les résultats scientifiques obtenus par Transgene ou des éléments exogènes tels que les approbations réglementaires, le lancement d'études cliniques ou la sélection de produits propres à un développement pharmaceutique.

##### *Redevances*

Les redevances de licences sont basées sur les ventes réalisées par les licenciés de produits ou de technologies. Elles sont comptabilisées selon les termes de l'accord de licence lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée. Des estimations provisoires de redevances à percevoir sont réalisées à travers les statistiques de ventes et leur tendance.



### 1.9.3 Crédit d'impôt recherche

Les frais de recherche et développement donnent droit à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issue de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées et le crédit d'impôt demandé. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement à compter de la quatrième année suivant sa constatation. De façon exceptionnelle, le solde de la créance de crédit d'impôt recherche sur l'Etat dû pour les années 2005, 2006, 2007 et 2008 est remboursable dès 2009 (article 95 de la loi de finances rectificative pour 2008).

Le crédit d'impôt recherche, assimilé à une aide publique selon la norme IAS 20, est comptabilisé au compte de résultat dans la rubrique *subventions*.

### 1.9.4 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges au compte de résultat, dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les frais de développement ne sont capitalisés que lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies.

### 1.9.5 Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en utilisant la moyenne pondérée du nombre d'actions en circulation.

## Note 2 – Immobilisations corporelles

| En milliers d'euros  | 2006            | Acquisition     | Cession        | 2007            |
|--|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>                                    |                 |                 |                |                 |
| Construction et terrains en crédit-bail                        | 3 506           | -               | -              | 3 506           |
| Terrain, constructions et agencements                          | 7 881           | 158             | -              | 8 039           |
| Equipements de laboratoire                                     | 11 859          | 469             | (648)          | 11 680          |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | 1 445           | 149             | (61)           | 1 533           |
| Immobilisations en cours                                       | -               | 263             | -              | 263             |
| <b>Total</b>   | <b>24 691</b>   | <b>1 039</b>    | <b>(709)</b>   | <b>25 021</b>   |
|  | <b>2006</b>     | <b>Dotation</b> | <b>Reprise</b> | <b>2007</b>     |
| <b>Amortissements et provisions</b>                            |                 |                 |                |                 |
| Amortissements cumulés des constructions en crédit-bail        | (2 049)         | (168)           | -              | (2 217)         |
| Terrain, constructions et agencements                          | (4 557)         | (376)           | -              | (4 932)         |
| Equipements de laboratoire                                     | (10 646)        | (435)           | 648            | (10 433)        |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | (1 226)         | (92)            | 61             | (1 257)         |
| <b>Total</b>   | <b>(18 477)</b> | <b>(1 071)</b>  | <b>709</b>     | <b>(18 839)</b> |
| <b>Total net</b>   | <b>6 214</b>    | <b>(32)</b>     | <b>-</b>       | <b>6 182</b>    |

| En milliers d'euros  | 2007            | Acquisition     | Cession        | 2008            |
|--|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>                                    |                 |                 |                |                 |
| Construction et terrains en crédit-bail                        | 3 506           | 15 567          | -              | 19 073          |
| Terrain, constructions et agencements                          | 8 039           | 154             | (2)            | 8 191           |
| Equipements de laboratoire                                     | 11 680          | 944             | (668)          | 11 956          |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | 1 533           | 760             | (153)          | 2 140           |
| Immobilisations en cours                                       | 263             | 932             | (78)           | 1 117           |
| <b>Total</b>   | <b>25 021</b>   | <b>18 357</b>   | <b>(901)</b>   | <b>42 477</b>   |
|  | <b>2007</b>     | <b>Dotation</b> | <b>Reprise</b> | <b>2008</b>     |
| <b>Amortissements et provisions</b>                            |                 |                 |                |                 |
| Amortissements cumulés des constructions en crédit-bail        | (2 217)         | (167)           | -              | (2 384)         |
| Terrain, constructions et agencements                          | (4 932)         | (1 597)         | 2              | (6 527)         |
| Equipements de laboratoire                                     | (10 433)        | (281)           | 669            | (10 045)        |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | (1 257)         | (104)           | 152            | (1 209)         |
| <b>Total</b>   | <b>(18 839)</b> | <b>(2 149)</b>  | <b>823</b>     | <b>(20 165)</b> |
| <b>Total net</b>   | <b>6 182</b>    | <b>16 208</b>   | <b>(78)</b>    | <b>22 312</b>   |

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles comprises dans le résultat de Transgene sont réparties ainsi :

| En milliers d'euros  | 2008         | 2007         | 2006         |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Frais de recherche et développement                                  | 920          | 1 061        | 1 135        |
| Frais généraux et administratifs                                     | 8            | 10           | 11           |
| Autres produits et charges <sup>(1)</sup>                            | 1 221        | -            | -            |
| <b>Total des dotations aux amortissements des immob. corporelles</b> | <b>2 149</b> | <b>1 071</b> | <b>1 146</b> |

(1) Le montant de 1 221 k€ en 2008 correspond à l'amortissement accéléré de certains agencements et équipements suite à la sortie des locaux de Strasbourg en décembre 2008.

Les acquisitions d'immobilisations corporelles se sont montés à 16 662 K€ en 2008, 992 K€ en 2007 et 745 K€ en 2006.

### Note 3 – Immobilisations incorporelles

| En milliers d'euros                 | 2006         | Acquisition  | Cession  | 2007         |
|-------------------------------------|--------------|--------------|----------|--------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>         |              |              |          |              |
| Immobilisations incorporelles       | 898          | 1 654        | -        | 2 553        |
| <b>Total</b>                        | <b>898</b>   | <b>1 654</b> | <b>-</b> | <b>2 553</b> |
|                                     | 2006         | Dotation     | Reprise  | 2007         |
| <b>Amortissements et provisions</b> |              |              |          |              |
| Immobilisations incorporelles       | (698)        | (185)        | -        | (884)        |
| <b>Total</b>                        | <b>(698)</b> | <b>(185)</b> | <b>-</b> | <b>(884)</b> |
| <b>Total net</b>                    | <b>200</b>   | <b>1 469</b> | <b>-</b> | <b>1 669</b> |

| En milliers d'euros                 | 2007         | Acquisition  | Cession    | 2008           |
|-------------------------------------|--------------|--------------|------------|----------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>         |              |              |            |                |
| Immobilisations incorporelles       | 2 553        | 241          | (9)        | 2 785          |
| <b>Total</b>                        | <b>2 553</b> | <b>241</b>   | <b>(9)</b> | <b>2 785</b>   |
|                                     | 2007         | Acquisition  | Cession    | 2008           |
| <b>Amortissements et provisions</b> |              |              |            |                |
| Immobilisations incorporelles       | (884)        | (346)        | 9          | (1 221)        |
| <b>Total</b>                        | <b>(884)</b> | <b>(346)</b> | <b>9</b>   | <b>(1 221)</b> |
| <b>Total net</b>                    | <b>1 669</b> | <b>(105)</b> | <b>-</b>   | <b>1 564</b>   |

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles comprises dans le résultat de Transgene sont réparties ainsi :

| En milliers d'euros   | 2008       | 2007       | 2006      |
|---|------------|------------|-----------|
| Frais de recherche et développement   | 305        | 142        | 29        |
| Frais généraux et administratifs  | 41         | 43         | 38        |
| <b>Total des dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles</b> | <b>346</b> | <b>185</b> | <b>67</b> |

Les décaissements liés aux acquisitions d'immobilisation incorporelles se sont montés à 206 K€ en 2008, 1 645 K€ en 2007 et 42 K€ en 2006.

### Note 4 – Actifs financiers

| En milliers d'euros         | 2006       | Acquisition | Cession  | 2007       |
|-----------------------------|------------|-------------|----------|------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b> |            |             |          |            |
| Dépôts et cautionnements    | 213        | 170         | -        | 383        |
| Titres de participation     | -          | -           | -        | -          |
| <b>Total brut</b>           | <b>213</b> | <b>170</b>  | <b>-</b> | <b>383</b> |
|                             |            |             |          |            |
| Provision pour dépréciation | -          | -           | -        | -          |
| <b>Total</b>                | <b>-</b>   | <b>-</b>    | <b>-</b> | <b>-</b>   |
| <b>Total net</b>            | <b>213</b> | <b>170</b>  | <b>-</b> | <b>383</b> |

| En milliers d'euros         | 2007       | Acquisition | Cession  | 2008       |
|-----------------------------|------------|-------------|----------|------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b> |            |             |          |            |
| Dépôts et cautionnements    | 383        | -           | -        | 383        |
| Titres de participation     | -          | 42          | -        | 42         |
| <b>Total brut</b>           | <b>383</b> | <b>42</b>   | <b>-</b> | <b>425</b> |
|                             |            |             |          |            |
| Provision pour dépréciation | -          | -           | -        | -          |
| <b>Total</b>                | <b>-</b>   | <b>-</b>    | <b>-</b> | <b>-</b>   |
| <b>Total net</b>            | <b>383</b> | <b>42</b>   | <b>-</b> | <b>425</b> |

#### Note 5 – Autres actifs non courants

Ils sont constitués des créances de crédit d'impôt recherche sur l'Etat. La Société ayant opté pour leur remboursement anticipé en 2009, ces créances nées de 2005 à 2008 sont comptabilisées dans les actifs courants au 31 décembre 2008.

#### Note 6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie, actifs financiers disponibles à la vente

| En milliers d'euros                             | 31 décembre   |                |               |
|---|---------------|----------------|---------------|
|   | 2008          | 2007           | 2006          |
| Disponibilités                                  | (202)         | 2              | 21            |
| Valeurs mobilières de placement                 | 86 903        | 111 310        | 20 302        |
| <b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>  | <b>86 701</b> | <b>111 312</b> | <b>20 323</b> |
| Valeurs mobilières de placement                 | -             | -              | -             |
| <b>Actifs financiers disponibles à la vente</b> | <b>-</b>      | <b>-</b>       | <b>-</b>      |
| <b>Total</b>                                    | <b>86 701</b> | <b>111 312</b> | <b>20 323</b> |
| Impact de l'application de la juste valeur      | 531           | 1 762          | 479           |

#### Note 7 – Clients

| En milliers d'euros                 | 31 décembre  |              |              |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     | 2008         | 2007         | 2006         |
| Total, brut                         | 1 298        | 1 832        | 1 307        |
| Provision pour dépréciation         | -            | -            | -            |
| <b>Total, net</b>                   | <b>1 298</b> | <b>1 832</b> | <b>1 307</b> |
| Echéance prévisionnelle de paiement |              |              |              |
| 2007                                |              |              | 1 307        |
| 2008                                |              | 1 832        |              |
| 2009                                | 1 298        |              |              |

#### Note 8 – Stocks

| En milliers d'euros                     | 31 décembre |            |            |
|---|-------------|------------|------------|
|   | 2008        | 2007       | 2006       |
| Matières premières (produits chimiques) | 221         | 199        | 185        |
| Fournitures de laboratoire              | 380         | 341        | 258        |
| <b>Stocks, brut</b>                     | <b>601</b>  | <b>540</b> | <b>443</b> |
| <b>Provision pour obsolescence</b>      | <b>(6)</b>  | <b>-</b>   | <b>(7)</b> |
| <b>Stocks, net</b>                      | <b>595</b>  | <b>540</b> | <b>436</b> |

## Note 9 – Autres actifs courants

| En milliers d'euros                 | 31 décembre   |              |            |
|-------------------------------------|---------------|--------------|------------|
|                                     | 2008          | 2007         | 2006       |
| Créance de crédit d'impôt recherche | 9 551         | 717          | -          |
| Etat – T.V.A. récupérable           | 1 184         | 772          | 472        |
| Avoirs à recevoir                   | 85            | 40           | 36         |
| Personnel et organismes sociaux     | 53            | 78           | 87         |
| Subventions à recevoir              | 2 509         | 189          | -          |
| Charges constatées d'avance         | 254           | 401          | 382        |
| Débiteurs divers                    | 116           | 242          | -          |
| <b>Total</b>                        | <b>13 752</b> | <b>2 439</b> | <b>977</b> |

## Note 10 – Capitaux propres

### 10.1 Capital

Au 31 décembre 2008, le nombre d'actions en circulation de Transgene s'élève à 22 105 746 représentant un capital social de 50 580 198 €.

Les actionnaires disposent d'un droit préférentiel de souscription lors de chaque augmentation de capital, au prorata de leur participation. Les actionnaires peuvent renoncer à ce droit sous certaines conditions au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En l'absence de renonciation préalable, les droits préférentiels sont négociables pendant la période de souscription.

En 2006, les augmentations de capital suivantes ont eu lieu :

- émission de 1 777 287 actions nouvelles émises au prix de 8,05 € suite à l'exercice de 3 554 574 bons de souscription d'actions ;
- émission de 21 532 actions nouvelles suite à l'exercice d'options de souscription d'actions au prix d'exercice de 8,40 €.

En 2007, les augmentations de capital suivantes ont eu lieu :

- émission de 5 484 977 actions nouvelles suite l'augmentation de capital de juin 2007 et l'exercice l'option de sur-allocation de juillet 2007 au prix de 18,25 € ;
- émission de 82 850 actions nouvelles suite à l'exercice d'options de souscription d'actions au prix d'exercice de 8,40 € ;
- émission de 990 actions nouvelles suite à l'exercice d'options de souscription d'actions au prix d'exercice de 11,94 €.

En 2008, les augmentations de capital suivantes ont eu lieu :

- émission de 13 600 actions nouvelles suite à l'exercice d'options de souscription d'actions au prix d'exercice de 8,40 €.

### 10.2 Résultat net par action

Une réconciliation entre les résultats par action avant et après dilution est présentée ci-dessous. Le nombre de titres est calculé sur la base d'un *prorata temporis* l'année d'émission.

|  | 2008          | 2007          | 2006          |
|--|---------------|---------------|---------------|
| <b>Résultat de base par action</b>                           |               |               |               |
| Résultat net disponible part du groupe (en milliers d'euros) | (18 000)      | (5 521)       | (22 031)      |
| Nombre moyen d'actions en circulation                        | 22 101 163    | 19 718 802    | 15 629 588    |
| <b>Résultat de base par action (en euros)</b>                | <b>(0,81)</b> | <b>(0,28)</b> | <b>(1,41)</b> |
| <b>Résultat dilué par action (en euros)</b>                  | <b>(0,81)</b> | <b>(0,28)</b> | <b>(1,41)</b> |

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (bons de souscription d'action et stock-options) sont considérés comme antidilutifs puisqu'ils induisent une augmentation du résultat net par action des activités poursuivies. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

### 10.3 Plans de souscription d'options

#### Description des plans

L'assemblée générale extraordinaire du 22 mars 2000 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 300 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. L'assemblée générale extraordinaire du 8 février 2001 a décidé de renouveler cette autorisation. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 290 000 options au prix d'exercice de 8,40 € le 24 avril 2002, 8 000 options au prix d'exercice de 8,40 € le 23 avril 2003 et 2 000 options le 2 mars 2004 au prix d'exercice de 8,40 €. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 117 982 options ont été exercées et 14 000 ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2004 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 300 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 218 000 options au prix d'exercice de 6,58 € le 9 février 2005, 14 000 options au prix d'exercice de 7,62 € le 18 mai 2005, 2 000 options au prix d'exercice de 7,16 € le 1er janvier 2006 et 66 000 options au prix d'exercice de 11,12 € le 6 décembre 2006. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 12 000 options ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2006 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 450 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 369 300 options au prix d'exercice de 11,12 € le 6 décembre 2006, 65 000 options au prix de 16,74 € le 10 octobre 2007, 6 500 options au prix de 15,61 € le 19 décembre 2007 et 9 200 le 16 décembre 2008 au prix de 11,44 €. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 20 800 options ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 250 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 162 800 options au prix d'exercice de 11,44 € le 16 décembre 2008. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année.

#### Tableau synthétique des plans de souscription d'actions

|   | <b>Nombre d'actions</b> | <b>Prix unitaire moyen pondéré de souscription</b><br>€ |
|---|-------------------------|---|
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2006</b> | 941 768                 | 9,28  |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 267 468                 | 8,57  |
| Options octroyées                                 | 71 500                  | 16,64   |
| Options exercées                                  | 97 440                  | 8,83  |
| Options annulées ou venues à expiration           | 11 500                  | 10,33   |
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2007</b> | 904 328                 | 9,89  |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 178 028                 | 8,42  |
| Options octroyées                                 | 172 000                 | 11,44   |
| Options exercées                                  | 11 000                  | 8,40  |
| Options annulées ou venues à expiration           | 17 310                  | 11,48   |
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2008</b> | 1 048 018               | 9,90  |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 168 018                 | 8,40  |

Le tableau suivant résume les informations relatives aux options en circulation et exerçables au 31 décembre 2008 :

| Fourchette de prix d'exercice (en euros) | Options en circulation                              |  |  | Options pouvant être exercées                              |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | Nombre d'options en circulation au 31 décembre 2008 | Durée moyenne pondérée de vie résiduelle (en années) | Prix d'exercice moyen pondéré (en euros) | Nombre d'options pouvant être exercées au 31 décembre 2008 | Prix d'exercice moyen pondéré (en euros) |
| 5-10                                     | 390 018   | 5  | 7,40                                     | 168 018  | 8,40                                     |
| 10-15                                    | 591 500   | 8,6  | 11,21                                    | -  | -  |
| 15-20                                    | 66 500  | 8,7  | 16,63                                    | -  | -  |

Les sociétés françaises doivent acquitter au moment de la levée de l'option des charges sociales sur la fraction du « rabais » (différence entre la valeur de marché le jour de l'attribution et le prix d'exercice) excédant 5 %.

Les sociétés françaises doivent acquitter des charges sociales sur la différence entre la valeur de marché des actions à la date de levée des options et leur prix de souscription (« plus-value d'acquisition »), si le bénéficiaire vend les actions sous-jacentes concernées (ou les convertit au porteur) :

- dans les cinq ans suivant l'octroi des options (dans le cas d'options attribuées après le 1er janvier 1997 et avant le 26 avril 2000) ;
- ou dans les quatre ans suivant l'octroi des options (dans le cas d'options attribuées à compter du 27 avril 2000).

Si une partie de la plus-value d'acquisition a été assujettie à charges sociales au moment de la levée de l'option au titre du rabais excédentaire, l'assiette de la plus-value d'acquisition soumise à charges sociales lors de la cession est diminuée du montant déjà imposé, en vue d'éviter une double imposition du rabais excédentaire.

Le taux de charges sociales peut représenter jusqu'à 48 % de la plus-value.

Le Groupe n'a pas enregistré au 31 décembre 2008 de provisions concernant ces charges sociales dans la mesure où l'engagement dépend d'événements non prévisibles : les valeurs futures des actions de la Société et la probabilité d'exercice de leurs options par les salariés.

