



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1 258 512,95 euros

réparti en en 25 170 259 actions de nominal 0,05 euro

Siège social : 121, Ancien Chemin de Cassis

13009 Marseille

424 365 336 RCS Marseille

DOCUMENT DE REFERENCE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL



En application de son règlement général et notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 21 mars 2008 sous le numéro R. 08-014. Il ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

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

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

NOTE

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

Le présent document de référence présente notamment les comptes annuels audités de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « Comptes Annuels ») pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 qui figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Le rapport général des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2007 est présenté au paragraphe 20.2.1 du présent document de référence. La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés.

Le présent document de référence présente également des comptes audités établis selon les normes IFRS pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 (les « Comptes selon les Normes IFRS »). Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 13 mars 2008. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société. Ils figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Le rapport général des commissaires aux comptes relatif aux Comptes sur les Normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2007 est présenté en paragraphe 20.4 du présent document de référence.

Sauf indication contraire, les informations financières relatives à la Société mentionnées dans le présent document de référence sont extraites des comptes selon les normes IFRS.

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Certaines de ces informations proviennent de sources externes reconnues dans le secteur mais qui n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société.

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

INDEX

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE..... | 8 |
| 1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE..... | 8 |
| 1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE..... | 8 |
| CHAPITRE 2. RESPONSABLE DU CONTRÔLE DES COMPTES | 9 |
| 2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES..... | 9 |
| 2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS | 9 |
| CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIÈRES ET OPÉRATIONNELLES SÉLECTIONNÉES | 10 |
| CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES | 11 |
| 4.1 RISQUES LIÉS À NOTRE STADE ACTUEL DE DÉVELOPPEMENT | 12 |
| 4.2 RISQUES LIÉS À NOTRE SECTEUR D'ACTIVITÉ ET À NOTRE INDUSTRIE | 15 |
| 4.3 RISQUES OPÉRATIONNELS..... | 18 |
| 4.4 RISQUES RELATIFS À NOTRE STRATÉGIE DE CROISSANCE ET DE PARTENARIAT | 20 |
| 4.5 RISQUES LIÉS À L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE | 22 |
| 4.6 RISQUES JURIDIQUES..... | 22 |
| 4.7 RISQUES INDUSTRIELS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT | 26 |
| 4.8 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES..... | 26 |
| 4.9 RISQUE DE VOLATILITÉ..... | 27 |
| 4.10 RISQUE DE DILUTION | 28 |
| CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ | 29 |
| 5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ | 29 |
| 5.1.1 Historique de la Société..... | 29 |
| 5.1.2 Dénomination sociale | 30 |
| 5.1.3 Registre du commerce et des sociétés | 30 |
| 5.1.4 Date de constitution et durée de la Société | 31 |
| 5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable | 31 |
| 5.1.6 Exercice social | 31 |
| 5.2 INVESTISSEMENTS | 31 |
| 5.2.1 Investissements historiques | 31 |
| 5.2.2 Investissements en cours | 31 |
| 5.2.3 Investissements futurs..... | 31 |
| CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS | 33 |
| 6.1 INTRODUCTION | 33 |
| 6.2 STRATÉGIE ET POINTS FORTS | 34 |
| 6.2.1 Notre stratégie..... | 34 |
| 6.2.2 Points forts | 35 |
| 6.3 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ | 36 |
| 6.3.1 Fondements scientifiques de la Société..... | 36 |
| 6.3.2 De la découverte d'un candidat-médicament à son enregistrement | 41 |
| 6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement..... | 43 |
| 6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société | 44 |
| 6.3.5 Sous-traitance..... | 45 |
| 6.4 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE..... | 45 |
| 6.4.1 Épidémiologie des cancers | 46 |
| 6.4.2 Données de marché..... | 46 |
| 6.5 APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SOCIÉTÉ..... | 47 |