#### *Comptabilisation des coûts de distribution de stock-options*

La valeur des options distribuées est déterminée par application de la méthode dite de Black & Scholes avec les paramètres ci-dessous :

|  | 2008         | 2007          | 2006          |
|--|--------------|---------------|---------------|
| Nombre d'options octroyées                         | 172 000      | 71 500        | 437 300       |
| Volatilité <sup>(1)</sup>                          | 68,44 %      | 41,6 %        | 37 %          |
| Taux d'intérêt                                     | 3,52 %       | 4,44 %        | 3,82 %        |
| Dividende attendu                                  | 0 %          | 0 %           | 0 %           |
| <b>Valeur de l'option (Black &amp; Scholes)</b>    | <b>7,28</b>  | <b>6,59 €</b> | <b>5,33 €</b> |
| <b>Coût des services rendus (milliers d'euros)</b> | <b>1 190</b> | <b>471</b>    | <b>2 331</b>  |

(1) Volatilité historique sur 12 mois glissants précédant l'attribution.

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits (3 ans). La charge s'est élevée à 1 169 K€ en 2008, 1 053 k€ en 2007 et 376 k€ en 2006.

## 10.4 Plans d'attribution d'actions gratuites

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration à attribuer aux dirigeants sociaux et à certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des droits d'acquies gratuitement un maximum de 100 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'attribuer 73 800 droits à actions gratuites le 16 décembre 2008. Ces actions sont acquies définitivement après un délai de 4 ans suivant l'attribution du droit.

## Tableau synthétique des plans d'actions gratuites

|  | Nombre d'actions |
|--|------------------|
| <b>Actions gratuites attribuées au 31 décembre 2007</b>        | 0                |
| Actions attribuées durant l'exercice 2008                      | 73 800           |
| <b>Actions gratuites attribuées au 31 décembre 2008</b>        | 73 800           |
| <i>Actions acquises par les bénéficiaires des attributions</i> | 0                |

### Comptabilisation des coûts d'attribution d'actions gratuites

La valeur des actions gratuites attribuées est égale à la moyenne des cours de l'action constatés lors des 20 séances de bourse précédant l'attribution, après application d'une décote d'incessibilité de 4 ans estimée à 20 %.

|   | 2008          |
|---|---------------|
| Nombre d'actions gratuites attribuées               | 73 800        |
| Moyenne pondérée des 20 dernières séances de bourse | 11,44 €       |
| Décote d'incessibilité                              | 20 %          |
| <b>Valeur de l'action gratuite</b>                  | <b>9,15 €</b> |
| <b>Coût des services rendus (milliers d'euros)</b>  | <b>642</b>    |

Le coût des services rendus est comptabilisé en charge sur la période d'acquisition des droits (3 ans).

## Note 11 – Engagements de crédit-bail et de loyer

### Bâtiment administratif et de recherche d'Illkirch (crédit-bail) :

Transgene a regroupé en décembre 2008 l'ensemble de ses équipes sur le site d'Illkirch, dans la banlieue de Strasbourg. Le projet a consisté à transférer la totalité des activités auparavant situées au centre-ville de Strasbourg dans un bâtiment neuf d'environ 6 900 m<sup>2</sup> de laboratoires et de bureaux, afin de satisfaire les besoins d'espace et d'améliorer les conditions de travail. Le coût de la construction et du terrain s'élève à 15,5 M€. Cet investissement est financé par un crédit-bail d'une durée de 15 ans, conclu avec un pool bancaire en octobre 2007, avec valeur résiduelle de 1,1 M€. La première échéance de loyer a eu lieu le 1<sup>er</sup> janvier 2009.

|   | 2008               |                                 |
|---|--------------------|---------------------------------|
|   | Paiements minimaux | Valeur actualisée des paiements |
| Moins d'un an                                     | 1 221              | 1 163                           |
| Plus d'un an mais moins de 5 ans                  | 5 006              | 4 240                           |
| Paiements minimaux totaux au titre de la location | 18 342             | 12 653                          |
| Moins les charges financières                     | 3 319              | 5 519                           |
| Capital restant du                                | 15 023             | 10 134                          |
| - dont courant                                    | 844                | 804                             |
| - dont non-courant                                | 14 179             | 9 330                           |

### Unité de fabrication d'Illkirch (crédit-bail) :

Transgene finance le bâtiment abritant son unité de fabrication pilote au moyen d'un contrat de crédit-bail depuis 1994. La capitalisation de cette unité, s'élevant à 3 506 K€ dont 160 K€ pour le terrain, figure dans le poste immobilisations corporelles du bilan.

Les échéances des loyers minima futurs au titre du contrat de crédit-bail s'analysent comme suit au 31 décembre 2008 :

|   | 2008                 |                                   | 2007                 |                                   | 2006                 |                                   |
|---|----------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
|   | Paielements minimaux | Valeur actualisée des paielements | Paielements minimaux | Valeur actualisée des paielements | Paielements minimaux | Valeur actualisée des paielements |
| Moins d'un an                                       | 284                  | 252                               | 460                  | 411                               | 575                  | 551                               |
| Plus d'un an mais moins de 5 ans                    | 122                  | 104                               | 407                  | 337                               | 863                  | 773                               |
| Paielements minimaux totaux au titre de la location | 406                  | 355                               | 867                  | 748                               | 1 438                | 1 324                             |
| Moins les charges financières                       | 10                   | 9                                 | 35                   | 30                                | 61                   | 57                                |
| Capital restant du                                  | 396                  | 347                               | 832                  | 718                               | 1 377                | 1 267                             |
| - dont courant                                      | 274                  | 243                               | 436                  | 376                               | 545                  | 501                               |
| - dont non-courant                                  | 122                  | 104                               | 396                  | 342                               | 832                  | 766                               |

Locaux de Strasbourg (location simple) :

Dans la perspective de son déménagement dans de nouveaux locaux situés à proximité de son unité de fabrication (Parc d'Innovation d'Illkirch), la Société a résilié le bail de ses locaux de Strasbourg avec effet au 31 mars 2009. Le loyer et les charges associées du premier trimestre 2009 (277 K€) ont été comptabilisés en « Autres produits et charges d'exploitation » sur l'exercice 2008.

Le montant des loyers relatifs à ce bâtiment enregistrés en charges au titre des exercices 2008, 2007 et 2006 s'élèvent respectivement à 1 034 k€, 867 K€ et 816 K€.

Locaux de Lyon (location simple) :

Transgene dispose également de locaux pour son département des maladies infectieuses situé à Lyon-Gerland. Un contrat de location d'une durée de 25 mois à été signé en octobre 2006, prorogé le 31 octobre 2008 pour une période d'un an pour un loyer annuel de 33,6 K€. Il est prévu que les personnels de Transgene soient transférés au 2<sup>ème</sup> trimestre 2009 dans de nouveaux locaux situés également à Lyon-Gerland.

Les autres dépenses de location (essentiellement du matériel de bureau et de laboratoire) ne sont pas significatives.

**Note 12 – Avantages au personnel**

Conformément aux dispositions de la loi française, Transgene participe au financement des retraites du personnel en France par le versement de cotisations, calculées sur la base des salaires, aux organismes qui gèrent les programmes de retraite. Transgene participe au financement des retraites de certains salariés en France en versant des cotisations, également basées sur les salaires, à des organismes privés de retraites complémentaires. Il n'y a pas d'autre engagement lié à ces contributions.

La loi française exige également le versement en une seule fois d'une indemnité de départ en retraite, déterminée en fonction de l'ancienneté et du niveau de rémunération au moment du départ. Les bénéfices de l'indemnité sont transférés uniquement aux salariés présents chez Transgene au moment du départ en retraite.

Le tableau ci-après résume les conditions et montants d'engagements actuariels de retraite aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006 :



| <b>(En milliers d'euros)</b>   | <b>31 décembre</b> |              |              |
|--|--------------------|--------------|--------------|
|  | <b>2008</b>        | <b>2007</b>  | <b>2006</b>  |
| Estimation des engagements à l'ouverture                             | 1 685              | 1 572        | 1 473        |
| Coût normal  | 129                | 119          | 113          |
| Intérêt sur la dette actuarielle                                     | 76                 | 63           | 59           |
| Gain (perte) actuariel   | 334                | (55)         | (73)         |
| Retraite payée   | –                  | (14)         | –            |
| <b>Estimation des engagements dus en cas de départ à la retraite</b> | <b>2 224</b>       | <b>1 685</b> | <b>1 572</b> |
| Ecart à amortir – perte actuarielle                                  | (459)              | (126)        | (182)        |
| Ecart à amortir – changement de convention collective                | –                  | –            | –            |
| Ecart à l'ouverture non amorti                                       | –                  | –            | –            |
| <b>Provision pour engagements de retraites</b>                       | <b>1 764</b>       | <b>1 559</b> | <b>1 390</b> |

La variation de l'engagement actuariel enregistré au passif du bilan pour les exercices 2008, 2007 et 2006 s'analyse de la manière suivante :

| <b>(En milliers d'euros)</b>                 | <b>2008</b> | <b>2007</b> | <b>2006</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Coût normal                                  | 129         | 119         | 113         |
| Intérêt sur la dette actuarielle             | 76          | 63          | 59          |
| Amortissement de l'écart - perte actuarielle | –           | 2           | 11          |
| Coût total                                   | 205         | 184         | 183         |
| Prestations payées                           | –           | (14)        | –           |
| <b>Coût net des indemnités de retraites</b>  | <b>205</b>  | <b>170</b>  | <b>183</b>  |

Les hypothèses retenues pour le calcul des engagements de retraite sont les suivantes :

|   | <b>Au 31 décembre</b> |             |             |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
|   | <b>2008</b>           | <b>2007</b> | <b>2006</b> |
| Taux d'actualisation                      | 3,8 %                 | 4,5 %       | 4,0 %       |
| Taux d'augmentation des salaires          | 3 %                   | 3 %         | 3 %         |
| Conditions de départ à la retraite :      |                       |             |             |
| ▪ cadres : départ volontaire à 62 ans     |                       |             |             |
| ▪ non-cadres : départ volontaire à 60 ans |                       |             |             |

Transgene, Inc. a été créée en 1996 et n'emploie qu'un salarié ayant peu d'ancienneté. Les engagements d'indemnités de retraite ne sont pas significatifs.

Transgene étant soumis au barème de la Convention collective de la pharmacie, l'Accord National Interprofessionnel n'a pas d'impact sur les engagements de retraite.

Le volume d'heures de formation cumulé correspondant aux droits acquis au titre du DIF (Droit Individuel à la Formation) s'élève à 16 584 heures au 31 décembre 2008 (sur la base des heures validées au 1<sup>er</sup> janvier 2009), déduction faite de 175 heures de formation réalisée durant l'exercice 2008. La provision correspondante au 31 décembre 2008 se monte à 56 k€.

## Note 13 – Autres passifs

### 13.1. Autres passifs courants

| <b>En milliers d'euros</b>                                 | <b>Au 31 décembre</b> |              |              |
|--|-----------------------|--------------|--------------|
|  | <b>2008</b>           | <b>2007</b>  | <b>2006</b>  |
| Dettes fiscales et sociales et autres dettes à court terme | 3 521                 | 3 247        | 2 625        |
| Produits constatés d'avance                                | 3 329                 | 2 993        | 2 302        |
| Autres passifs à court terme                               | 1 235                 | -            | -            |
| <b>Total</b>   | <b>8 085</b>          | <b>6 240</b> | <b>4 927</b> |

Les autres passifs à court terme correspondent à l'indemnité forfaitaire de sortie des locaux de Strasbourg et au loyer du 1<sup>er</sup> trimestre 2009 de ces mêmes locaux.

### 13.2. Autres produits et charges

| En milliers d'euros                                    | Au 31 décembre |              |           |
|--|----------------|--------------|-----------|
|  | 2008           | 2007         | 2006      |
| Abandon par l'AFM de l'avance conditionnée             | 3 049          | -            | -         |
| Subvention d'investissement                            | 15             | 15           | 15        |
| Autres produits  | 60             | 6            | 8         |
| <b>Total des produits</b>                              | <b>3 124</b>   | <b>21</b>    | <b>23</b> |
| Indemnité de sortie des locaux de Strasbourg (*)       | -              | (950)        | -         |
| Amortissements accélérés d'immobilisations corporelles | (1 221)        |              | -         |
| Autres charges   | (278)          | (2)          | -         |
| <b>Total des charges</b>                               | <b>1 499</b>   | <b>(952)</b> | <b>-</b>  |
| <b>Total</b>   | <b>1 625</b>   | <b>(931)</b> | <b>23</b> |

(\*) Cette indemnité forfaitaire est destinée à couvrir les frais de remise à l'état initial incombant au locataire. La dotation à la provision a été comptabilisée en « Autres produits et charges opérationnels » au compte de résultat 2007. Au 31.12.2008, le montant est comptabilisé en « Autres passifs à court terme ». Il a été réglé en février 2009.

#### Note 14 – Produits des collaborations et accords de licence

|  | 2008         | 2007          | 2006         |
|--|--------------|---------------|--------------|
| A.F.M. (Programme Myopathie de Duchenne) | 489          | 649           | 1 727        |
| Bio-production et collaborations         | 2 899        | 1 433         | 1 354        |
| Redevances et produits de licences       | 1 074        | 23 752        | 639          |
| <b>Total</b>                             | <b>4 462</b> | <b>25 834</b> | <b>3 720</b> |

#### Note 15 – Subventions

|   | 2008         | 2007         | 2006         |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Subventions de recherche et développement | 3 885        | 473          | 309          |
| Crédit d'impôt recherche                  | 5 602        | 1 712        | 1 517        |
| <b>Total</b>                              | <b>9 487</b> | <b>2 185</b> | <b>1 826</b> |

La Société dispose d'une créance sur l'Etat de 9 551 K€ au 31 décembre 2008, au titre du crédit d'impôt recherche. Cette créance peut être utilisée en règlement de l'impôt sur les sociétés. Son remboursement en numéraire peut être demandé, en cas de non-utilisation, au cours de la quatrième année suivant sa création. La Société a déposé début 2009 une demande de remboursement anticipé de la totalité de la créance, conformément aux dispositions de la loi de finances rectificative pour 2008.

| Années de remboursement prévu | Montants K€ |       |
|-------------------------------|-------------|-------|
|                               | 2008        | 2007  |
| 2008                          |             | 717   |
| 2009                          | 9 551       | 743   |
| 2010                          | -           | 1 539 |
| 2011                          | -           | 1 675 |
| 2012                          | -           |       |
|                               | 9 551       | 4 674 |

#### Note 16 – Gains des placements nets d'emprunts

| En milliers d'euros                                   | 31 décembre  |              |             |
|---|--------------|--------------|-------------|
|   | 2008         | 2007         | 2006        |
| Revenus des placements financiers                     | 4 038        | 2 013        | 587         |
| Coût de l'endettement                                 | (26)         | (33)         | (36)        |
| <b>Total des gains des placements nets d'emprunts</b> | <b>4 012</b> | <b>1 980</b> | <b>551</b>  |
| Produits financiers divers                            | 15           | 36           | 34          |
| Charges financières diverses                          | (79)         | (63)         | (59)        |
| Gains et pertes de change                             | 6            | (16)         | (43)        |
| <b>Total</b>  | <b>(58)</b>  | <b>(43)</b>  | <b>(68)</b> |
| <b>Résultat Financier</b>                             | <b>3 954</b> | <b>1 937</b> | <b>483</b>  |

## Note 17 – Impôts sur les sociétés

### 17.1. Impôt courant

Le Groupe étant déficitaire, la charge d'impôt courant du Groupe correspond à l'impôt forfaitaire annuel, reclassé en charges d'exploitation à partir de l'exercice 2006. La filiale américaine n'a reconnu aucun produit ou charge d'impôt courant en 2008, 2007 et 2006.

### 17.2. Impôt différé

L'écart entre le taux d'impôt sur les bénéfices en France et le taux effectif d'impôt s'analyse ainsi :

| En milliers d'euros                 | 2008      | 2007      | 2006      |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Charge normale d'impôt en France    | 34,43 %   | 34,43 %   | 34,43 %   |
| Actifs d'impôt différé non reconnus | (42,84) % | (66,48) % | (35,48) % |
| Différences permanentes             | 8,42 %    | 32,1 %    | 1,1 %     |
| Taux effectif d'impôt               | 0 %       | 0 %       | 0 %       |
| Résultat avant impôt                | (18 000)  | (5 521)   | (22 031)  |
| Impôt sur les bénéfices             | -         | -         | -         |

L'impôt différé actif de Transgene comprend les éléments suivants :

| En milliers d'euros                              | 31 décembre    |                |                |
|--|----------------|----------------|----------------|
|  | 2008           | 2007           | 2006           |
| Reports déficitaires                             | 267 831        | 244 210        | 231 485        |
| Frais de licences capitalisés restant à déduire  | 513            | 1 169          | 3 097          |
| Indemnités de départ à la retraite               | 1 765          | 1 560          | 1 390          |
| Effets d'actualisation des créances à long terme | -              | -              | 27             |
| Autres éléments                                  | 149            | 183            | 35             |
| <b>Total base d'impôt différé actif</b>          | <b>270 258</b> | <b>247 122</b> | <b>235 922</b> |
| Taux d'impôt                                     | 34,43 %        | 34,43 %        | 34,43 %        |
| <b>Actif d'impôt différé</b>                     | <b>93 050</b>  | <b>85 084</b>  | <b>81 228</b>  |
| Actif d'impôt différé non reconnu <sup>(1)</sup> | (92 611)       | (84 900)       | (81 228)       |
| <b>Impôt différé actif</b>                       | <b>439</b>     | <b>184</b>     | <b>-</b>       |

<sup>(1)</sup> l'incertitude de résultat taxable dans les 3 ans à venir conduit la société à ne pas reconnaître les impôts différés actifs pour leur montant total.

L'impôt différé passif de Transgene est composé des éléments suivants :

| En milliers d'euros               | 31 décembre |            |          |
|-----------------------------------|-------------|------------|----------|
|                                   | 2008        | 2007       | 2006     |
| Crédit-bail                       | 730         | 456        | -        |
| Autres                            | 544         | 78         | -        |
| Total base d'impôt différé passif | 1 274       | 534        | -        |
| Taux d'impôt                      | 34,43 %     | 34,43 %    | 34,43 %  |
| <b>Impôt différé passif</b>       | <b>439</b>  | <b>184</b> | <b>-</b> |

Au 31 décembre 2008, Transgene dispose de reports déficitaires en France, indéfiniment reportables, pour un total de 267 831 K€. Transgene ne dispose d'aucun report déficitaire provenant de sa filiale américaine.

## Note 18 – Personnel

### 18.1. Effectifs

Les effectifs inscrits du Groupe s'élevaient respectivement à 241 au 31 décembre 2008 et 214 salariés aux 31 décembre 2007.

|              | <b>Hommes</b> | <b>Femmes</b> | <b>Total</b> |
|--------------|---------------|---------------|--------------|
| Cadres       | 56            | 78            | 134          |
| Etam         | 23            | 84            | 107          |
| <b>Total</b> | <b>79</b>     | <b>162</b>    | <b>241</b>   |

## 18.2. Dépenses de personnel

Les charges de personnel comprises dans le résultat de Transgene (masse salariale, taxes, charges des retraites, provisions pour le Droit Individuel à la Formation, frais annexes) sont réparties ainsi :

| <b>En milliers d'euros</b>            | <b>2008</b>   | <b>2007</b>   | <b>2006</b>   |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Frais de recherche et développement   | 13 903        | 11 889        | 10 217        |
| Frais généraux et administratifs      | 1 985         | 1 676         | 1 389         |
| <b>Total des charges de personnel</b> | <b>15 888</b> | <b>13 565</b> | <b>11 606</b> |

La charge relative aux options de souscription d'actions et actions gratuites attribuées au personnel s'est élevée à :

| <b>En milliers d'euros</b>            | <b>2008</b>  | <b>2007</b>  | <b>2006</b> |
|---------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| Frais de recherche et développement   | 655          | 639          | 164         |
| Frais généraux et administratifs      | 514          | 414          | 212         |
| <b>Total des charges de personnel</b> | <b>1 169</b> | <b>1 053</b> | <b>376</b>  |

## Note 19 - Rémunération des dirigeants

| En k€               | Avantages à court terme | Avantages postérieurs à l'emploi | Autres avantages à long terme | Indemnités de fin de contrat | Paiements en actions |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Administrateurs     | 42,0                    | -                                | -                             | -                            | -                    |
| Directeurs généraux | 165,5                   | -                                | -                             | -                            | -                    |
| <b>Total</b>        | <b>207,5</b>            | <b>-</b>                         | <b>-</b>                      | <b>-</b>                     | <b>-</b>             |

Les rémunérations de dirigeants refacturées par Mériex Alliance à la Société en 2008 se sont montées à 496 K€.

Aucune avance ou crédit n'a été alloué aux dirigeants.

## Note 20 – Entreprises liées

| <b>En milliers d'euros</b>      | <b>2008</b>     |               |
|---------------------------------|-----------------|---------------|
|                                 | <b>Créances</b> | <b>Dettes</b> |
| BioMériex S.A.                  | -               | 4             |
| BioMériex China                 | -               | -             |
| Mériex Alliance (ex Accra)      | -               | 9             |
| BioMerieux Inc.                 | -               | 9             |
| Advance Bioscience Laboratories | -               | 39            |
| <b>Total</b>                    | <b>-</b>        | <b>61</b>     |

| <b>En milliers d'euros</b>                 | <b>2008</b>     |                |
|--|-----------------|----------------|
|  | <b>Produits</b> | <b>Charges</b> |
| BioMériex S.A. <sup>(1)</sup>              | -               | 34             |
| BioMériex China                            | -               | -              |
| Merieux Alliance (ex-Accra) <sup>(2)</sup> | -               | 1 247          |
| BioMériex Inc. <sup>(3)</sup>              | -               | 44             |
| Advance Bioscience Laboratories            | -               | 163            |
| <b>Total</b>                               | <b>-</b>        | <b>1 488</b>   |

<sup>(1)</sup> Les produits correspondent à des opérations de recherche, les charges à des achats de matériels et de consommables de laboratoire;

<sup>(2)</sup> Les charges correspondent au contrat de prestations de service rendues par Mériex Alliance ;

<sup>(3)</sup> Les charges correspondent au contrat de prestations de services, de refacturation de personnel et de loyer conclu entre Transgene Inc. et BioMerieux Inc.

## Note 21 – Engagements hors-bilan

Le Groupe n'a donné aucun engagement (cautions, nantissements,...). Le Groupe s'est engagé à l'égard d'un certain nombre de tiers à verser des paiements d'étapes ou redevances dans le cadre d'accords de collaboration ou de licences, qui dépendent d'événements futurs dont la réalisation reste incertaine à ce jour.

Par ailleurs, le Groupe n'est pas engagé au 31 décembre 2008 dans des transactions de couverture de risque de change ou de taux.

## Note 22 – Information sectorielle

Le Groupe conduit ses activités exclusivement en recherche et développement pharmaceutiques de vaccins thérapeutiques et de produits d'immunothérapie, dont aucun n'est actuellement commercialisé. Ses activités sont localisées pour la quasi totalité en France. Le Groupe a donc décidé de ne retenir qu'un secteur pour l'établissement et la présentation de ses comptes.

## Note 23 – Ventilation des actifs et passifs par échéance

### 2008

| Créances (en milliers d'euros)     | Montant brut  | A un an au plus | A plus d'un an |
|------------------------------------|---------------|-----------------|----------------|
| Autres immobilisations financières | 425           | 425             | -              |
| Clients                            | 1 298         | 1 298           | -              |
| Crédit d'impôt recherche           | 9 551         | 9 551           | -              |
| Etat, TVA et autres collectivités  | 1 184         | 1 184           | -              |
| Personnel et comptes rattachés     | 53            | 53              | -              |
| Autres créances                    | 2 964         | 2 964           | -              |
| <b>Total</b>                       | <b>15 475</b> | <b>15 475</b>   | -              |

| Dettes (en milliers d'euros) | Montant brut  | A un an au plus | A plus d'un an et 5 ans au plus | A plus de 5 ans |
|------------------------------|---------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Avances conditionnées        | 825           | -               | -                               | 825             |
| Fournisseurs                 | 6 124         | 6 124           | -                               | -               |
| Crédit-bail                  | 15 570        | 1 158           | 3 955                           | 10 457          |
| Engagements de retraites     | 1 764         | 25              | 333                             | 1 406           |
| Dettes sociales et fiscales  | 3 521         | 3 521           | -                               | -               |
| Produits constatés d'avances | 3 329         | 3 329           | -                               | -               |
| <b>Total</b>                 | <b>31 133</b> | <b>14 157</b>   | <b>4 288</b>                    | <b>12 688</b>   |

### 2007

| Actifs (en milliers d'euros)      | Montant brut | A un an au plus | A plus d'un an |
|-----------------------------------|--------------|-----------------|----------------|
| Actifs financiers                 | 383          | -               | 383            |
| Clients                           | 1 832        | 1 832           | -              |
| Crédit d'impôt recherche          | 4 674        | 717             | 3 957          |
| Etat, TVA et autres collectivités | 772          | 772             | -              |
| Personnel et comptes rattachés    | 78           | 78              | -              |
| Autres créances                   | 872          | 861             | 11             |
| <b>Total</b>                      | <b>8 611</b> | <b>4 260</b>    | <b>4 351</b>   |

| Passifs (en milliers d'euros)     | Montant brut  | A un an au plus | A plus d'un an et 5 ans au plus | A plus de 5 ans |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| AFM                               | 3 049         | -               | -                               | 3 049           |
| Fournisseurs                      | 4 706         | 4 706           | -                               | -               |
| Crédit-bail                       | 832           | 436             | 396                             | -               |
| Provision pour risques et charges | 950           | -               | 950                             | -               |
| Engagements de retraites          | 1 559         | 0               | 66                              | 1 493           |
| Dettes sociales et fiscales       | 3 247         | 3 247           | -                               | -               |
| Produits constatés d'avances      | 2 993         | 2 993           | -                               | -               |
| <b>Total</b>                      | <b>17 336</b> | <b>11 382</b>   | <b>1 412</b>                    | <b>4 542</b>    |

## **Note 24 – Evénements postérieurs à la clôture**

Néant.

## **Note 25 – Objectifs et politiques de gestion des risques financiers**

### Risque de taux d'intérêt

La Société est exposée à des risques de marché liés aux taux d'intérêt sur sa dette de crédit-bail et sur le placement de sa trésorerie en fonds communs de placement. Elle n'a conclu aucun contrat de couverture de taux d'intérêt au 31 décembre 2008.

Le Groupe s'est endetté au taux du marché (variable) dans le cadre d'un contrat de crédit-bail finançant son unité de fabrication pilote. Au 31 décembre 2008, le capital restant dû et portant intérêt à taux variable basé sur l'Euribor 3 mois s'établissait à 152 K€. Une hausse de 1 % de l'Euribor 3 mois entraînerait une hausse corrélative des frais financiers annuels de 1,5 K€.

Le Groupe s'est endetté au taux du marché (variable) dans le cadre d'un contrat de crédit-bail finançant son bâtiment à usage mixte de bureaux et de laboratoires. Le contrat d'une durée de 15 ans et d'un montant de 16 M€ maximum comprend 25 % d'avances remboursables à très faible taux d'intérêt consenties par les collectivités locales. La mise en loyer a eu lieu le 1<sup>er</sup> janvier 2009. Une hausse de 1 % de l'Euribor 3 mois entraînerait une hausse corrélative des frais financiers annuels de 120 K€.

La Société contrôle les risques liés à la gestion de ses liquidités en ayant des procédures centralisées de suivi et d'approbation. Les liquidités sont investies dans des valeurs mobilières de placement sûres et offrant une grande qualité de signature. Il n'a pas de dettes bancaires au 31 décembre 2008. La trésorerie placée en 2008 dans des fonds communs de placement s'établissait à 86,9 M€. La variation de 1 % du taux de son taux de rémunération aurait un impact de 870 K€ sur les produits financiers.

### Risque de change

La Société publie ses états financiers consolidés en euros. Cependant, une partie de ses produits et charges est libellée en dollars américains. Un renforcement ou un affaiblissement de l'euro face au dollar américain peut avoir un impact sur le résultat opérationnel.

La Société a des comptes bancaires libellés en dollars américains. Ces montants ne couvrent que partiellement les risques liés à la fluctuation de l'euro avec le dollar américain. Au 31 décembre 2008, Transgene plaçait 400 kUS\$ dans un fond commun de placement libellé en US\$, représentant environ 5 mois de dépenses libellées en dollars américains. Les décaissements nets en dollars américains se sont montés à 1 MUS\$ en 2008.

### Risques liés aux besoins de trésorerie

Les réserves en terme de liquidités au 31 décembre 2008 devraient permettre à la Société de financer ses dépenses d'exploitation courante pour les trois prochaines années.

La Société a, et aura besoin de capitaux importants pour financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement et notamment, les études pré-cliniques et essais cliniques de ses futurs produits, la mise au point des procédés et la construction d'une unité à l'échelle industrielle et commerciale, le renforcement de ses capacités de contrôle de qualité, de ses capacités réglementaires, commerciales et administratives. Elle aura également besoin de capitaux importants pour fabriquer et distribuer tout produit destiné à être commercialisé.

### Gestion du capital

Les capitaux propres constituent la quasi-totalité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par la situation structurellement déficitaire du groupe et le risque associé au domaine d'activité (recherche-développement pharmaceutique). La Société se financera pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette.

## 20.1.2. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

### COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

43, rue de la Bourse  
69002 Lyon  
S.A.R.L.

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Lyon

### ERNST & YOUNG et Autres

41, rue Ybry  
92576 Neuilly-sur-Seine Cedex  
S.A.S. au capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Versailles

Transgene  
Exercice clos le 31 décembre 2008

### Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2008, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Transgene, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

#### II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note 1.7.2 des annexes expose les modalités déterminées par la société pour le traitement des coûts de recherche et développement. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations données dans l'annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

#### III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Lyon et Neuilly-sur-Seine, le 27 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

ERNST & YOUNG et Autres

Bernard Chabanel

Daniel Noël

**20.1.3. Comptes annuels et annexes de la société Transgene SA**

**BILAN - ACTIF**  
(en milliers d'euros)

|  | Notes | 31 décembre    |                |
|--|-------|----------------|----------------|
|  |       | 2008           | 2007           |
|  |       | €              | €              |
| <b>Immobilisations incorporelles brutes</b>          |       | <b>3 435</b>   | <b>27 184</b>  |
| (amortissements et provisions cumulés)               |       | (1 871)        | (25 515)       |
| <b>Immobilisations incorporelles – nettes</b>        | 13    | <b>1 564</b>   | <b>1 669</b>   |
| Immobilisations corporelles :                        |       |                |                |
| Agencements et installations                         |       | 8 191          | 8 039          |
| Matériel de laboratoire                              |       | 11 882         | 11 783         |
| Matériel de transport, de bureau et informatique     |       | 2 114          | 1 505          |
| Immobilisations en cours                             |       | 1 117          | 185            |
| <b>Total des immobilisations corporelles brutes</b>  |       | <b>23 304</b>  | <b>21 512</b>  |
| (amortissements et provisions cumulés)               |       | (17 766)       | (16 611)       |
| <b>Immobilisations corporelles – nettes</b>          | 12    | <b>5 538</b>   | <b>4 901</b>   |
| <b>Immobilisations financières – nettes</b>          | 14    | <b>448</b>     | <b>406</b>     |
| <b>Total actif immobilisé</b>                        |       | <b>7 550</b>   | <b>6 976</b>   |
| Actif circulant :                                    |       |                |                |
| Stocks   | 7     | 595            | 540            |
| Clients  | 8     | 1 298          | 1 832          |
| Crédit d'impôt recherche à recevoir                  | 11    | 9 551          | 4 674          |
| Etat – T.V.A. récupérable et autres créances d'impôt |       | 1 184          | 772            |
| Autres créances                                      | 9     | 2 764          | 550            |
| Disponibilités et valeurs mobilières de placement    | 6     | 86 170         | 109 545        |
| <b>Total actif circulant :</b>                       |       | <b>101 562</b> | <b>117 913</b> |
| Charges constatées d'avance                          |       | 254            | 401            |
| Ecarts de conversion actif                           |       | -              | 1              |
| <b>TOTAL DE L'ACTIF</b>                              |       | <b>109 366</b> | <b>125 291</b> |



**BILAN - PASSIF**  
(en milliers d'euros)

|  | Notes | 31 décembre    |                |
|--|-------|----------------|----------------|
|  |       | 2008           | 2007           |
|  |       | €              | €              |
| Capitaux propres :                                     |       |                |                |
| Capital souscrit, valeur nominale appelée et souscrite |       | 50 580         | 50 549         |
| Primes d'émission                                      |       | 297 785        | 297 702        |
| Réserve légale   |       | 248            | 248            |
| Report à nouveau                                       |       | (239 714)      | (233 628)      |
| Résultat de l'exercice                                 |       | (16 344)       | (6 087)        |
| Provisions réglementées                                |       | -              | -              |
| <b>Capitaux propres</b>                                | 15    | <b>92 554</b>  | <b>108 784</b> |
| Avance conditionnée AFM                                |       | 825            | 3 049          |
| <b>Autres fonds propres</b>                            |       | <b>825</b>     | <b>3 049</b>   |
| Provision pour engagements de retraite                 |       | 1 764          | 1 559          |
| Autres provisions pour risques et charges              |       | -              | 951            |
| <b>Provisions pour risques et charges</b>              | 17    | <b>1 764</b>   | <b>2 510</b>   |
| Fournisseurs et comptes rattachés                      |       | 6 129          | 4 706          |
| Dettes sociales et fiscales                            |       | 3 524          | 3 249          |
| Autres charges à payer                                 |       | 1 241          | -              |
| <b>Dettes d'exploitation</b>                           |       | <b>10 894</b>  | <b>7 955</b>   |
| Produits constatés d'avance                            |       | 3 329          | 2 993          |
| Ecarts de conversion passif                            |       | -              | -              |
| <b>TOTAL DU PASSIF</b>                                 |       | <b>109 366</b> | <b>125 291</b> |

**COMPTES DE RESULTAT**  
(en milliers d'euros)

|   | Notes | Exercices clos le |                 |
|---|-------|-------------------|-----------------|
|   |       | 31 décembre       |                 |
|   |       | 2008              | 2007            |
|   |       | €                 | €               |
| <b>Produits d'exploitation</b>                    |       |                   |                 |
| Produits des collaborations et accords de licence | 3.1   | 4 462             | 25 834          |
| Subventions                                       |       | 3 885             | 472             |
| Autres produits                                   | 3.2   | 5 439             | 6               |
| <b>Total des produits d'exploitation</b>          |       | <b>13 786</b>     | <b>26 312</b>   |
| <b>Charges d'exploitation</b>                     |       |                   |                 |
| Frais de recherche et développement               |       | (31 905)          | (28 410)        |
| Frais généraux et administratifs                  |       | (4 739)           | (5 329)         |
| Autres charges                                    |       | (3 765)           | (950)           |
| <b>Total des charges d'exploitation</b>           |       | <b>(40 409)</b>   | <b>(34 689)</b> |
| <b>Résultat opérationnel</b>                      |       | <b>(26 623)</b>   | <b>(8 377)</b>  |
| Produits financiers                               | 4     | 5 287             | 739             |
| Charges financières                               | 4     | (543)             | (142)           |
| Différences de change                             | 4     | (3)               | (17)            |
| <b>Résultat courant avant impôts</b>              |       | <b>(21 882)</b>   | <b>(7 797)</b>  |
| (Charges) ou produits exceptionnels nets          | 5     | (64)              | (2)             |
| Impôt   | 22    | 5 602             | 1 712           |
| <b>Résultat net</b>                               |       | <b>(16 344)</b>   | <b>(6 087)</b>  |

## ANNEXE AUX COMPTES ANNUELS

(pour l'exercice clos le 31 décembre 2008)

Les notes et tableaux présentés ci-après font partie intégrante des comptes annuels. Les comptes annuels au 31 décembre 2008 font ressortir un total du bilan de 109 366 K€ et une perte de 16 344 K€.

### 1. NATURE DE L'ACTIVITE ET SYNTHÈSE DES PRINCIPES COMPTABLES

#### 1.1. Nature de l'activité

Transgene (« la Société ») est une société anonyme régie par les dispositions de la loi française. Elle a été créée en 1979 pour mettre en œuvre les techniques émergentes du génie génétique dans le cadre de recherches sous contrats avec des groupes industriels dans le domaine de l'immunologie, de la virologie, de la biologie moléculaire et cellulaire et de la chimie des protéines. La Société conçoit et développe des vaccins thérapeutiques et des produits d'immunothérapie pour le traitement des cancers et des maladies infectieuses.

#### 1.2. Principes comptables et changements de méthodes

Les comptes annuels sont établis conformément aux principes comptables généralement admis en France, en conformité avec la loi du 30 avril 1983 et le décret du 29 novembre 1983 relatifs au Plan Comptable Général, et au règlement 99-03 du 29 avril 1999 relatif au PCG « refonte 1999 ».

Le nouveau règlement sur les actifs (CRC 02-10 et 04-06) a été appliqué à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2005.

#### 1.3. Constatation des produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de Transgene sont constitués de revenus de licences de brevets et de collaborations dans les domaines de la recherche (y compris sous la forme de remboursements de frais engagés par Transgene), du développement et de la production.

##### 1.3.1 Licences de brevets

Les produits issus des licences de brevets consistent généralement en des droits d'accès à la technologie payés à signature de l'accord et non remboursables, en financement par paiements d'étapes et en d'autres paiements comme les redevances.