| | | |
|---|---|------------|
| 6.5.1 | Immuno-modulation des cellules T gamma delta ou « T $\gamma\delta$ »..... | 49 |
| 6.5.2 | Immuno-modulation des cellules Natural Killer (« NK »)..... | 59 |
| 6.5.3 | Immuno-modulation des récepteurs Toll (« TLR »)..... | 63 |
| 6.5.4 | Autres projets de la Société | 67 |
| 6.5.5 | Fabrication des produits de la Société..... | 68 |
| 6.5.6 | Commercialisation des produits de la Société | 68 |
| 6.5.7 | Système qualité..... | 68 |
| 6.5.8 | Accords sur les actifs..... | 69 |
| 6.5.9 | Autres accords..... | 75 |
| 6.6 | ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE | 75 |
| 6.6.1 | Introduction..... | 75 |
| 6.6.2 | Réglementation des essais cliniques..... | 76 |
| 6.6.3 | Réglementation des autorisations de mise sur le marché | 77 |
| 6.6.4 | Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité | 78 |
| 6.6.5 | Création d'un établissement pharmaceutique | 78 |
| 6.7 | FACTEURS DE DÉPENDANCE | 79 |
| 6.8 | POSITION CONCURRENTIELLE | 79 |
| CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME | | 80 |
| CHAPITRE 8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES..... | | 81 |
| CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ | | 82 |
| 9.1 | COMPARAISON DES TROIS DERNIERS EXERCICES | 82 |
| 9.1.1 | Formation du résultat opérationnel..... | 82 |
| 9.1.2 | Formation du résultat net..... | 90 |
| 9.1.3 | Formation du résultat net par action..... | 91 |
| 9.2 | EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE | 91 |
| CHAPITRE 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX..... | | 92 |
| 10.1 | INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT..... | 92 |
| 10.1.1 | Financement par le capital..... | 92 |
| 10.1.2 | Financement par l'emprunt..... | 92 |
| 10.1.3 | Engagements hors bilan..... | 93 |
| 10.2 | FLUX DE TRÉSORERIE | 93 |
| 10.2.1 | Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles | 93 |
| 10.2.2 | Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement..... | 94 |
| 10.2.3 | Flux de trésorerie liés aux activités de financement | 94 |
| 10.3 | INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT | 94 |
| 10.4 | RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX..... | 94 |
| 10.5 | SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR..... | 94 |
| 10.5.1 | Dépenses et investissements..... | 95 |
| 10.5.2 | Ressources financières..... | 95 |
| CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES..... | | 96 |
| 11.1 | L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT | 96 |
| 11.2 | PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE..... | 96 |
| 11.2.1 | Brevets | 96 |
| 11.2.2 | Marques..... | 97 |
| CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES | | 99 |
| CHAPITRE 13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE | | 101 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE..... | 102 |
| 14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE | 102 |
| 14.1.1 Directoire | 102 |
| 14.1.2 Conseil de surveillance..... | 104 |
| 14.1.3 Comité exécutif..... | 107 |
| 14.1.4 Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale | 108 |
| 14.2 CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE..... | 108 |
| CHAPITRE 15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES..... | 109 |
| 15.1 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE..... | 109 |
| 15.2 MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNÉES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES..... | 110 |
| CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE..... | 111 |
| 16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE | 111 |
| 16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE | 111 |
| 16.3 COMITÉS, CONSEIL SCIENTIFIQUE ET CENSEUR..... | 112 |
| 16.3.1 Comité d'audit | 112 |
| 16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations..... | 113 |
| 16.3.3 Comité scientifique..... | 114 |
| 16.3.4 Comité des transactions..... | 115 |
| 16.3.5 Collège des censeurs..... | 116 |
| 16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE | 116 |
| CHAPITRE 17. SALARIÉS | 117 |
| 17.1 RESSOURCES HUMAINES | 117 |
| 17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ..... | 117 |
| 17.2.1 Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale au 29 février 2008 | 117 |
| 17.2.2 Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société | 118 |
| 17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action | 119 |
| 17.2.4 Autres titres donnant accès au capital | 119 |
| 17.2.5 Attribution gratuite d'actions au bénéfice de membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale de la Société..... | 120 |
| 17.3 INTÉRESSEMENT DES SALARIÉS..... | 120 |
| 17.3.1 Intéressement du personnel | 120 |
| 17.3.2 Plan d'épargne d'entreprise..... | 120 |
| CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES | 121 |
| 18.1 ACTIONNAIRES DÉTENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE..... | 121 |
| 18.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ET DES DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ..... | 121 |
| 18.3 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS | 121 |
| 18.4 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES..... | 121 |
| 18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES..... | 122 |
| CHAPITRE 19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS | 123 |