##### *Droits d'accès à la technologie payés à signature de l'accord et non remboursables*

Dans le cas où Transgene n'est pas engagé à réaliser des travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature, ces droits sont enregistrés en produits d'exploitation lors de leur règlement ou de la naissance de la créance recouvrable.

Dans le cas où Transgene poursuit certains travaux de développement de la technologie postérieurement à la signature ou si Transgene a une obligation ultérieure de livraison de produit, ces droits sont enregistrés en produits d'exploitation de façon étalée sur la période de développement ou de livraison du produit.

##### *Paiements d'étape*

Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à son règlement par le tiers devant être levées par Transgene. Les faits générateurs sont généralement les résultats scientifiques obtenus par Transgene ou des éléments exogènes tels que les approbations réglementaires, le lancement d'études cliniques ou la sélection de produits propres à un développement pharmaceutique.

##### *Redevances*

Les redevances de licences sont basées sur les ventes réalisées par les licenciés de produits ou de technologies. Elles sont comptabilisées selon les termes de l'accord de licence lorsque les ventes peuvent être déterminées de façon fiable et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée. Des estimations provisoires de redevances à percevoir sont réalisées à travers les statistiques de ventes et leur tendance.

### 1.3.2 Contrats de service et de fabrication

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de recherche ou de fabrication par Transgene, avec obligations de moyens vis-à-vis des clients. Dans le cas du contrat avec l'Association Française contre les Myopathies (AFM), Transgene est remboursée des coûts qu'elle supporte. Ces remboursements sont comptabilisés en produits d'exploitation au fur et à mesure de l'enregistrement des coûts correspondants (se reporter à la note 2 concernant l'accord avec l'Association Française contre les Myopathies). Pour les autres cas, Transgene facture ses prestations à un prix défini contractuellement, généralement en fonction du temps passé, et les facturations sont enregistrées en produits d'exploitation au fur et à mesure des travaux effectués.

Certains contrats prévoient la réalisation de prestations de fabrication avec obligation de résultats. Dans ces cas, les prestations sont enregistrées en produits d'exploitation au compte de résultat après contrôle qualité satisfaisant et acceptation du client.

Les encaissements correspondant à des revenus non encore comptabilisés au résultat selon les principes exposés plus haut sont enregistrés en « produits constatés d'avance » au passif du bilan, jusqu'à ce qu'ils remplissent les critères d'enregistrement au résultat.

### 1.4. Crédit d'impôt recherche afférent aux frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement donnent droit à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issue de la période pendant laquelle les dépenses ont été comptabilisées. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement à compter de la quatrième année suivant celle durant laquelle il est né. Il est comptabilisé sur la ligne « Impôts » du compte de résultat.

### 1.5. Disponibilités et valeurs mobilières de placement à court terme

La Société considère comme disponibilités et valeurs mobilières de placement les placements très liquides, c'est à dire pouvant être achetés ou revendus à tout moment sur la base de prix déterminés journallement, et ne présentant pas de risque significatif de taux et de contrepartie. Ces valeurs mobilières de placement sont constituées de Fonds Communs de Placement investis pour la plus grande part sur des actifs sous-jacents monétaires, obligataires et des emprunts d'état. Les valeurs mobilières de placement sont évaluées au prix de revient déterminé selon la méthode du premier entré / premier sorti ou à leur valeur de marché si celle-ci est inférieure.

### 1.6. Stocks

Les stocks sont évalués au prix de revient, déterminé selon la méthode du coût moyen unitaire pondéré ou à leur valeur de marché si celle-ci est inférieure. Ils se composent principalement de produits chimiques et de fournitures de laboratoire. Une provision pour obsolescence ou faible rotation est constatée, le cas échéant.

### 1.7. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont valorisées au coût d'acquisition. Un amortissement est enregistré en résultat en fonction de la durée probable d'utilisation du bien, selon les modalités suivantes :

|   | Méthode d'amortissement | Durée      |
|---|-------------------------|------------|
| Constructions, agencements et installations   | Linéaire                | 8 à 20 ans |
| Equipements de laboratoire                    | Linéaire                | 5 à 20 ans |
| Matériel de bureau et équipement informatique | Linéaire                | 3 à 10 ans |
| Mobilier de bureau                            | Linéaire                | 10 ans     |

L'application du nouveau règlement sur les actifs (CRC 02-10 et 04-06) n'a pas eu d'incidence sur les comptes. En effet, de par la nature de ses actifs immobilisés leur niveau de décomposition n'a pas conduit à modifier les valeurs des actifs ou les plans d'amortissement.

Les éléments d'une immobilisation ayant des durées d'utilisation significativement différentes de l'élément principal, ont un plan d'amortissement propre dès lors que la valeur de ces éléments représente au moins 25 % de la valeur de l'ensemble immobilisé.

### 1.8. Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur la prime d'émission.

## 1.9. Coûts de recherche et développement

Les frais de recherche appliquée et de développement comprennent les coûts directs et indirects engagés sur les projets, à l'exclusion de toute quote-part de frais généraux. Les coûts directs et indirects correspondent principalement aux salaires des chercheurs et techniciens de recherche, à l'amortissement des biens utilisés et aux coûts des matières et autres services consommés.

Les frais de recherche sont comptabilisés en charges au compte de résultat, dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus. Les frais de développement sont capitalisés lorsque les conditions requises sont remplies.

La Société considère que les frais encourus pour la mise au point de ses produits pharmaceutiques revêtent la qualité de frais de recherche jusqu'au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires. Postérieurement à ce dépôt, ils revêtent la qualité de frais de développement.

## 1.10. Autres immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont composées principalement de licences, de brevets acquis et de logiciels informatiques.

|                                     | Méthode d'amortissement | Durée d'amortissement |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Logiciels et licences informatiques | Linéaire                | 1 an                  |
| Brevets acquis                      | Linéaire                | 5 ans                 |

## 1.11. Titres de participation

Les titres de participation sont évalués à leur coût historique. Ils sont, le cas échéant, dépréciés par voie de provision pour les ramener à leur valeur actuelle à la date de clôture de l'exercice.

## 1.12. Autres immobilisations financières

Les autres immobilisations financières sont constituées exclusivement de dépôts et cautionnements concernant des biens en location. Ils sont valorisés au coût de revient et dépréciés, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation.

## 1.13. Charges constatées d'avance et autres actifs circulants

Les charges constatées d'avance et les autres créances de l'actif circulant sont valorisées au coût d'acquisition et dépréciées, le cas échéant, pour refléter leur valeur nette de réalisation.

## 1.14. Provisions pour risques et charges et indemnités de départ à la retraite

Des provisions sont constituées pour couvrir les risques et charges liés aux opérations de la Société. En particulier, en matière de retraites et pensions du personnel, les droits acquis par le personnel en activité sont estimés selon des évaluations actuarielles tenant compte des probabilités de mortalité et de maintien dans la société, ainsi que de l'évolution prévisible des rémunérations.

## 1.15. Conversion des éléments en devises

Les liquidités immédiates en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les écarts résultant de cette conversion sont directement comptabilisés en résultat de l'exercice.

Les créances et les dettes en monnaies étrangères sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les différences résultant de cette conversion sont inscrites dans les postes « écarts de conversion » au bilan (à l'actif pour les pertes latentes, au passif pour les gains latents).

Les pertes latentes donnent lieu à la constitution de provisions pour risques passées en charges de l'exercice.

## 1.16. Impôt

La charge d'impôt sur les sociétés correspond à l'impôt exigible calculé au taux de droit commun en vigueur à la clôture de l'exercice, ainsi qu'au montant du crédit d'impôt recherche (voir note 1.4.).

La situation fiscale latente est calculée sur la base des différences existant entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs présentés au bilan. Ces différences sont déterminées en fonction des dispositions fiscales et taux d'impôt escomptés au moment où ces différences s'inverseront.

## 2. ACCORDS AVEC L'AFM

Transgene a conclu des accords avec l'Association Française contre les Myopathies (AFM), association privée à but non lucratif, dont la vocation est la lutte contre les myopathies.

Un premier accord est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juillet 1995 pour une période de trois ans et un second a été conclu le 1<sup>er</sup> octobre 1998 pour une durée se terminant le 30 juin 2001. Ces accords prévoyaient que Transgene développe un programme de recherche contre la Myopathie de Duchenne, ainsi qu'un programme de vectorologie à l'aide d'un financement apporté en partie par l'AFM. En vertu de ces deux accords, des subventions ont été accordées sans condition, à l'exception d'une avance de 3 049 K€ reçue entre 1995 et 2001 et comptabilisée en avance conditionnée au passif du bilan. Cette avance ne porte pas intérêt et n'est remboursable que si le programme de recherche contre la Myopathie de Duchenne ou d'un produit basé sur un vecteur, au financement duquel l'AFM a participé dans le cadre de la convention, débouche sur un succès. Dans l'optique de ce programme, succès signifie obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit. Cette avance est incluse dans les autres fonds propres, et comptabilisée à sa valeur nominale.

Un troisième accord signé en décembre 2002 est entré en vigueur avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> juillet 2001 se terminant le 30 juin 2004. Il prévoit le remboursement des frais engagés par Transgene pour le programme de recherche contre la Myopathie de Duchenne. Ces frais se sont montés à 3,8 M€ sur la durée du contrat.

Le 29 juillet 2005, un quatrième accord d'une durée de deux ans a été signé, entrant en vigueur avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> juillet 2004. Il confirme la poursuite du remboursement des frais engagés par Transgene sur le programme de recherche contre la Myopathie de Duchenne.

En 2006, Transgene a enregistré un produit de collaboration d'un montant de 1 727 K€. La quatrième convention est arrivée à échéance le 1<sup>er</sup> Juillet 2006 et a été prorogée par avenant jusqu'au 31 mars 2007.

En 2007, Transgene a enregistré un produit de collaboration d'un montant de 649 K€. La quatrième convention a été prorogée par avenant jusqu'au 30 novembre 2008.

L'AFM et Transgene ont décidé d'un commun accord de mettre fin, au 30 novembre 2008, au contrat de recherche et développement portant sur ce programme. Transgene a transféré ses droits à l'AFM, qui poursuit la réalisation du programme. Un produit de 3 M€ a été enregistré en « Autres produits » au titre de l'effacement de l'avance à long terme consentie par l'AFM, ses conditions de remboursement étant contractuellement déchuës.

## 3. PRODUITS D'EXPLOITATION

### 3.1. Cette rubrique enregistre les revenus des accords de licence avec différents partenaires ainsi que les produits de collaborations.

|  | 2008         | 2007          |
|--|--------------|---------------|
| A.F.M. (Programme Myopathie de Duchenne) | 489          | 649           |
| Bio-production et collaborations         | 2 899        | 1 433         |
| Redevances et produits de licences       | 1 074        | 23 752        |
| <b>Total</b>                             | <b>4 462</b> | <b>25 834</b> |

### 3.2. Autres produits

|                         | 2008         | 2007     |
|-------------------------|--------------|----------|
| Avance remboursable AFM | 3 049        | -        |
| Autres                  | 2 390        | 6        |
| <b>Total</b>            | <b>5 439</b> | <b>6</b> |

Aucune information géographique et sectorielle n'est fournie en l'absence d'élément significatif.

#### 4. RESULTAT FINANCIER

| En milliers d'euros                         | 31 décembre  |              |
|---|--------------|--------------|
|   | 2008         | 2007         |
| <b>Produits</b>                             |              |              |
| Revenus des valeurs mobilières de placement | 5 269        | 727          |
| Revenus des créances immobilisées           | 14           | 8            |
| Escomptes obtenus                           | 1            | 1            |
| Gains de change                             | 35           | 21           |
| Autres produits financiers                  | 3            | 3            |
| <b>Total</b>                                | <b>5 322</b> | <b>760</b>   |
| <b>Charges</b>                              |              |              |
| Autres charges financières                  | (543)        | (142)        |
| Pertes de changes                           | (38)         | (38)         |
| <b>Total</b>                                | <b>581</b>   | <b>(180)</b> |
| <b>Résultat Financier</b>                   | <b>4 741</b> | <b>580</b>   |

#### 5. RESULTAT EXCEPTIONNEL

| En milliers d'euros                                | 31 décembre |            |
|--|-------------|------------|
|  | 2008        | 2007       |
| <b>Produits</b>                                    |             |            |
| Produits sur cessions d'immobilisations            | -           | -          |
| Reprise sur provisions exceptionnelles             | -           | -          |
| Autres produits exceptionnels                      | -           | -          |
| <b>Total</b>                                       | <b>-</b>    | <b>-</b>   |
| <b>Charges</b>                                     |             |            |
| Valeur nette comptable des éléments d'actifs cédés | -           | (2)        |
| Autres charges exceptionnelles                     | (64)        | -          |
| <b>Total</b>                                       | <b>(64)</b> | <b>(2)</b> |
| <b>Résultat exceptionnel</b>                       | <b>(64)</b> | <b>(2)</b> |

#### 6. DISPONIBILITES, VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

| En milliers d'euros             | 31 décembre   |                |
|---------------------------------|---------------|----------------|
|                                 | 2008          | 2007           |
| Disponibilités                  | (205)         | (3)            |
| Valeurs Mobilières de Placement | 86 375        | 109 548        |
| <b>Total</b>                    | <b>86 170</b> | <b>109 545</b> |
| Gains latents non comptabilisés | 531           | 1 762          |

La valeur de marché des valeurs mobilières de placement au 31.12.2008 est donc de 86 906 K€. Les liquidités sont investies dans des fonds communs de placement à faible volatilité, très liquides et offrant une grande qualité de signature.

#### 7. STOCKS

| En milliers d'euros                     | 31 décembre |            |
|---|-------------|------------|
|   | 2008        | 2007       |
| Matières premières (produits chimiques) | 221         | 199        |
| Fournitures de laboratoire              | 380         | 341        |
| <b>Stocks, brut</b>                     | <b>601</b>  | <b>540</b> |
| Provision pour obsolescence             | (6)         | -          |
| <b>Stocks, net</b>                      | <b>595</b>  | <b>540</b> |

#### 8. CLIENTS

| En milliers d'euros         | 31 décembre  |              |
|-----------------------------|--------------|--------------|
|                             | 2008         | 2007         |
| Total, brut                 | 1 298        | 1 832        |
| Provision pour dépréciation | -            | -            |
| <b>Total, net</b>           | <b>1 298</b> | <b>1 832</b> |

## 9. AUTRES CREANCES

| En milliers d'euros                    | 31 décembre  |            |
|--|--------------|------------|
|  | 2008         | 2007       |
| Avoirs à recevoir (avoir fournisseurs) | 85           | 40         |
| Personnel et organismes sociaux        | 53           | 78         |
| Subventions à recevoir                 | 2 509        | 189        |
| Débiteurs divers                       | 117          | 243        |
| <b>Total</b>                           | <b>2 764</b> | <b>550</b> |

## 10. PRODUITS A RECEVOIR

| En milliers d'euros                      | 31 décembre  |              |
|--|--------------|--------------|
|  | 2008         | 2007         |
| Clients - factures à établir             | 567          | 772          |
| Crédit de TVA                            | 865          | 711          |
| Fournisseurs - avoirs non parvenus       | 85           | 40           |
| TVA sur factures non parvenues           | 346          | 122          |
| Organismes sociaux - produits à recevoir | 13           | 40           |
| <b>Total</b>                             | <b>1 309</b> | <b>1 685</b> |

## 11. CREDIT IMPOT RECHERCHE

La Société dispose d'une créance de crédit d'impôt recherche de 9 551 K€ au 31 décembre 2008. La Société ayant opté pour leur remboursement anticipé en 2009, ces créances sont comptabilisées dans les actifs courants au 31 décembre 2008 (cf. note 22.1).

## 12. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

| En milliers d'euros  | 2007            | Augmentation   | Diminution     | 2008            |
|--|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>                                    |                 |                |                |                 |
| Terrain, constructions et agencements                          | 8 039           | 154            | (2)            | 8 191           |
| Equipements de laboratoire                                     | 11 783          | 767            | (668)          | 11 882          |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | 1 505           | 762            | (153)          | 2 114           |
| Immobilisations en cours                                       | 185             | 2 446          | (1 514)        | 1 117           |
| <b>Total</b>   | <b>21 512</b>   | <b>4 129</b>   | <b>(2 337)</b> | <b>23 304</b>   |
| <b>Amortissements et provisions</b>                            |                 |                |                |                 |
| Terrain, constructions et agencements                          | (4 933)         | (1 597)        | 2              | (6 528)         |
| Equipements de laboratoire                                     | (10 432)        | (277)          | 669            | (10 040)        |
| Matériels de transport, de bureau et équipements informatiques | (1 246)         | (105)          | 153            | (1 198)         |
| <b>Total</b>   | <b>(16 611)</b> | <b>(1 979)</b> | <b>824</b>     | <b>(17 766)</b> |
| <b>Total net</b>   | <b>4 901</b>    | <b>2 150</b>   | <b>(1 513)</b> | <b>5 538</b>    |

## 13. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

| En milliers d'euros                  | 2007            | Augmentation   | Diminution      | 2008           |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| <b>Coûts d'acquisitions</b>          |                 |                |                 |                |
| Licences et brevets acquis           | 26 239          | 82             | (23 981)        | 2 340          |
| Autres immobilisations incorporelles | 938             | 118            | (9)             | 1 047          |
| Immobilisations en cours             | 7               | 74             | (33)            | 48             |
| <b>Total</b>                         | <b>27 184</b>   | <b>274</b>     | <b>(24 023)</b> | <b>3 435</b>   |
| <b>Amortissements et provisions</b>  |                 |                |                 |                |
| Licences et brevets acquis           | (24 738)        | (882)          | 24 634          | (986)          |
| Autres immobilisations incorporelles | (777)           | (120)          | 12              | (885)          |
| <b>Total</b>                         | <b>(25 515)</b> | <b>(1 002)</b> | <b>24 646</b>   | <b>(1 871)</b> |
| <b>Total net</b>                     | <b>1 669</b>    | <b>(728)</b>   | <b>623</b>      | <b>1 564</b>   |



## 14. IMMOBILISATIONS FINANCIERES

| En milliers d'euros           | 2007       | Augmentation | Diminution | 2008       |
|-------------------------------|------------|--------------|------------|------------|
| Titres et participations      | 23         | 42           | -          | 65         |
| Dépôts et cautionnements      | 383        | -            | -          | 383        |
| Dépréciations                 | -          | -            | -          | -          |
| Total (au coût d'acquisition) | <b>406</b> | <b>42</b>    | -          | <b>448</b> |

### Tableau des filiales et participations :

| Informations financières  | Capital    | Capitaux propres autres que le capital | Quote-part du capital détenu (en %) | Valeur comptable des titres détenus |          | Prêts et avances consenties par la Société et non encore remboursés | Montant des cautions et avals donnés par la Société | Chiffre d'affaires HT du dernier exercice écoulé | Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos) | Dividendes encaissés au cours de l'exercice | Observations |
|---|------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|---|---|--|---|---|--------------|
|   |            |  |                                     | Brute                               | Nette    |   |   |  |   |   |              |
| Transgene Inc.<br>5510 Nicholson Lane<br>Kensington,<br>Maryland 20895-1078 - USA | 30 000 USD | -                                      | 100 %                               | 23 000 €                            | 23 000 € | Néant   | Néant   | Néant  | 0   | Néant                                       | -            |

La Société n'a accordé aucune avance ou caution à sa filiale Transgene Inc. en 2008 et 2007.

## 15. CAPITAUX PROPRES

### 15.1. Généralités

Au 31 décembre 2008, le nombre d'actions en circulation de Transgene s'élève à 22 105 746 représentant un capital social de 50 580 198 €.

### 15.2. Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires disposent d'un droit préférentiel de souscription lors de chaque augmentation de capital, au prorata de leur participation. Les actionnaires peuvent renoncer à ce droit sous certaines conditions au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En l'absence de renonciation préalable, les droits préférentiels sont négociables pendant la période de souscription.

### 15.3. « Stock Options »

#### *Description des plans*

L'assemblée générale extraordinaire du 22 mars 2000 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 300 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. L'assemblée générale extraordinaire du 8 février 2001 a décidé de renouveler cette autorisation. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 290 000 options au prix d'exercice de 8,40 € le 24 avril 2002, 8 000 options au prix d'exercice de 8,40 € le 23 avril 2003 et 2 000 options le 2 mars 2004 au prix d'exercice de 8,40 €. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 117 982 options ont été exercées et 14 000 ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2004 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 300 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 218 000 options au prix d'exercice de 6,58 € le 9 février 2005, 14 000 options au prix d'exercice de 7,62 € le 18 mai 2005, 2 000 options au prix d'exercice de 7,16 € le 1er janvier 2006 et 66 000 options au prix d'exercice de 11,12 € le 6 décembre 2006. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 12 000 options ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2006 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 450 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 369 300 options au prix d'exercice de 11,12 € le 6 décembre 2006, 65 000 options au prix de 16,74 € le 10 octobre 2007, 6 500 options au prix de 15,61 € le 19 décembre 2007 et 9 200 le 16 décembre 2008 au prix de 11,44 €. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année. Au 31 décembre 2008, 20 800 options ont été annulées.

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration à consentir au bénéfice des dirigeants sociaux et de certains membres du personnel de la Société ou des sociétés de son groupe des options de souscription d'un maximum de 250 000 actions de la Société, dans un cadre défini et à certaines conditions. Cette autorisation a été utilisée par le Conseil d'administration afin d'octroyer 162 800 options au prix d'exercice de 11,44 € le 16 décembre 2008. Ces options peuvent être exercées à partir de la fin de la quatrième année jusqu'à la dixième année.

#### Tableau synthétique des plans de souscription d'actions

|   | <b>Nombre d'actions</b> | <b>Prix unitaire moyen pondéré de souscription €</b> |
|---|-------------------------|--|
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2006</b> | 941 768                 | 9,28   |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 267 468                 | 8,57   |
| Options octroyées                                 | 71 500                  | 16,64  |
| Options exercées                                  | 97 440                  | 8,83   |
| Options annulées ou venues à expiration           | 11 500                  | 10,33  |
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2007</b> | 904 328                 | 9,89   |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 178 028                 | 8,42   |
| Options octroyées                                 | 172 000                 | 11,44  |
| Options exercées                                  | 11 000                  | 8,40   |
| Options annulées ou venues à expiration           | 17 310                  | 11,48  |
| <b>Options en circulation au 31 décembre 2008</b> | 1 048 018               | 9,90   |
| <i>Options exerçables à la clôture</i>            | 168 018                 | 8,40   |

#### 15.4. Variation des capitaux propres

| En milliers d'euros     | Capital social | Primes et réserves | Report à nouveau | Résultat | Provisions réglementées | Capitaux propres |
|-------------------------|----------------|--------------------|------------------|----------|-------------------------|------------------|
| Au 31.12.2007           | 50 549         | 297 950            | (233 628)        | (6 087)  | -                       | 108 784          |
| Affectation du résultat |                |                    | (6 087)          | 6 087    |                         | -                |
| Résultat net 2008       |                |                    |                  | (16 344) |                         | (16 344)         |
| Stock -options          | 31             | 83                 |                  |          |                         | 114              |
| Augmentation de capital | -              | -                  |                  |          |                         |                  |
| Au 31.12.2008           | 50 580         | 298 033            | (239 715)        | (16 344) | -                       | 92 554           |

En 2008, les augmentations de capital suivantes ont eu lieu :

- émission de 13 600 actions suite à l'exercice de stock options.

#### 16. EMPRUNTS AUPRES D'ETABLISSEMENTS DE CREDIT

Transgene n'a aucun emprunt bancaire au 31 décembre 2008.

## 17. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

| En milliers d'euros                  | Montants à l'ouverture de l'exercice | Dotations de l'exercice | Reprises de l'exercice (sans objet) | Utilisation de la provision | Montants à la clôture de l'exercice |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Différence de change                 | 1                                    | -                       | (1)                                 | -                           | -                                   |
| Sortie des locaux de Strasbourg      | 950                                  | -                       | -                                   | (950) <sup>(1)</sup>        | -                                   |
| Engagements de retraite              | 1 559                                | 205                     | -                                   | -                           | 1 764                               |
| <b>Total provisions pour charges</b> | <b>2 509</b>                         | <b>205</b>              | <b>(1)</b>                          | <b>(950)</b>                | <b>1 764</b>                        |
| Dont dotations et reprises           |                                      |                         |                                     |                             |                                     |
| Exploitation                         | 2 509                                | 205                     |                                     | (950)                       | 1 764                               |
| Financières                          |                                      |                         | (1)                                 |                             |                                     |
| Exceptionnelles                      |                                      |                         |                                     |                             |                                     |

<sup>(1)</sup> La provision correspondant à la sortie des locaux de Strasbourg a été transférée au compte charges à payer.

Les provisions pour engagements de retraite ci-dessus correspondent à l'estimation de la valeur actuelle du capital équivalent aux versements futurs à réaliser, en fonction de l'ancienneté et du niveau de rémunération au moment du départ des salariés, sur la base des hypothèses de calcul actuariel suivantes au 31 décembre 2008 :

- taux d'actualisation de l'engagement : 3,8 %
- taux de revalorisation des salaires : 3 %
- conditions de départ à la retraite :
  - cadres : départ volontaire à 62 ans
  - non-cadres : départ volontaire à 60 ans

La provision inscrite au bilan concerne uniquement les indemnités de départ en retraite des salariés actifs.

## 18. CHARGES A PAYER

| Détail des charges à payer (en milliers d'euros) | 31 décembre  |              |
|--|--------------|--------------|
|  | 2008         | 2007         |
| Fournisseurs - factures à recevoir               | 3 851        | 2 871        |
| Clients – avoirs à établir                       | -            | -            |
| Personnel et comptes rattachés                   | 1 069        | 885          |
| Sécurité sociale et autres organismes            | 930          | 883          |
| TVA sur factures à établir                       | 28           | 35           |
| TVA sur avoir non parvenus                       | 3            | -            |
| Autres charges à payer                           | 6            | 6            |
| <b>Total</b>                                     | <b>5 887</b> | <b>4 680</b> |

## 19. COMPTES DE REGULARISATION

Les charges et produits constatés d'avance concernent exclusivement des éléments se rapportant à des opérations d'exploitation.

## 20. ENTREPRISES LIEES

| En milliers d'euros                        | 2008     |        |
|--|----------|--------|
|  | Créances | Dettes |
| BioMérieux S.A.                            | -        | 4      |
| BioMérieux China                           | -        | -      |
| Mérieux Alliance <sup>(2)</sup> (ex-ACCRA) | -        | 9      |
| Transgene Inc.                             | -        | 69     |
| <b>Total</b>                               | -        | 82     |

| En milliers d'euros                        | 2008     |         |
|--|----------|---------|
|  | Produits | Charges |
| bioMérieux S.A. <sup>(1)</sup>             | -        | 34      |
| BioMérieux China                           | -        | -       |
| Mérieux Alliance <sup>(2)</sup> (ex-ACCRA) | -        | 1 247   |
| Transgene Inc. <sup>(3)</sup>              | -        | 309     |
| <b>Total</b>                               | -        | 1 590   |

- (1) Les produits correspondent à des opérations de recherche, les charges à des achats de matériels de consommables de laboratoire et des prestations de service.
- (2) Les charges correspondent au contrat de prestation de services rendue par Mérieux Alliance.
- (3) Les charges correspondent à la refacturation de frais administratifs et de personnel par Transgene Inc.

## 21. TABLEAU DES ECHEANCES DES CREANCES ET DES DETTES

| Créances (en milliers d'euros)     | Montant brut | A un an au plus | A plus d'un an |
|------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|
| Autres immobilisations financières | 448          | -               | 448            |
| Clients                            | 1 298        | 1 298           | -              |
| Crédit d'impôt recherche           | 9 551        | 9 551           | -              |
| Etat, TVA et autres collectivités  | 1 184        | 1 184           | -              |
| Personnel et comptes rattachés     | 53           | 53              | -              |
| Autres créances                    | 86           | 86              | -              |
| Charges constatées d'avance        | 254          | 253             | 1              |
| <b>Total</b>                       | 12 874       | 12 425          | 449            |

| Dettes (en milliers d'euros) | Montant brut | A un an au plus | A plus d'un an et 5 ans au plus | A plus de 5 ans |
|------------------------------|--------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| Fournisseurs                 | 6 129        | 6 129           | --                              | -               |
| Engagements de retraite      | 1 764        | 25              | 333                             | 1 406           |
| Dettes sociales et fiscales  | 3 524        | 3 524           | -                               | -               |
| <b>Total</b>                 | 11 417       | 9 678           | 333                             | 1 406           |

## 22. IMPOTS SUR LES BENEFICES

### 22.1. Impôt courant

L'impôt courant de 2008 est constitué du crédit d'impôt recherche généré dans l'exercice et d'ajustements des crédits d'impôts recherche de 2004 et 2007. Le crédit d'impôt recherche généré en 2008 ressort à 5 557 K€. Les ajustements sur les crédits d'impôt 2004 et 2007 comptabilisés en 2008 se montent à 45 k€.

La Société dispose d'une créance sur l'Etat de 9 551 K€ au 31 décembre 2008, au titre du crédit d'impôt recherche. Cette créance peut être utilisée en règlement de l'impôt sur les sociétés. Son remboursement en numéraire peut être demandé, en cas de non-utilisation, au cours de la quatrième année suivant sa création. La Société a déposé début 2009 une demande de remboursement anticipé de la totalité de la créance, conformément aux dispositions de la loi de finances rectificative pour 2008. Les crédits d'impôt recherche peuvent être remboursés selon l'échéancier suivant :

| Années de remboursement prévues | Montants K€ |       |
|---------------------------------|-------------|-------|
|                                 | 2008        | 2007  |
| 2008                            |             | 717   |
| 2009                            | 9 551       | 743   |
| 2010                            |             | 1 539 |
| 2011                            |             | 1 675 |
|                                 | 9 551       | 4 674 |

### 22.2. Situation fiscale latente

La situation fiscale latente fait apparaître un allègement potentiel de la charge future d'impôt de 93 183 K€, correspondant principalement aux reports fiscaux déficitaires.

Différences temporaires entre comptabilité et fiscalité :

| En milliers d'euros                              | BASES                       |   |                            | IMPOTS  |  |  |
|--|-----------------------------|---|----------------------------|---|--|--|
|  | A l'ouverture de l'exercice | Variations nettes en résultat de l'exercice | A la clôture de l'exercice | A l'ouverture de l'exercice Créances (dettes) | Variations nettes en résultat de l'exercice Produits (charges) | A la clôture de l'exercice Créances (dettes) |
| Frais de licences capitalisés restant à déduire  | 587                         | (587)                                       | 0                          | 202   | (202)  | 0  |
| Contribution sociale de solidarité               | 39                          | (33)  | 6                          | 13  | (11)   | 2  |
| Provision pour retraites                         | 1 560                       | 205   | 1 765                      | 537   | 71   | 608  |
| Frais d'acquisition de brevets restant à déduire | 582                         | (69)  | 513                        | 201   | (24)   | 177  |
| Plus-values latentes sur VMP                     | 1 762                       | (1 233)                                     | 529                        | 607   | (425)  | 182  |
| Déficits fiscaux reportables                     | 244 206                     | 23 625                                      | 267 831                    | 84 080  | 8 134  | 92 214                                       |
| <b>TOTAL</b>                                     | <b>248 736</b>              | <b>21 908</b>                               | <b>270 644</b>             | <b>85 640</b>                                 | <b>7 543</b>   | <b>93 183</b>                                |

### 23. REMUNERATION DES DIRIGEANTS

Les jetons de présence alloués aux membres des organes d'administration (cinq administrateurs) se sont élevées à 41,5 K€.

La Société n'a versé aucune rémunération à son Président (M. Michel Dubois) et à TSGH et son représentant permanent. La Société a versé en 2008 à son Directeur Général, M. Philippe Archinard, une rémunération brute de 63 660 €.

M. Michel Dubois a perçu de Mérieux Alliance, la société contrôlant TSGH qui à son tour contrôle la Société, une rémunération brute de 305 695 € (dont 3 000 € d'avantages en nature - véhicule) et une indemnité de départ en retraite de 159 692 €. M. Philippe Archinard a perçu de Mérieux Alliance une rémunération brute de 641 189 € (dont 7 394 € d'avantages en nature - véhicule), refacturée en partie à la Société à travers un contrat de prestations de services rendues par Mérieux Alliance (Cf. Note 20). M. Alain Mérieux a perçu de Mérieux Alliance une rémunération brute de 324 429 € (aucun avantage en nature).

La Société a versé en 2008 au Pharmacien Responsable ayant qualité de Directeur Général Délégué des rémunérations d'un montant total de 101,8 K€, dont 16,8 K€ de rémunération variable.

En 2008, les options de souscription d'actions attribuées aux mandataires sociaux se sont élevées à 30 000 options :

| Nom - Prénom       | Nombre d'options attribuées | Prix € | Dates d'échéance |
|--------------------|-----------------------------|--------|------------------|
| Philippe Archinard | 35 000                      | 11,44  | 2018             |
| Elisabeth Keppi    | 8 000                       | 11,44  | 2018             |

Aucune avance ou crédit n'a été alloué aux dirigeants.

### 24. ENGAGEMENTS DIVERS

#### 24.1. Engagements hors bilan

La Société n'a donné aucun engagement (cautions, nantissements,...).

Le volume d'heures de formation cumulé correspondant aux droits acquis au titre du DIF (Droit Individuel à la Formation) s'élève à 16 584 heures au 31 décembre 2008 (sur la base des heures validées au 1<sup>er</sup> janvier 2009), déduction faite de 175 heures de formation réalisée durant l'exercice 2008. La provision correspondante au 31 décembre 2008 se monte à 56 k€.

## 24.2. Obligations contractuelles et engagements commerciaux

| En milliers d'euros                                     | Paiements dus par période |                 |                  |                 |
|---|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
|   | Montant brut              | A un an au plus | De un à cinq ans | A plus de 5 ans |
| Obligations en matière de location-financement          | 18 748                    | 1 505           | 5 128            | 12 115          |
| Contrats de location simple                             | 1 125                     | 281             | 844              | -               |
| Obligations d'achat irrévocables                        | -                         | -               | -                | -               |
| Autres obligations à long terme (avances remboursables) | 825                       | -               | -                | 825             |
| <b>Total</b>  |                           |                 |                  |                 |

La société a signé avec un pool bancaire un contrat de crédit-bail d'une durée de 15 ans, pour un engagement maximum de 16 M€. La mise en loyer trimestrielle a eu lieu le 1<sup>er</sup> janvier 2009. Le taux de financement est indexé sur le taux Euribor 3 mois. Transgene dispose d'une option d'achat du terrain et de la construction au terme du financement pour un montant de 1,1 M€.

Transgene finance le bâtiment abritant son unité de fabrication pilote au moyen d'un contrat de crédit-bail depuis 1994. L'échéance du contrat est fixée au 1<sup>er</sup> octobre 2010.

Transgene a conclu le 1<sup>er</sup> avril 2009 une convention d'occupation de locaux avec Lyon Biopôle pour ses équipes de Lyon-Gerland, pour une durée de 3 ans, renouvelable une fois.

Par ailleurs, la Société s'est engagée à l'égard d'un certain nombre de tiers à verser des paiements d'étapes ou redevances dans le cadre d'accords de collaboration ou de licences, qui dépendent d'évènements futurs dont la réalisation reste incertaine à ce jour.

## 24.3. Location-financement

|                             | 2008         | 2007 |
|-----------------------------|--------------|------|
| Crédit-bail immobilier      |              |      |
| – redevances à payer (K€)   | 406          | 867  |
| – prix d'achat résiduel (€) | 1 125 000,15 | 0,15 |

Les charges supportées et les engagements consentis dans le cadre d'opérations de crédit-bail sont analysés ci-dessous :

| POSTES DU BILAN CONCERNES | VALEUR D'ORIGINE | REDEVANCES VERSEES |          | DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS |          |
|---------------------------|------------------|--------------------|----------|------------------------------|----------|
|                           |                  | de l'exercice      | cumulées | de l'exercice                | cumulées |
| Terrains                  | 1 347            | 0                  | 0        | 0                            | 0        |
| Constructions             | 17 182           | 576                | 3 659    | 168                          | 2 217    |
| <b>Total</b>              | 18 529           | 576                | 3 659    | 168                          | 2 217    |

## 25. EFFECTIFS

Les effectifs inscrits de la Société s'élevaient respectivement à 240 salariés aux 31 décembre 2008 et 213 au 31 décembre 2007.

|              | Hommes | Femmes | Total |
|--------------|--------|--------|-------|
| Cadres       | 56     | 77     | 133   |
| Etam         | 23     | 84     | 107   |
| <b>Total</b> | 79     | 161    | 240   |

Les charges de personnel (masse salariale chargée, taxes, charges des retraites, frais annexes) au titre des exercices 2008 et 2007 s'élèvent respectivement à 15 740 K€ et 13 379 K€.

## 26. IDENTITE DE LA SOCIETE CONSOLIDANTE

Les comptes de la Société sont consolidés selon la méthode de l'intégration globale par la société Mérieux Alliance, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon.

## 27. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Néant.

## 28. PRIMES ET RESERVES

Les possibilités de distribution offertes par les primes et réserves accumulées sont les suivantes :

| En milliers d'euros | Total   | Remboursable<br>ou distribuable | Non distribuable |
|---------------------|---------|---------------------------------|------------------|
| Primes              | 297 785 | 297 785                         | –                |
| Réserve légale      | 248     | –                               | 248              |
| Total               | 298 033 | 297 785                         | 248              |

### 20.1.4. Rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de la société Transgene SA

#### COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

43, rue de la Bourse  
69002 Lyon  
S.A.R.L.