| | |
|---|------------|
| CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ | 125 |
| 20.1 COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2007 EN NORMES FRANÇAISES | 125 |
| 20.2 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS CLOS AU 31 DÉCEMBRE 2007 EN NORMES FRANÇAISES..... | 149 |
| 20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2007 | 149 |
| 20.2.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2007 | 151 |
| 20.3 COMPTES SELON LES NORMES IFRS AU 31 DÉCEMBRE 2007..... | 153 |
| 20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SELON LES NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007 | 187 |
| 20.5 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES | 188 |
| 20.6 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES | 188 |
| 20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES..... | 188 |
| 20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE | 188 |
| 20.9 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE..... | 188 |
| CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES | 189 |
| 21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL | 189 |
| 21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)..... | 189 |
| 21.1.2 Titres non représentatifs du capital | 189 |
| 21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions | 189 |
| 21.1.4 Autres titres donnant accès au capital | 189 |
| 21.1.5 Capital social autorisé mais non émis | 194 |
| 21.1.6 Promesses d'achat et de ventes..... | 195 |
| 21.1.7 Evolution du capital jusqu'au 13 mars 2008..... | 195 |
| 21.1.8 Nantissement..... | 196 |
| 21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS..... | 196 |
| 21.2.1 Objet social (article 4 des statuts)..... | 196 |
| 21.2.2 Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts) | 196 |
| 21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions (article 12 des statuts) | 198 |
| 21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes..... | 198 |
| 21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)..... | 198 |
| 21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts) | 199 |
| CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS | 200 |
| CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS | 201 |
| CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC..... | 202 |
| CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS..... | 203 |
| ANNEXES..... | 204 |
| ANNEXE 1 RAPPORT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL ET SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ..... | 205 |
| ANNEXE 2 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 DE SURVEILLANCE, POUR CE QUI CONCERNE LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIÈRE | 215 |
| ANNEXE 3 IPH – RÈGLEMENT INTERIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET DES COMITÉS..... | 216 |

| | | |
|----------------------|--|------------|
| ANNEXE 4 | DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL DE L'AMF | 234 |
| ANNEXE 5 | HONORAIRES VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX | 236 |
| ANNEXE 6 | COURS DE BOURSE DE L'ACTION INNATE PHARMA DEPUIS L'INTRODUCTION EN BOURSE DE LA SOCIÉTÉ | 237 |
| LEXIQUE | | 238 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 244 |

CHAPITRE 1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Hervé Brailly
Président du Directoire de la Société

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

« 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 les informations relevant du rapport de gestion figurant dans les rubriques 4, 9, 10 et 21 présentent un tableau fidèle de l'évolution du chiffre d'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 de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2005 présentées dans le document de base d'introduction n°L06-0102 enregistré auprès de l'AMF le 19 juin 2006 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en page 199 dudit document, qui contient une observation. »

Le Président du Directoire
Monsieur Hervé Brailly

CHAPITRE 2. RESPONSABLE DU CONTRÔLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

Audit Conseil Expertise, SA — Membre de PKF International
Membre de la compagnie régionale d'Aix en Provence
71, chemin Charmasson
13016 Marseille

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

PricewaterhouseCoopers Audit
Membre de la compagnie régionale de Versailles
63, rue de Villiers
92200 Neuilly-sur-Seine

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

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

Monsieur Norbert Muselier
Membre de la compagnie régionale d'Aix en Provence
71, Chemin Charmasson
13016 Marseille

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

Monsieur Etienne Boris
Membre de la compagnie régionale de Versailles
63, rue de Villiers
92200 Neuilly-sur-Seine

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

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

CHAPITRE 3. INFORMATIONS FINANCIÈRES ET OPÉRATIONNELLES SÉLECTIONNÉES

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières de la Société établies selon les Normes IFRS pour chacun des exercices depuis l'exercice clos au 31 décembre 2005. Les Comptes selon les Normes IFRS au 31 décembre 2007 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Les Comptes selon les Normes IFRS aux 31 décembre 2005 et 2006 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir le chapitre 24 du présent document de référence). Par ailleurs, les données présentées dans le tableau ci-dessous sont commentées aux Chapitres 9 et 10 du présent document de référence.