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Lyon

#### ERNST & YOUNG et Autres

41, rue Ybry  
92576 Neuilly-sur-Seine Cedex  
S.A.S. au capital variable

Commissaire aux Comptes  
Membre de la compagnie régionale de Versailles

Transgene  
Exercice clos le 31 décembre 2008

### Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2008, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Transgene, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### I. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel 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 vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

#### II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note 1.9 des annexes expose les modalités déterminées par la société pour le traitement des coûts de recherche et développement. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations données

dans l'annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### **III. Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels,
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Lyon et Neuilly-sur-Seine, le 27 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

COMMISSARIAT CONTROLE AUDIT

Bernard Chabanel

ERNST & YOUNG et Autres

Daniel Noël

#### **20.2. Informations financières pro forma**

Néant.

#### **20.3. Etats financiers**

Cf. Point 20.

#### **20.4. Vérification des informations financières annuelles**

Cf. Point 20.

#### **20.5. Date des dernières informations financières**

Le 31 décembre 2008.

#### **20.6. Informations financières intermédiaires**

Les position et consommation de trésorerie au 31 mars 2009 ont été publiées le 20 avril 2009. La trésorerie de Transgene s'établit à 81,1 M€ au 31 mars 2009 contre 86.7 M€ au 31 décembre 2008. La consommation de trésorerie s'établit à 5,6 M€ pour les trois premiers mois de 2009, contre 5,5 M€ pour la même période de 2008. Transgene anticipe une consommation de trésorerie de l'ordre de 20 M€ pour l'exercice 2009.

(Trésorerie : trésorerie disponible, équivalents de trésorerie et actifs financiers disponibles à la vente - chiffres en normes IAS/IFRS non audités).

#### **20.7. Politique de distribution des dividendes**

La Société n'a pas distribué de dividende depuis sa création et envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance dans les prochaines années.

#### **20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage**

La Société n'est pas actuellement impliquée dans des litiges susceptibles d'affecter substantiellement son patrimoine, sa situation financière, son activité ou ses résultats.



## 20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

## 21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 21.1. Capital social

**21.1.1. Montant du capital souscrit :** 50 580 198 €, entièrement libéré.

*Nombre d'actions émises :* 22 105 746 actions, toutes de même catégorie et toutes libérées. Il n'y a pas d'actions émises non libérées. Il n'y a pas de valeur nominale de l'action.

### Capital autorisé non émis

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2006 avait donné délégation de compétence au conseil en vue de réaliser une ou plusieurs augmentations de capital pour un montant total de 10 millions de titres. Le Conseil a fait usage de cette délégation par l'émission de 5 484 977 actions. Le solde autorisé de 4 515 023 n'a pas été émis.

L'assemblée générale extraordinaire de 2001 avait autorisé la mise en place d'un plan de 300 000 options sur lequel 168 018 sont encore exerçables (Cf. 17.2).

L'assemblée générale extraordinaire de 2004 avait autorisé la mise en place d'un plan de 300 000 options sur lequel 288 000 sont encore exerçables (Cf. 17.2).

L'assemblée générale extraordinaire de 2006 a autorisé la mise en place d'un plan de 450 000 options sur lequel 450 000 options ont été attribuées au 31 décembre 2008 et sont encore toutes exerçables (Cf. 17.2).

L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2008 a accordé au Conseil d'administration les délégations suivantes :

| Nature de la délégation consentie   | Montant maximal de la délégation  | Montant utilisé par le Conseil |
|---|---|--------------------------------|
| Augmentation de capital avec maintien des droits préférentiels de souscription des actionnaires   | 10 millions de titres en une ou plusieurs tranches  | Néant                          |
| Augmentation de capital sans droits préférentiels de souscription des actionnaires  | 10 millions de titres en une ou plusieurs tranches (compris dans le plafond de la délégation ci-dessus) | Néant                          |
| Autorisation en vue d'augmenter le capital social de la société au profit d'investisseurs professionnels institutionnels investissant particulièrement dans le secteur des sciences de la vie/biotechnologie et suppression à leur profit du droit préférentiel de souscription des actionnaire | 10 millions de titres en une ou plusieurs tranches (compris dans le plafond de la délégation ci-dessus) | Néant                          |
| Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription conformément à l'article L. 225-136 1er al. 2 du Code de commerce                    | 10 % du capital par an  | Néant                          |

| Nature de la délégation consentie   | Montant maximal de la délégation                                    | Montant utilisé par le Conseil                         |
|---|---|--|
| Autorisation donnée au conseil d'administration pour augmenter le capital social de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription pour rémunérer les apports de titres en cas d'offre publique d'échange ou d'apport en nature portant sur des titres de sociétés   | 10 % du capital social  | Néant  |
| Autorisation au conseil d'administration de consentir au bénéfice des dirigeants et de certains membres du personnel de la société ou des sociétés affiliées, des options donnant droit à souscription d'actions nouvelles à émettre à titre d'augmentation de capital ; suppression du droit préférentiel de souscription au profit des bénéficiaires desdites options | 250 000 options donnant droit à 250 000 actions nouvelles à émettre | 162 800 options ont été attribuées au 31 décembre 2008 |
| Autorisation au conseil d'administration d'attribuer gratuitement des actions de la société aux membres du personnel salarié et certains mandataires sociaux de la société et du groupe ; suppression du droit préférentiel de souscription au profit des bénéficiaires desdites actions à émettre  | 100 000 actions nouvelles à émettre ou existantes                   | 73 800 actions nouvelles à émettre attribuées          |

**21.1.2.** Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital et il n'y a pas d'autres titres donnant accès au capital.

La Société n'a pas connaissance de nantissements et autres sûretés portant sur ses actions existants au 31 mars 2009.

**21.1.3.** La Société ne détient directement ou indirectement aucune de ses propres actions et n'a pas de programme de rachat de ses actions.

**21.1.4. Bons de souscription :**

Néant.

**21.1.5.** Néant.

**21.1.6.** Néant.

**21.1.7. Historique du capital social :**

**Tableau d'évolution du capital au cours des cinq dernières années**

| Exercice | Nature de l'opération                   | Nombre de titres | Augmentation de capital<br>€ | Prime d'émission par action<br>€ | Montant total des primes d'émission<br>€ | Montant du capital<br>€ | Nombre total d'actions |
|----------|---|------------------|------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------|------------------------|
| 2005     | Augmentation de capital <sup>(1)</sup>  | 4 657 500        | 10 656 834                   | 5,21                             | 24 274 416                               | 33 665 437              | 14 713 260             |
| 2005     | Augmentation de capital <sup>(2)</sup>  | 250              | 572                          | 5,76                             | 1 440                                    | 33 666 009              | 14 713 510             |
| 2006     | Augmentation de capital <sup>(3)</sup>  | 21 532           | 49 267                       | 6,11                             | 131 601                                  | 33 715 276              | 14 735 042             |
| 2006     | Augmentation de capital <sup>(4)</sup>  | 1 777 287        | 4 066 614                    | 5,76                             | 10 240 547                               | 37 781 890              | 16 512 329             |
| 2007     | Augmentations de capital <sup>(4)</sup> | 5 582 417        | 12 773 139                   | 15,25                            | 83 658 315                               | 50 555 029              | 22 094 746             |
| 2008     | Augmentation de capital <sup>(5)</sup>  | 11 000           | 25 168                       | 6,11                             | 67 232                                   | 50 580 198              | 22 105 746             |

<sup>(1)</sup> Augmentation de capital en juillet 2005 par appel public à l'épargne, avec suppression du droit préférentiel de souscription.

<sup>(2)</sup> Augmentations de capital par exercices de bons de souscription d'actions émis dans le cadre de l'augmentation de capital de juillet 2005.

<sup>(3)</sup> Augmentation de capital en 2006 par exercice de 21 532 options de souscription d'actions.

<sup>(4)</sup> Augmentation de capital en juillet 2007 par appel public à l'épargne, avec suppression du droit préférentiel de souscription (actions nouvelles émises) et augmentations de capital par exercice d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice (capital constaté en mars 2007 et en janvier 2008).

<sup>(5)</sup> Augmentation de capital par exercice d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice, constatée en janvier 2009.

### Evolution de l'actionnariat des trois dernières années

| Actionnaires        | Situation au 31/12/2006 |              |                                     | Situation au 31/12/2007 |              |                                     | Situation au 31/12/2008 |              |                                     |
|---------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------------|
|                     | Nombre d'actions        | % du capital | % des droits de vote <sup>(1)</sup> | Nombre d'actions        | % du capital | % des droits de vote <sup>(1)</sup> | Nombre d'actions        | % du capital | % des droits de vote <sup>(1)</sup> |
| TSGH <sup>(2)</sup> | 8 684 782               | 52,6         | 64,3                                | 11 701 519              | 53           | 64                                  | 12 198 414              | 55,18        | 67,27                               |
| Autres actionnaires | 7 827 547               | 47,4         | 35,7                                | 10 390 627              | 47           | 36                                  | 9 907 332               | 44,82        | 32,73                               |
| Total               | 16 512 329              | 100          | 100                                 | 22 092 146              | 100          | 100                                 | 22 105 746              | 100          | 100                                 |

<sup>(1)</sup> L'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2004 a décidé d'attribuer un droit de vote double à toutes les actions nominatives entièrement libérées inscrites au nom d'un même titulaire depuis trois ans au moins. Conformément aux dispositions de l'article L. 233-8 du Code de commerce, publiée mensuellement le nombre de droit de vote sur le site de l'AMF et sur son site [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr). Au 31 mars 2009, le nombre total des droits de vote était de 30 538 623. Il n'a pas été instauré de limitation des droits de vote. Le droit de vote double attaché à une action disparaît au jour de la cession du titre ou de sa conversion au porteur.

<sup>(2)</sup> En juin 2007, TSGH a participé à l'augmentation de capital en souscrivant 3 016 737 actions. TSGH a en 2008 acquis sur le marché 496 895 actions en plusieurs transactions et a poursuivi ces achats en janvier 2009 (45 515 actions).

## 21.2. Acte constitutif et statuts

### 21.2.1. Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger, pour son compte et le compte de tiers :

- toutes activités de recherches, de développements, d'études de mise au point de procédés de production et de commercialisation, de développements, pré-cliniques et cliniques, de production et de commercialisation de tous produits et procédés dans les domaines des bio-industries, biotechnologies et plus spécialement du génie génétique, notamment en vue d'expérimenter, développer et exploiter des médicaments pour la médecine

humaine et vétérinaire, et plus généralement la mise en œuvre de l'ensemble des sciences et techniques pouvant concourir au développement desdits produits et procédés ;

- la création, l'acquisition, par tous moyens, et l'exploitation, sous toutes formes, de toutes sociétés se rapportant directement ou indirectement à ces activités, ainsi que la prise de participation par tous moyens dans de telles sociétés ;
- et plus généralement, toutes opérations commerciales, industrielles, mobilières, immobilières et financières pouvant se rattacher, directement ou indirectement, à l'objet ci-dessus, ou pouvant en favoriser la réalisation, l'extension ou le développement.

#### **21.2.2. Administration de la Société.**

##### Conseil d'administration ( extraits et résumés des articles correspondants des statuts et de la réglementation en la matière)

La Société est administrée par un conseil composé de trois membres au moins et quinze au plus, pris parmi les actionnaires et élus par l'assemblée générale.

Les administrateurs sont nommés pour une durée de deux années. Leur fonction prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat. Il est fait en sorte que le nombre de mandats venant à expiration soit, chaque année, le plus régulier possible.

Les administrateurs sont rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale. En cas de vacance d'un ou plusieurs sièges, le conseil peut, dans les conditions fixées par la loi, procéder par cooptation à des nominations à titre provisoire ; les administrateurs ainsi nommés ne demeurent en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de leur prédécesseur ; leur nomination doit être ratifiée par la plus prochaine assemblée.

Chaque administrateur doit, pendant toute la durée de ses fonctions, être propriétaire d'au moins une action de la Société.

Le conseil d'administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président et, éventuellement, un ou plusieurs Vice-Présidents, dont il fixe la durée des fonctions sans qu'elle ne puisse excéder la durée de leur mandat d'administrateur, ni le temps à courir depuis leur nomination jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel ils auront atteint l'âge de 67 ans.

Toutefois, le conseil peut exceptionnellement prolonger la durée de fonction, exercice par exercice, sans que cette prolongation puisse excéder deux exercices.

En cas d'absence ou d'empêchement du Président, le conseil désigne un Président de séance choisi parmi les Vice-Présidents ou, à défaut, parmi les administrateurs.

Le conseil peut, en outre, désigner un Secrétaire, actionnaire ou non.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Le Président du conseil d'administration représente le conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure d'assurer leur mission.

Sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires, ainsi que des pouvoirs qu'elle réserve de façon spéciale au conseil d'administration et dans la limite de l'objet social, il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir, en toute circonstance, au nom de la Société.

Toute limitation de ses pouvoirs par décision du conseil d'administration est inopposable aux tiers.

Sous réserve des dispositions des alinéas précédents, le conseil d'administration peut déléguer à un ou plusieurs de ses membres ou à des tiers, actionnaires ou non, tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés, dans les conditions qu'il fixe, avec ou sans faculté de substitution, et faire procéder à toutes études et

enquêtes. Il fixe, dans ce cas, les rémunérations tant fixes que proportionnelles. Si mandat rémunéré est donné à un administrateur, les dispositions des articles L 225-38 et suivants du Code de commerce sont applicables.

Si le conseil d'administration décide de dissocier les fonctions de président et de directeur général, sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires ainsi que les pouvoirs qu'elle réserve de façon spéciale au conseil d'administration, et dans la limite de l'objet social, le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société et de la représenter dans ses rapports avec les tiers.

Sur proposition du directeur général, le conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le directeur général, avec le titre de directeur général délégué.

Le nombre des directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Lorsqu'ils sont administrateurs, la durée des fonctions du directeur général et des directeurs généraux délégués ne peut excéder celle de leur mandat.

Les rémunérations du Président du conseil d'administration, du directeur général et, le cas échéant des directeurs généraux délégués sont fixées par le conseil d'administration ; Elles peuvent être fixes ou, à la fois, fixes et proportionnelles.

Conformément à l'article L.225-39 du code du commerce les conventions entre la société et un administrateur, le président du conseil ou le directeur général conclues à des conditions normales doivent être communiquées par l'intéressé au président du conseil d'administration. La liste et l'objet desdites conventions sont communiqués par le président aux membres du conseil d'administration et aux commissaires aux comptes. Tout actionnaire a le droit d'avoir communication de la liste et de l'objet de ces conventions courantes.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil d'administration par tous moyens, même verbalement. Un règlement intérieur du conseil peut organiser les modalités de prise de décision par moyens de télétransmission.

Les délibérations sont prises aux conditions de quorum et de majorité prévues par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Un administrateur peut donner mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil d'administration.

Les procès-verbaux sont dressés et les copies ou extraits des délibérations sont délivrés et certifiés conformément à la loi.

Le Pharmacien Responsable, inscrit au Tableau "B" de l'Ordre, dont le diplôme sera déposé pour le compte de la Société, aura la responsabilité de l'observation par la Société des règles imposées par la loi et les règlements concernant l'exercice de la profession de pharmacien.

A cet effet, le Pharmacien Responsable jouit statutairement de tous les pouvoirs nécessaires pour assurer le contact direct avec toutes autorités ou organismes compétents, pour constituer tous dossiers, solliciter tous visas ou autorisations, contrôler les matières premières ou en autoriser l'emploi, accéder librement aux laboratoires, surveiller les fabrications, autoriser seul l'utilisation et la commercialisation des produits terminés ; en outre, il donne son agrément à l'engagement des pharmaciens et autres chefs de services techniques devant exercer leur activité dans l'entreprise.

En cas de conflit entre le Président et le Pharmacien Responsable, le conseil d'administration arbitrerait sans pouvoir jamais imposer une décision allant à l'encontre des dispositions légales ou réglementaires et de nature à engager la responsabilité du Pharmacien.

### **21.2.3. Catégorie d'actions**

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions. Chaque action donne droit à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation.

#### **21.2.4. Droits des actionnaires**

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés, dans les conditions prévues par la loi, que par une assemblée générale extraordinaire, selon les conditions de quorum et de majorité fixées par le code de commerce. Il n'existe pas de disposition plus restrictive dans les statuts. Le capital social est modifié dans les conditions prévues par la loi.

#### **21.2.5. Assemblées générales (article 21 des statuts)**

Les assemblées générales sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Les réunions ont lieu, soit au siège social, soit dans un autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Conformément à l'article R.225-85 du Code de commerce, il est justifié du droit de participer à l'assemblée générale par l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée, à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société Générale, mandataire de la société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par les intermédiaires financiers est constaté par une attestation de participation délivrée par ces derniers (ou par voie électronique, dans les conditions prévues à l'article R.225-61 du Code de commerce) en annexe :

- du formulaire de vote à distance ;
- de la procuration de vote ;
- de la demande de carte d'admission établie au nom de l'actionnaire ou pour le compte de l'actionnaire représenté par l'intermédiaire inscrit.

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire ou par son conjoint. Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un Vice-Président ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président. Les procès-verbaux sont dressés et leurs copies sont certifiées et délivrées conformément à la loi.

Un droit de vote double au bénéfice des actions inscrites en compte nominatif au nom de la même personne depuis 3 ans au moins a été instauré par l'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2004 et inscrit dans les statuts (article 8).

#### **21.2.6. Disposition ayant pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un contrôle**

Néant.

#### **21.2.7. Franchissements de seuils (article 7 des statuts)**

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-14 et suivants du Code de commerce un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction au moins égale à 5 % du capital et/ou des droits de vote aux assemblées, ou tout multiple de ce pourcentage, et ce, même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5 %, doit informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède, par lettre recommandée avec avis de réception adressée au siège social dans un délai de quinze jours à compter du jour où ce seuil est atteint ou franchi ou par tout autre moyen équivalent pour les détenteurs de titres résidant hors de France.

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

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration seront privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 5 % au moins du capital et/ou des droits de vote de la Société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 dernier alinéa du Code de commerce. En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne pourront être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

## 22. CONTRATS IMPORTANTS

### *Accord de partenariat avec Roche*

Roche et Transgene ont annoncé le 11 avril 2007 la conclusion d'un accord de partenariat exclusif et mondial, en vue de développer et de commercialiser des produits issus du programme de vaccins thérapeutiques de Transgene contre les maladies causées par le virus du papillome humain (HPV). L'accord englobe le principal candidat vaccin de Transgene TG 4001 (MVA-HPV-IL2), actuellement en phase de développement clinique pour traiter les néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade (CIN2/3), lésions précancéreuses qui peuvent conduire au cancer du col de l'utérus.

Roche a acquis une licence exclusive pour TG 4001 et d'autres candidats vaccins à visée thérapeutique qui résulteront de la collaboration engagée dans le domaine des maladies liées au HPV, et en détiendra les droits de commercialisation exclusifs à l'échelle mondiale. Roche financera tous les coûts de développement futurs du TG 4001 et conduira les études cliniques futures.

Transgene a reçu en juin 2007 un versement initial de 13 millions d'euros et un paiement d'étape réglementaire de 10 millions d'euros lié à la planification des études de phase III. Roche pourrait verser à Transgene jusqu'à 195 millions d'euros en paiements supplémentaires liés au franchissement d'étapes de développement et de seuils de ventes dans diverses indications liées au HPV. Transgene recevra également des redevances progressives et à deux chiffres sur les ventes des produits commercialisés.

Roche détiendra tous les droits de fabrication, mais a convenu d'accorder à Transgene, à des conditions commerciales, la responsabilité exclusive de la fourniture, pour les études cliniques, du TG 4001 et d'autres produits liés au HPV qui pourraient être développés à l'avenir. Cet accord sera étendu, pour une période initiale, à la fabrication à des fins commerciales.

### *Accord de consortium dans le cadre du projet ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches Thérapeutiques »)*

Transgene est partenaire d'un programme de recherche coordonné par la société Mérieux Alliance, associant les sociétés bioMérieux, Transgene, Genosafe et l'association Genethon et dont l'objet est de développer une nouvelle génération de diagnostics et de thérapies centrée sur les cancers, les maladies infectieuses et génétiques. Ce programme est désigné « ADNA » (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »). Il est aidé par l'Agence de l'Innovation Industrielle qui a fusionné en 2007 avec OSEO ANVAR.

Dans ce cadre, Transgene recevra des subventions et des aides remboursables pour des montants pouvant atteindre respectivement 8,6 M€ et 9,8 M€ sur la durée du programme. En cas de succès, défini par la mise sur le marché d'un produit aidé et l'atteinte d'un chiffre d'affaire plancher, Transgene devra rembourser, sous certaines conditions, les aides remboursables de façon étalée, et ensuite, le cas échéant, verser un intéressement (1,75 % du chiffre d'affaires) durant une période prédéfinie. La convention d'aide a été avalisée par les autorités européennes le 22 octobre 2008.

## 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

## 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Pendant toute la durée de validité du présent document de référence, les documents suivants peuvent être consultés :

- a) les statuts sociaux ;
- b) tous les rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le document d'enregistrement ;
- c) les informations financières historiques de la Société et de sa filiale pour chacun des deux exercices précédant la publication du document de référence ;
- d) le règlement intérieur du conseil.

Ces documents peuvent être consultés sur le site : [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr) ou auprès de Philippe Poncet, Directeur Financier.

## 25. INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS

Tableau des filiales et participations : (en €)

| Informations financières  | Capital    | Capitaux propres autres que le capital | Quote-part du capital détenu (en %) | Valeur comptable des titres détenus |          | Prêts et avances consenties par la Société et non encore remboursés | Montant des cautions et avals donnés par la Société | Chiffre d'affaires HT du dernier exercice écoulé | Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos) | Dividendes encaissés au cours de l'exercice | Observations |
|---|------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|---|---|--|---|---|--------------|
|   |            |  |                                     | Brute                               | Nette    |   |   |  |   |   |              |
| Transgene Inc.<br>5510 Nicholson Lane<br>Kensington,<br>Maryland 20895-1078 - USA | 30 000 USD | -                                      | 100 %                               | 23 000 €                            | 23 000 € | Néant   | Néant   | Néant  | 0   | Néant                                       | -            |

La Société n'a accordé aucune avance ou caution à sa filiale Transgene Inc. en 2008, 2007 et 2006.

## 26. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 26.1. Honoraires des commissaires aux comptes

| En K€  | Barbier Frinault et Autres |           |             |              | Cabinet C.C.A. |           |              |              |
|--|----------------------------|-----------|-------------|--------------|----------------|-----------|--------------|--------------|
|  | Montant (HT)               |           | %           |              | Montant (HT)   |           | %            |              |
|  | 2008                       | 2007      | 2008        | 2007         | 2008           | 2007      | 2008         | 2007         |
| <b>Audit</b>   |                            |           |             |              |                |           |              |              |
| - Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés      |                            |           |             |              |                |           |              |              |
| ▪ émetteur   | 60                         | 59        | 85 %        | 62 %         | 15             | 17        | 100 %        | 100 %        |
| ▪ filiales intégrées globalement   | -                          | -         | -           | -            | -              | -         | -            | -            |
| - Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes |                            |           |             |              |                |           |              |              |
| ▪ émetteur   | 11                         | 36        | 15 %        | 38 %         | -              | -         | -            | -            |
| ▪ filiales intégrées globalement   | -                          | -         | -           | -            | -              | -         | -            | -            |
| <i>Sous-total</i>  | <i>71</i>                  | <i>95</i> | <i>100%</i> | <i>100%</i>  | <i>15</i>      | <i>17</i> | <i>100 %</i> | <i>100 %</i> |
| <b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>         |                            |           |             |              |                |           |              |              |
| - Juridique, fiscal, social  | -                          | -         | -           | -            | -              | -         | -            | -            |
| - Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)                                       | -                          | -         | -           | -            | -              | -         | -            | -            |
| <i>Sous-total</i>  | <i>0</i>                   | <i>0</i>  |             | <i>0 %</i>   | <i>0</i>       | <i>0</i>  | <i>0 %</i>   | <i>0 %</i>   |
| <b>Total</b>   | <b>71</b>                  | <b>95</b> |             | <b>100 %</b> | <b>15</b>      | <b>17</b> | <b>100 %</b> | <b>100 %</b> |

### 26.2. Document d'information annuel

Ce document annuel d'information est établi en application de l'article 451-1-1 du code monétaire et financier et de l'article 222-7 du règlement général de l'AMF et recense les informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois par la Société.



| Dates de publication  | Nature des documents  |
|---|---|
| 1- <u>Prospectus et notes d'opérations</u>  |   |
| Publiés sur le site de la société (www.transgene.fr) et sur le site de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-France.org) |   |
| 29/04/08  | Document de référence 2007 enregistré sous le n° D.08-327   |
| 2- <u>Communiqués</u>   |   |
| Publiés sur le site de la société (www.transgene.fr)  |   |
| 16/04/2008  | Transgene : Trésorerie de 105,8 M€ au 31 mars 2008  |
| 19/05/2008  | Transgene : Résultats préliminaires prometteurs de l'essai de phase I du vaccin thérapeutique TG4040 contre l'hépatite C  |
| 02/06/2008  | Vaccin thérapeutique TG4010 de Transgene : l'objectif principal de l'étude de phase IIb dans le cancer du poumon « non à petites cellules » a été atteint   |
| 23/06/2008  | Transgene : nomination de trois nouveaux administrateurs au Conseil d'administration  |
| 28/08/2008  | Transgene et Roche modifient le programme de développement clinique de leur produit d'immunothérapie anti-HPV TG4001/R3484  |
| 29/08/2009  | Transgene : résultat du premier semestre 2008   |
| 15/09/2008  | Transgene engrange de nouveaux résultats cliniques positifs de phase IIb avec son vaccin thérapeutique TG4010 contre le cancer du poumon  |
| 14/10/2008  | Transgene : trésorerie de 91,6 M€ au 30 septembre 2008  |
| 22/10/2008  | Le programme ADNA soutenu par OSEO reçoit l'approbation de la Commission Européenne   |
| 21/11/2008  | Le produit d'immunothérapie TG1042 de Transgene atteint son objectif principal pour la première partie de l'étude de phase II en lymphome cutané à cellules B   |
| 17/02/2009  | Transgene confirme un allongement de la durée de vie des patients traités avec son vaccin TG4010 lors de son essai de phase IIb en cancer du poumon « non à petites cellules »  |
| 10/03/2009  | Résultats annuels 2008 de Transgene : <ul style="list-style-type: none"> <li>- une année marquée par des avancées cliniques significatives</li> <li>- trésorerie disponible de 86,7 M€ pour les développements futurs</li> <li>- nouveau centre de recherche et développement à Illkirch</li> </ul> |
| 20/04/2009  | Transgene : trésorerie de 81,1 M€ au 31 mars 2009   |
| 23/04/2009  | Transgene : présentation de données supplémentaires de Phase I dans l'hépatite C chronique au congrès EASL et préparation d'une Phase II  |
| 3- <u>Publications effectuées au BALO</u>   |   |
| 30/04/2008  | Chiffre d'affaires du premier trimestre 2008  |
| 02/05/2008  | Convocation - Assemblée d'actionnaires ordinaire et extraordinaire  |
| 19/05/2007  | Comptes annuels et consolidés 2007 arrêtés  |
| 09/07/2008  | Comptes annuels et consolidés 2006 approuvés  |
| 15/08/2008  | Chiffre d'affaires du second trimestre 2008   |

## 27. RAPPORT DE GESTION DE L'EXERCICE 2008

**NOTA BENE : ce rapport est complété par des références à certaines sections du présent document de référence déposé à l'Autorité des marchés financiers le 29 avril 2009 et consultable sur les sites de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et de Transgene [www.transgene.fr](http://www.transgene.fr)).**

TRANSGENE S.A.

### RAPPORT DE GESTION de l'exercice clos le 31 décembre 2008

Mesdames, Messieurs,

Nous vous avons réunis en assemblée générale ordinaire à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008 et diverses autres résolutions.

Ce rapport de gestion, outre ses mentions obligatoires, rend compte de l'activité de notre Société au cours de l'exercice écoulé, en rappelle les faits marquants, analyse les comptes et précise les perspectives pour l'exercice 2009.

\*\*\*\*\*

#### **Situation de la Société et de son activité au cours de l'exercice écoulé.**

L'année 2008 a été marquée par les résultats cliniques très encourageants obtenus avec chacun des produits en développement de la Société, qui engrange ainsi les résultats escomptés du recentrage de son portefeuille de produits et de son choix stratégique de développement s'appuyant sur les biomarqueurs. Grâce à ses résultats prometteurs en phase IIb, le vaccin thérapeutique TG 4010 devient le second produit de la Société à pouvoir prétendre à un partenariat pharmaceutique majeur. Les résultats de phase II de TG1042 en lymphome cutané à cellules B ont conduit à positionner ce produit plus largement sur le marché des pathologies dermato-oncologiques dans le cadre d'une nouvelle stratégie de développement. Les progrès continus réalisés avec le vaccin thérapeutique contre l'hépatite C, TG 4040, rapprochent la Société de l'initiation d'une phase II. Ces avancées se sont accompagnées d'une bonne gestion des dépenses de trésorerie, qui s'établissent à 24,6 M€ conformément aux prévisions et permettent de clôturer l'exercice avec une trésorerie disponible de 86,7 M€.

Malgré une année boursière fortement perturbée dans un contexte de crise financière généralisée et de très forte érosion boursière, le cours de l'action Transgene a globalement bien résisté.

Enfin, en décembre 2008, les équipes administratives et de recherche et développement localisées à Strasbourg ont emménagé dans un bâtiment neuf de 6 800 m<sup>2</sup> de bureaux et de laboratoires situé à Illkirch-Graffenstaden, sur le même site que l'unité pilote de production de lots cliniques.

#### **Principaux éléments financiers de l'exercice :**

- Les produits d'exploitation s'élèvent à 13,9 M€ contre 28 M€ en 2007 qui intégraient un paiement de 23 M€ de Roche.
- La perte nette s'établit à 18 M€ en 2008 contre 5,5 M€ pour l'exercice précédent.
- Les dépenses de recherche et développement se montent à 32,3 M€ contre 28,7 M€ en 2007.
- La consommation de trésorerie 2008 se monte à 24,6 M€ contre 5,5 M€ pour l'exercice 2007 (hors augmentation de capital, mais intégrant le paiement de 23 M€ par Roche).
- A fin 2008, la Société disposait de 86,7 M€ de trésorerie, permettant de financer plus de trois ans d'exploitation courante. La Société prévoit une consommation de trésorerie de l'ordre de 20 M€ en 2009.

Les produits se montent à 13,9 M€ en 2008, contre 28 M€ en 2007. Cette baisse significative est due au paiement, en 2007, de 23 M€ par Roche au titre de l'accord de licence sur TG 4001 / R3484. En excluant ce versement, les produits sont en augmentation de 178 %, principalement en raison d'une augmentation des subventions de recherche, du crédit d'impôt recherche et de prestations de service pour le compte de Roche.

Le chiffre d'affaires des contrats de fabrication pour les tiers est pratiquement stable à 0,9 M€. Comme prévu, les prestations de services de R&D pour le compte de Roche (fabrication de lots cliniques et travaux de laboratoire) ont crû de 0,4 M€ en 2007 à 2,2 M€ en 2008.

Les refacturations à l'AFM sont en nette diminution (- 30 %), correspondant à la diminution des travaux réalisés sur le programme préclinique de Myodys. L'AFM et Transgene ont décidé d'un commun accord de mettre fin, au 30 novembre 2008, au contrat de recherche et développement portant sur ce programme. Transgene a transféré ses droits à l'AFM, qui poursuit la réalisation du programme.

En excluant les revenus du contrat de partenariat avec Roche (23 M€), les produits de licence sont en augmentation, à 1 M€ en 2008 contre 0,7 M€ en 2007.

Les subventions sont en augmentation importante, de 0,5 M€ en 2007 à 3,9 M€ en 2008, après l'accord donné en octobre 2008 par la Commission Européenne à OSEO de financer le programme ADNA (« Avancées Diagnostiques pour de Nouvelles Approches thérapeutiques »). Transgene a enregistré 3,2 M€ en subventions au titre de ce programme en 2008 et pourrait recevoir jusqu'à 5,4 M€ de subventions supplémentaires sur le reste de la durée du programme. A noter : le financement total attendu par la Société sur le programme ADNA est de 18,4 M€, dont 8,6 M€ en subventions et 9,8 M€ en avances remboursables en cas de succès.

Le crédit d'impôt recherche est en forte progression à 5,6 M€ en 2008, en raison de la réforme du crédit d'impôt recherche effective à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Transgene a sollicité en 2009 le versement accéléré des crédits d'impôt au titre des années 2005 à 2008, pour un montant total de 9,5 M€.

### **Charges des activités ordinaires**

Les frais de recherche et développement s'établissent à 32,3 M€ en 2008 contre 28,8 M€ en 2007. Cette hausse est principalement due à :

- la hausse de la masse salariale de 2,4 M€, en raison du renforcement des effectifs existants;
- les frais d'études cliniques en baisse de 1,5 M€, en grande partie en raison des dépenses moins élevées au titre de la phase IIb de TG 4010; et
- des coûts en hausse de 2,3 M€ pour : (i) le développement des procédés de fabrication dans la perspective d'une production adaptée à l'échelle commerciale et aux études cliniques à venir, (ii) les études de toxicologie et (iii) les dépôts de brevets.

Les frais administratifs s'établissent, en baisse, à 5,2 M€ en 2008 contre 5,7 M€ en 2007, en raison principalement d'une diminution des impôts locaux (taxe professionnelle).

### **Autres produits et charges divers**

Les autres produits se sont élevés à 1,6 M€ en 2008, contre des charges diverses de 0,9 M€ en 2007. Ces dernières étaient essentiellement dues au provisionnement du coût de sortie des locaux loués par Transgene au centre de Strasbourg. Les autres produits de 2008 recouvrent principalement :

- un produit de 3 M€ au titre de l'effacement de l'avance à long terme consentie par l'AFM, ses conditions de remboursement étant contractuellement déchues;
- l'amortissement exceptionnel de certains aménagements réalisés dans les locaux de Strasbourg, soit une charge de 1,2 M€.

### **Résultat financier**

Il ressort à 4 M€ en 2008 contre 1,9 M€ en 2007, en raison d'un niveau plus élevé de la trésorerie placée à un taux (rémunération moyenne de 4% en 2008).

### **Perte nette**

Elle s'établit à 18 M€ en 2008 contre 5,5 M€ en 2007. La perte par action ressort à 0,81 € contre 0,28 € en 2007.

### **Liquidité et ressources en capital**

Au 31 décembre 2008, Transgene disposait de 86,7 M€ de trésorerie, contre 111,3 M€ un an plus tôt. La trésorerie est placée dans des fonds communs de placement investis en bons du trésor à court terme émis par des Etats européens.

En 2008, la consommation de trésorerie s'est élevée à 24,6 M€ contre 5,5 M€, compte non tenu de l'augmentation de capital en 2007. L'augmentation importante de la consommation de trésorerie en 2008 par rapport à 2007 est due principalement au paiement de 23 M€ reçu de Roche en 2007 au titre de l'accord de licence du produit TG 4001 / R3484. Toutefois, cette différence a été partiellement compensée par l'augmentation des subventions perçues en 2008 (ADNA),

de la facturation de prestations de service à Roche et de produits financiers plus élevés. Transgene prévoit une consommation de trésorerie pour l'année 2009 de l'ordre de 20 M€, hors revenus de partenariat.

En 2008 et 2007, les investissements corporels et incorporels se sont élevés respectivement à 16,9 M€ et 2,6 M€. Les investissements de 2008 ont essentiellement porté sur la construction et l'équipement d'un nouveau bâtiment de 6800 m<sup>2</sup> regroupant les bureaux et les laboratoires, mis en service fin 2008. Le bâtiment est localisé dans la proche banlieue de Strasbourg, à Illkirch-Graffenstaden sur le même site que l'unité de production clinique en service depuis 1995 ; le déménagement de l'ensemble des activités de Strasbourg a eu lieu en décembre 2008. La construction du nouveau bâtiment a été financée par un crédit-bail immobilier de 15,5 M€ sur 15 ans.

En 2008, Transgene a perçu 0,8 M€ en avances remboursables au titre du programme ADNA, géré par OSEO, qui bénéficie d'un financement public. La Société devrait recevoir jusqu'à 9 M€ d'avances remboursables supplémentaires sur le reste de la durée du programme.

### **Faits marquants 2008 et perspectives 2009**

Les faits marquants de l'exercice ont essentiellement concerné les avancées du portefeuille de produits en développement : celles-ci sont décrites ci-après au paragraphe développement des produits.

Sur la base de ces avancées, les étapes prévues en 2009, qui sont également détaillées au paragraphe développement des produits, sont résumées ci-après :

- résultats des phases I en France et au Canada et lancement d'une phase II de TG 4040, vaccin thérapeutique contre l'hépatite C ;
- résultats finaux de la phase IIb de TG4010 en cancer du poumon NSCLC ; conclusion d'un partenariat pharmaceutique sur ce produit ;
- recherche d'un partenariat sur TG 1042 en immunothérapie de cancers dermatologiques ;
- entrée en clinique d'un nouveau produit, TG 4023 en métastases hépatiques du cancer colorectal et le carcinome hépatocellulaire.

En outre, Roche prévoit l'entrée en phase IIb élargie du vaccin TG 4001 / R3484.

#### *Evolution prévisible*

Au 31 décembre 2008, la trésorerie disponible et les actifs financiers disponibles à la vente totalisaient 86,7 M€. Sur la base du budget de recherche et développement, la Société prévoit une consommation de trésorerie courante de 20 M€ en 2008, hors partenariat sur TG 4010.