| En milliers d'euros, sauf données par action | 2005 | 2006 | 2007 |
|---|----------------|-----------------|-----------------|
| Revenus des accords de collaboration et de licence | 1 300 | 6 195 | 8 688 |
| Prestations de services accessoires | — | 7 | — |
| Financements publics des dépenses de recherche | 1 144 | 2 275 | 5 602 |
| Produits opérationnels | 2 444 | 8 477 | 14 290 |
| Dépenses de recherche et développement | (7 224) | (12 648) | (19 313) |
| Frais généraux | (1 635) | (3 069) | (4 068) |
| Charges opérationnelles nettes | (8 859) | (15 716) | (23 381) |
| Résultat opérationnel (perte) | (6 415) | (7 239) | (9 091) |
| Produits financiers nets | 286 | 1 198 | 173 |
| Résultat net (perte) | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Nombre d'actions en circulation | | | |
| Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers) | 14 901* | 17 769 | 25 082 |
| Résultat net par action (en euros par action) | | | |
| Perte nette par action (base non diluée) | (0,41)* | (0,34) | (0,36) |
| <u>Eléments du bilan</u> | | | |
| Trésorerie et instruments financiers courants | 18 342 | 59 823 | 50 783 |
| Total de l'actif | 24 766 | 69 255 | 63 153 |
| Total des capitaux propres | 20 065 | 56 369 | 49 606 |
| Total des dettes financières | 2 594 | 3 308 | 3 647 |
| Trésorerie Nette (Trésorerie et instruments financiers courants – Total des dettes financières) ** | 15 748 | 56 515 | 47 136 |
| <u>Eléments du tableau des flux de trésorerie</u> | | | |
| Variations du fonds de roulement | (1 635) | 4 868 | (2 272) |
| Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations | (7 249) | 360 | (9 282) |
| Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement | (1 430) | (38 992) | 4 974 |
| Trésorerie nette provenant des activités de financement | 249 | 42 206 | 631 |
| Augmentation (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie | (8 430) | 3 574 | (3 677) |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture | 11 015 | 2 585 | 6 159 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture *** | 2 585 | 6 159 | 2 482 |

* Proforma de la division par 20 du nominal en mars 2006. ** Ne tient pas compte de la créance sur l'Etat au titre du crédit d'impôt recherche.

*** Ne tient pas compte des instruments financiers courants représentant respectivement 15 757 milliers d'euros, 53 664 milliers d'euros et 48 301 milliers d'euros aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES

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

La Société distingue sept principales catégories de risques : les risques liés à son stade de développement, les risques liés à son secteur d'activité (son industrie), les risques liés à ses opérations, les risques liés à sa stratégie de croissance et de partenariat, les risques liés à l'information comptable et financière qu'elle publie, les risques juridiques et les risques industriels liés à l'environnement.

Les principaux risques liés à son stade de développement sont les suivants :

- les risques de dépendance vis-à-vis de nos deux produits les plus avancés ;
- les risques liés au développement des produits (retards, arrêts, etc.) ;
- les risques de dépendance vis-à-vis du partenariat avec Novo Nordisk A/S ;
- l'historique des pertes opérationnelles et les risques liés aux pertes provisionnelles ; et
- les risques liés au financement de l'activité.

Les principaux risques liés à son secteur d'activité (son industrie) sont les suivants :

- les risques spécifiques liés aux études pré-cliniques et aux essais cliniques ;
- les risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- les risques d'échec commercial ; et
- les risques liés à la concurrence.

Les principales familles de risques opérationnels sont les suivantes :

- les risques liés à l'externalisation de la fabrication des produits ;
- les risques liés à la pénurie de matières premières nécessaires à nos activités ;
- les risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques ;
- les risques liés à une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution ; et
- les risques liés aux financements publics de dépenses de recherche – crédit d'impôt recherche.

Les principales familles de risques liés à sa stratégie de croissance et de partenariat :

- les risques de dépendance vis-à-vis d'autres partenariats actuels et futurs ;

- les risques liés à la gestion de notre croissance interne ; et
- les risques liés aux acquisitions.

Les principales familles de risques liés à l'information comptable et financière sont les suivantes :

- les risques liés à l'élaboration des comptes et à la production de données financières, qui peuvent naître de différents types de dysfonctionnements, issus des processus comptables et financiers eux-mêmes ;
- les risques liés à la publication des informations financières, tant au niveau de la sélection des indicateurs et de l'élaboration des supports que de la communication financière elle-même ; et
- les risques de marché liés aux risques de change sur les dépenses opérationnelles et aux variations de taux d'intérêts concernant la trésorerie et les instruments financiers.