## **DEVELOPPEMENT DES PRODUITS**

**TG 4010 (MVA-MUC1-IL2) pour le traitement du cancer du poumon « non à petites cellules » (« NSCLC ») de stade avancé, en combinaison avec la chimiothérapie :** le bénéfice clinique est confirmé. Le produit est en essai clinique de phase IIb contrôlé, portant sur 148 patients atteints de NSCLC de tous types, exprimant l'antigène MUC1. L'essai est mené dans 27 centres, en France, Allemagne, Pologne et Hongrie. L'objectif principal de l'essai était d'au moins 40 % de patients sans progression de leur maladie 6 mois après leur randomisation dans le groupe recevant la combinaison chimiothérapie plus vaccin (groupe expérimental). Cet objectif a été atteint avec 44 % des patients du groupe expérimental ayant une survie à six mois sans progression, contre 35% dans le groupe contrôle (recevant la chimiothérapie seule). Les critères secondaires de l'essai étaient le taux de réponse, le délai avant progression, la survie globale, la sécurité, les réponses immunologiques et l'analyse de biomarqueurs.

Le programme de biomarqueurs de la Société, co-financé par OSEO dans le cadre d'ADNA, a permis l'identification d'un important sous-groupe de patients (qui avaient un taux normal de cellules NK, pour Natural Killer, activées à leur inclusion dans l'étude) pour lesquels le traitement avec TG 4010 en combinaison avec la chimiothérapie est particulièrement bénéfique par rapport à la chimiothérapie seule. Après 17 mois de suivi, les patients de ce sous-groupe présentaient une augmentation du taux statistique de survie de 6 mois. La Société a communiqué ces résultats prometteurs à la conférence de l'ESMO (« *European Society of Medical Oncology* ») en septembre 2008 et a annoncé son intention de chercher un partenaire pharmaceutique pour assurer le développement clinique à venir du produit et sa commercialisation.

**Développements récents et prévisions :** après 21 mois de suivi, les données confirment une augmentation de 6 mois de la survie des patients du sous-groupe précité : 17,1 mois dans le groupe expérimental contre 11,3 mois dans le groupe contrôle – chiffres statistiquement significatifs. Tous les autres critères classiques d'efficacité ont également montré un bénéfice significatif pour ces patients dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle. La Société prévoit de

rencontrer les agences réglementaires américaine et européenne au cours du second trimestre 2009 dans le cadre de la préparation d'un programme de phase III en NSCLC métastatique et poursuit ses discussions avec des sociétés pharmaceutiques en vue de la conclusion d'un partenariat.

**TG 4040 (MVA-HCV) pour le traitement de l'hépatite C chronique** : préparatifs en cours pour la phase II. : un essai de phase I, réalisé sur trois sites cliniques français, a été lancé au premier trimestre de 2007. Quinze patients n'ayant reçu aucun traitement préalable contre leur infection chronique ont été recrutés (génotype 1 VHC). Les patients ont reçu une injection sous-cutanées par semaine de TG 4040 pendant 3 semaines à des doses de  $10^6$  pfu (3 patients),  $10^7$  pfu (3 patients) et  $10^8$  pfu (9 patients). Les patients traités avec la plus forte dose ont également reçu une injection complémentaire de TG 4040 au sixième mois.

Les résultats préliminaires, présentés en mai 2008, ont montré un profil de sécurité favorable du vaccin y compris à la plus forte dose, avant injection complémentaire et, pour 6 des 15 patients, une réduction de la charge virale de 0,5 à 1,4 log<sub>10</sub>. En mars 2008, cet essai a été étendu pour inclure 27 patients supplémentaires atteints une maladie du foie plus avancée avec pour objectif d'élargir la population cible et d'évaluer la réduction d'intervalle pour l'injection complémentaire à 2 et 4 mois par rapport à 6 mois.

En parallèle, une étude de phase I est en cours au Canada, co-financée par l'Université de Montréal et ayant le soutien du Réseau canadien pour le vaccins et l'immunothérapie. Cette étude concerne 24 patients en rechute après avoir reçu le traitement standard à base de ribavirine et d'interféron alpha.

Développements récents et à venir Dans l'essai de phase I conduit en France, de nouveaux résultats intermédiaires confirment l'innocuité du TG 4040 et montrent une diminution de la charge virale concomitante avec la réponse immunitaire propre au vaccin. Ces résultats sont très encourageants et l'analyse immunologique préliminaire permet de confirmer le mécanisme d'action attendu de TG 4040 visant à obtenir une réponse efficace des lymphocytes T contre le HCV permettant de lutter contre la réplication virale. Transgene publiera de plus amples données cliniques et immunologiques lors d'une réunion scientifique internationale qui aura lieu à la fin du mois d'avril 2009. L'extension de l'essai de phase I se poursuit et les résultats sont attendus pour le troisième trimestre 2009. En ce qui concerne l'étude en cours au Canada, le profil de sécurité du vaccin est également confirmé. Les résultats finaux sont attendus pour le dernier trimestre de 2009.

Les essais en cours ont pour principaux objectifs d'évaluer la sécurité, les modalités de traitement et les doses les mieux adaptées. Ils permettront de lancer, à la fin de l'année 2009 ou au début de l'année 2010, un essai de phase II de TG 4040 combiné avec le traitement standard actuel à base d'interféron alpha et de ribavirine.

**TG 4001 / R3484 (MVA-HPV-IL2), traitement contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus** : les préparatifs de la phase IIb par Roche sont en cours. Rappel : sur la base des résultats encourageants de l'essai de phase IIa, avec 21 patientes atteintes de lésions de type CIN 2/3 causées par le virus du papillome humain (HPV), Transgene a signé un accord de licence avec la société Roche. Conformément aux termes de l'accord, Roche se charge du développement des vaccins et de leur commercialisation à l'échelle mondiale.

Développements récents et à venir : à la fin d'août 2008, Transgene et Roche ont annoncé la décision de réaliser un essai de phase II à plus grande échelle. L'objectif consiste à renforcer le profil du produit, en générant des données cliniques plus larges avant de passer en phase III. Ce nouvel essai contrôlé prévoit l'inclusion de quelque 200 patientes atteintes de lésions CIN 2/3 liées au virus du papillome humain. Roche poursuit les préparatifs de ce nouvel essai selon le planning prévu.

**TG 1042 (Ad-IFN $\gamma$ ) pour le traitement du lymphome cutané récidivant (CBCL)** : extension des indications dans le domaine de la dermatologie. A la suite des résultats encourageants de l'étude clinique de phase I/II, un essai clinique de phase II utilisant le TG 1042 dans le CBCL a été lancé. Lors de la première phase de cet essai, 13 patients présentant un CBCL récidivant ont été recrutés en France, en Suisse et aux Etats-Unis à partir de mars 2007. Le CBCL, affection maligne de la peau, est une maladie très rare. Le principal objectif de cet essai ouvert non contrôlé consistait à évaluer l'efficacité d'injections intra tumorales de TG 1042 sur des patients atteints de CBCL ayant rechuté après des radiothérapies standard. Les objectifs cliniques de l'essai consistaient à évaluer la réduction et l'éradication les lésions, la tolérance au traitement et la qualité de vie des patients.

Développements récents et à venir : la Société a annoncé à la fin du mois de novembre 2008 que le TG 1042 avait satisfait à ses principaux critères (au moins 8 patients répondeurs sur les 13 patients inclus) lors de la première étape de l'étude de phase II. De fait, les données ont montré que sur 12 patients évaluables, 10 présentaient une réponse objective. Après une étude complète des résultats, le comité indépendant (*Data and Safety Monitoring Board*) a conclu que les données d'efficacité et d'innocuité issues de la première étape de l'essai étaient encourageantes et justifiaient la poursuite du développement clinique du produit.

En parallèle de ces résultats cliniques prometteurs, la Société a décidé d'étudier plusieurs options de développement, y compris la possibilité d'établir un partenariat, afin d'optimiser le potentiel du produit et d'élargir les indications à d'autres cancers dermatologiques, d'incidence plus fréquente. La Société prévoit une communication sur la future stratégie de développement du produit au second semestre 2009.

### **Produit entrant en phase de développement clinique en 2009**

*TG 4023 (MVA-FCU1) pour le traitement du cancer colorectal métastatique (mCRC) et les carcinomes hépatocellulaires (HCC)* : TG4023 est un nouveau produit issu de la recherche de Transgene, ayant pour but d'accroître l'efficacité de la chimiothérapie sur les tumeurs solides accessibles par injection intra-tumorale. Les indications retenues pour ce produit sont les métastases hépatiques du cancer colorectal et les carcinomes hépatocellulaires. TG 4023 utilise le vecteur vaccinal MVA, qui contient la séquence codant le gène FCU1. FCU1 transforme le composé 5-FC en 5-FU (un agent de chimiothérapie). Administré par injection intra-tumorale, TG 4023 vise à réduire la toxicité systémique du 5-FU, tout en augmentant son efficacité anti-tumorale. Ce produit combine, dans une approche unique, l'immunothérapie et la chimiothérapie ciblée. Le traitement des lésions hépatiques cancéreuses est le marché cible de TG 4023. Ces lésions comprennent principalement les tumeurs primaires, comme les carcinomes hépatocellulaires, et les métastases hépatiques d'autres cancers, notamment les cancers colorectaux. On dénombre annuellement dans le monde plus de 500 000 nouveau développement des métastases hépatiques évoluent vers des métastases hépatiques (*source* : Globocan 2002).

Le besoin d'un produit efficace dans le traitement des cancers hépatiques reste aujourd'hui très fort afin d'augmenter le taux de guérison et de prolonger la durée de vie des patients inopérables.

Prochaines étapes : les études pré-cliniques ont fourni des données très encourageantes en faveur de l'entrée en phase clinique de ce produit. Les résultats *in vitro* et *in vivo*, ainsi que les études biologiques et toxicologiques, suggèrent un profil de sécurité favorable. L'entrée en phase I est prévue pour la fin du troisième trimestre 2009. De plus amples informations seront diffusées dès l'entrée du produit en développement clinique.

### **RECHERCHE**

L'activité de recherche et développement de Transgene mobilise la plus grande partie de ses ressources. Outre une mission en amont qui vise à l'identification de nouveaux produits potentiels pour alimenter le portefeuille de produits de la société, la recherche apporte une contribution forte aux programmes de développement clinique en cours, à travers les expertises en biologie moléculaire, culture cellulaire, biochimie, histologie... intégrées dans les équipes de projets de chaque produit en développement.

Les équipes de recherche travaillent à l'identification de nouveaux produits potentiels, selon les axes suivants :

- élargir la plateforme technologique dans le domaine de l'immunothérapie :développer de nouvelles stratégies vaccinales telles que les traitements en combinaison, les approches contrant les mécanismes de tolérance immunitaire, l'identification de nouveaux antigènes tumoraux et d'adjuvants ;
- développer des tests d'immunomonitoring afin d'évaluer les réponses immunes cliniques induites par les vaccins de la Société ;
- développer une recherche de premier ordre sur les « biomarqueurs » afin d'augmenter les chances de succès et l'efficacité des études cliniques ;
- intégrer dès la sélection des projets les aspects médico-économiques dans les axes de recherche.

La suite du présent rapport incorpore par référence des informations développées dans le document de référence de la lequel ce rapport est joint

**RESSOURCES HUMAINES ET POLITIQUE SOCIALE** – Cf. Chapitre 17. SALARIES du document de référence. (Pages 54 à 59)

**POLITIQUE ENVIRONNEMENTALE** – Cf. section 8.2 Environnement du document de référence. (Pages 30 à 31)

**COMMENTAIRES SUR LES RÉSULTATS CONSOLIDÉS** – Cf. Chapitre 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DES RESULTATS du document de référence. (Pages 31 à 35)

## COMMENTAIRES SUR LES COMPTES SOCIAUX

Les comptes de la société Transgene S.A. arrêtés au 31 décembre 2008 font apparaître :

- une perte nette d'un montant de 16,3 M€ ;
- des capitaux propres d'un montant de 92,6 M€ ;
- un total bilan de 109 M€.

Les différences avec les comptes consolidés proviennent essentiellement :

- au bilan, des plus-values latentes sur valeurs mobilières de placement (531 k€) et du traitement des subventions d'investissement (-88 k€) ;
- au compte de résultat, du traitement des stock-options (-1,2 M€), de la plus-value sur valeurs mobilières de placement (1,2 M€) et de la provision au titre du DIF (droit individuel à la formation) (-56 k€).

Nous vous proposons de reporter à perte de l'exercice, et vous rappelons que la Société n'a distribué aucun dividende au cours des trois derniers exercices.

### AUTRES MENTIONS

#### **Information sur l'actionnariat de la Société**

Opérations réalisées par les dirigeants et mandataires sociaux sur les titres de la Société :

Entre le 6 novembre 2008 et le 27 janvier 2009, TSGH a acquis 541 410 titres de la Société sur le marché boursier, portant sa participation dans le capital de la Société à 55,4 % et 67,4 % en droits de vote. TSGH et Mérieux Alliance ont annoncé avoir franchi à la hausse le seuil des deux tiers des droits de vote le 12 décembre 2008.

#### **Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique**

Structure du capital : la Société est détenue par TSGH, à hauteur de 55,4 % de son capital et 67,4 % des droits de vote, aucun autre actionnaire n'ayant été identifié détenant 5% du capital ou plus. La Société est par conséquent contrôlée in fine par MM. Alain et Alexandre Mérieux via Compagnie Mérieux Alliance, qui détient 100 % de Mérieux Alliance qui détient 100 % de TSGH. La Société ne détient aucun de ses propres titres.

La Société n'a par ailleurs mis en place aucune mesure, statutaire ou conventionnelle susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique et n'a pas connaissance d'accords entre actionnaires susceptibles d'en avoir une.

**Tableau récapitulatif des délégations de compétence et de pouvoirs accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration** – Cf. Section 21.1.1 Capital autorisé non émis du document de référence. (Page 105)

**Filiales et participations** Cf. CHAPITRE 25 INFORMATION SUR LES PARTICIPATIONS du document de référence. (Page 112)

**Rémunération des mandataires sociaux** – Cf. CHAPITRE 15 REMUNERATION ET AVANTAGES du document de référence. (Pages 42 à 46)

**Composition du conseil d'administration** – Cf. CHAPITRE 14 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION du document de référence. (Pages 36 à 42)

**Description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée** – Cf. CHAPITRE 4 FACTEURS DE RISQUE du document de référence. (Pages 8 à 15)

**RAPPORT SPECIAL SUR LES OPERATIONS CONCERNANT LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008** – Cf. Section 17.2. Stock-options du document de référence. (Page 56)

**RAPPORT SPECIAL SUR LES OPERATIONS CONCERNANT LES ATTRIBUTIONS GRATUITES D' ACTIONS au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008** – Cf. Section 17.3. Attributions gratuites d'actions du document de référence. (Page 59)

**TABLEAU DES RESULTATS FINANCIERS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES**

**TRANSGENE**  
**RESULTATS FINANCIERS DE LA SOCIETE AU COURS**  
**DES CINQ DERNIERS EXERCICES**  
(Art. 133, 135 et 148 du décret sur les sociétés commerciales)  
(en milliers d'euros sauf pour le nombre d'actions et les résultats par action)

| NATURE DES INDICATIONS<br>Devises  | 2004       | 2005       | 2006       | 2007       | 2008       |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>1. SITUATION FINANCIERE EN FIN D'EXERCICE</b>   |            |            |            |            |            |
| a) Capital social  | 23 009     | 33 666     | 37 782     | 50 549     | 50 580     |
| b) Nombre d'actions émises   | 10 055 760 | 14 713 510 | 16 512 329 | 22 092 146 | 22 105 746 |
| <b>2. RESULTAT GLOBAL DES OPERATIONS EFFECTIVES</b>  |            |            |            |            |            |
| a) Chiffre d'affaire H.T.  | 1 784      | 2 785      | 3 196      | 2 087      | 6 467      |
| b) Bénéfice avant impôts, amortissements et provisions   | (14 267)   | (20 277)   | (22 442)   | (5 303)    | (20 459)   |
| c) Impôts sur les bénéfices  | 696        | 723        | 1 517      | 1 712      | 5 601      |
| d) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions   | (23 976)   | (20 303)   | (22 158)   | (6 087)    | (16 344)   |
| e) Montant des bénéfices distribués  | -          | -          | -          | -          | -          |
| <b>3. RESULTAT DES OPERATIONS REDUIT A UNE SEULE ACTION</b>  |            |            |            |            |            |
| a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions                                      | (1,35)     | (1,38)     | (1,25)     | (0,16)     | (0,67)     |
| b) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions  | (2,38)     | (1,38)     | (1,34)     | (0,28)     | (0,74)     |
| c) Dividende versé à chaque action   | -          | -          | -          | -          | -          |
| <b>4. PERSONNEL</b>  |            |            |            |            |            |
| a) Nombre de salariés  | 167        | 174        | 186        | 213        | 240        |
| b) Montant de la masse salariale   | 6 841      | 7 222      | 7 231      | 8 605      | 10 141     |
| c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.) | 3 231      | 3 547      | 3 915      | 4 350      | 5 149      |



## **Projets de résolutions**

Dans le cadre de l'assemblée générale ordinaire, outre les résolutions relatives à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008, les projets de résolutions soumis à votre vote vous demandent de statuer sur :

- le renouvellement des mandats de MM. Philippe Archinard, Benoît Habert, Patrick Hurteloup, Alain Mérieux et de la société TSGH ;
- l'approbation des conventions au titre de l'article L.225-38 du code de commerce préalablement autorisées par le conseil ;
- l'autorisation au conseil d'administration pour opérer sur les titres de la Société et permettre la mise en place d'un plan de rachat d'actions dans le cadre légal, avec pour objectif de disposer de la faculté d'annuler les titres acquis, de les affecter aux programmes d'attributions gratuites d'actions et d'options d'acquisition au bénéfice des salariés, ou encore de les affecter à la conclusion d'un contrat de liquidité.

### TABLE DE RECONCILIATION AVEC LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

| N° | Information   | Document de référence |
|----|---|-----------------------|
| 1  | Comptes annuels   | 20.1.3                |
| 2  | Comptes consolidés  | 20.1.1                |
| 3  | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels  | 20.1.4                |
| 4  | Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés   | 20.1.2                |
| 5  | Rapport de gestion comprenant au minimum les informations mentionnées aux articles L. 225-100, L.225-100-2, L.225-100-3 et L.225-211 alinéa 2 du Code de commerce | 27                    |
| 6  | Honoraires des commissaires aux comptes   | 26.1                  |
| 7  | Rapport du Président sur le contrôle interne  | 16.4                  |
| 8  | Rapport des commissaires aux comptes sur le contrôle interne  | 16.4                  |
| 9  | Liste de l'ensemble des informations publiées par la Société ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois (Document d'information annuel)                   | 26.2                  |