Les principales familles de risques juridiques sont les suivantes :

- les risques liés aux brevets et aux droits de propriété intellectuelle ;
- les risques liés à la confidentialité de nos informations et notre savoir-faire ;
- les risques liés à notre environnement réglementaire ;
- les risques liés à la mise en jeu de notre responsabilité du fait des produits ; et
- les risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments.

La Société a également identifié certains risques industriels liés à l'environnement.

La Société a procédé en 2007 à une revue de ces principaux risques. Elle considère que les risques décrits en détail ci-après donnent une image fidèle de l'environnement de risques affectant la Société.

4.1 RISQUES LIÉS À NOTRE STADE ACTUEL DE DÉVELOPPEMENT

Risque de dépendance vis-à-vis de nos deux produits les plus avancés : IPH 1101 et IPH 2101 (NN1975)

A la date d'enregistrement du présent document de référence, nos deux produits les plus avancés dans le processus de développement sont les candidat-médicaments IPH 1101 et IPH 2101 (NN1975) (voir paragraphes 6.5.1.2.1 et 6.5.2.2.1 du présent document de référence).

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le développement, la production et la commercialisation de IPH 2101 (NN1975), s'inscrivent dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence exclusif avec Novo Nordisk A/S signé en novembre 2003, accord étendu, le 28 mars 2006, à d'autres produits ciblant des cellules NK. Novo Nordisk A/S ayant pris la décision stratégique de sortir du champ de l'oncologie (annonce faite le 31 janvier 2008, voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence), le développement futur de ce produit dans les indications d'oncologie fait actuellement l'objet de discussions entre les deux partenaires.

Le développement de ces deux candidat-médicaments a exigé et continuera d'exiger des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié. Notre futur succès et notre capacité à générer des revenus à moyen terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces deux produits les plus avancés et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- la réussite et le lancement futur des programmes cliniques de nos produits (phases IIb et III pour IPH 1101 et phases II et III pour IPH 2101 (NN1975)) ;
- l'AMM accordée par les autorités réglementaires ;
- le succès du lancement commercial ;

- la production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de IPH 1101 et de IPH 2101 (NN1975) de qualité constante et reproductible ; et
- l'acceptation de nos produits par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si nous ne parvenons pas à développer et in fine commercialiser nos deux produits les plus avancés et si nous n'arrivons pas, en parallèle, à diminuer notre dépendance vis-à-vis de ces deux produits, notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient être significativement affectés.

Nous jugeons notre dépendance vis-à-vis de ces produits comme significative. Notre stratégie de partenariat et de croissance vise notamment à réduire cette dépendance.

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

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

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

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

Le risque lié à l'échec du développement de nos produits est hautement lié au stade de maturité du candidat-médicament. Etant donné la relative précocité de notre portefeuille de candidat-médicaments, nous estimons qu'il existe un risque non négligeable que certains d'entre eux n'atteignent pas le stade de l'AMM.

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

Nous avons signé en 2006 un accord de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S pour le développement et la commercialisation du produit IPH 2101 (NN1975) et d'autres produits visant les cellules NK. Cet accord de collaboration et de licence est complexe. Il prévoit, entre autres dispositions, i) du financement futur de recherche et de développement, ii) différents paiements d'étapes, par Novo Nordisk A/S à la Société, en fonction de la réalisation et du passage à différentes phases pré-cliniques et cliniques et iii) des royalties, versées par Novo Nordisk A/S à la Société, en cas de mise sur le marché, pour chacun des produits (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence). Cet accord prévoit également que Novo Nordisk A/S est responsable de la conduite et du financement de tous futurs développements pré-cliniques et cliniques liés aux produits NK pour le traitement du cancer et d'autres pathologies, ainsi que des demandes d'AMM auprès des autorités réglementaires. Novo Nordisk A/S contrôlera de manière significative la conduite et le calendrier du développement des candidat-médicaments, objets de l'accord.

Nous ne pouvons pas garantir que cette collaboration soit un succès. La décision stratégique de Novo Nordisk A/S de sortir du champ de l'oncologie (annonce faite le 31 janvier 2008, voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence) nous oblige à rediscuter les termes et conditions de cet accord. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouties et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ces termes et conditions. Nous pourrions soit récupérer certains droits sur les produits en développement soit voir Novo Nordisk A/S transférer ces droits à un tiers. La décision récente de Novo Nordisk A/S, l'arrêt de cette collaboration ou l'incapacité de Novo Nordisk A/S à développer et commercialiser IPH 2101 (NN1975) ou les autres

produits, et notamment IPH 2201 et IPH 23XX, ainsi que tout retard y afférent, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Historique des pertes opérationnelles — Risques liés aux pertes provisionnelles

Depuis le début de nos activités en 1999, nous avons enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2007, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 35,2 millions d'euros y compris une perte nette de 8,9 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2007. Ces pertes résultent principalement des investissements significatifs dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études pré-cliniques et d'essais cliniques de nos candidat-médicaments.

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

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

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun de nos produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. Nos produits opérationnels actuels dépendent principalement des revenus provenant des paiements effectués dans le cadre du contrat de collaboration avec Novo Nordisk A/S. Notre rentabilité dépendra de notre capacité, seule ou avec d'autres partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès nos produits. Nous prévoyons que nos seules sources de produits pour les 4 à 5 prochaines années seront :

- les paiements effectués par Novo Nordisk A/S et tout autre futur partenaire ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt ; et
- les produits du placement de notre trésorerie et de nos instruments financiers courants.

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

Risques liés au financement de notre activité

Nous avons réalisé d'importants investissements depuis le début de notre activité en 1999. Nos dépenses opérationnelles se sont respectivement élevés à 8,9 millions d'euros, 15,7 millions d'euros et 23,4 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 et ce en l'absence de revenus récurrents. Nous anticipons dans un avenir proche des besoins en capitaux en vue de poursuivre nos activités de recherche et développement des produits existants et nouveaux. Bien que nous considérions que la trésorerie et les instruments

financiers courants dont nous disposons aujourd'hui, ajoutés aux paiements d'étapes prévus dans le cadre de l'accord de collaboration avec Novo Nordisk A/S sont suffisants pour satisfaire nos besoins en capitaux au cours des prochaines années, il se peut que nous nous trouvions dans l'incapacité d'auto-financer notre croissance à plus long terme, ce qui nous conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

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

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

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

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

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

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

Nous intégrons le risque de financement dans nos problématiques de gestion. Compte-tenu de notre relative dépendance au financement par le capital, nous considérons comme élevée notre dépendance à l'environnement économique et boursier.

4.2 RISQUES LIÉS À NOTRE SECTEUR D'ACTIVITÉ ET À NOTRE INDUSTRIE

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

Nous réalisons des études pré-cliniques et des essais cliniques complets sur l'homme et devons assurer la qualité pharmaceutique de nos produits ainsi que démontrer leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications

visées. Chaque essai clinique chez l'homme fait l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement est évalué par les autorités réglementaires compétentes.

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

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

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

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

Les essais cliniques et pré-cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, nous pourrions être amenés à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

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

Notre incapacité à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de notre industrie, ils sont d'autant plus significatifs pour notre Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

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

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

Même si notre Société n'est pas immédiatement concernée par une problématique d'AMM, un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances d'obtenir ses futures AMM dans de bonnes conditions.

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

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

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

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

Risques d'échec commercial

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

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

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

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

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque la Société débutera ses premières activités de marketing et de commercialisation. La commercialisation du premier produit d'Innate Pharma n'est pas prévue avant 2012.

Risques liés à la concurrence

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

récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, les vaccins anti-cancer, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les inhibiteurs de l'angiogénèse et les inhibiteurs de la transduction du signal.

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

Enfin, nous ne pouvons garantir que nos produits :

- obtiennent les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de nos concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par nos concurrents et qui s'avéraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par nos concurrents.

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

Nous estimons que le risque concurrentiel est élevé pour notre activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de nos concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société. Nous analysons ainsi en permanence le marché et les candidats-médicaments en développement notamment en recueillant l'opinion d'experts dans notre secteur.

4.3 RISQUES OPÉRATIONNELS

Risques liés à l'externalisation de la fabrication des produits

Nous recourons de manière significative à la sous-traitance dans le cadre de notre activité. Nous confions à nos sous-traitants la fabrication et le développement de procédés complexes, lourds et qui doivent être très surveillés. Même si nous diversifions, dans la mesure du possible, nos sources d'approvisionnement, nous dépendons de tiers pour la fabrication de tous nos produits, et notamment de notre produit le plus avancé, IPH 1101.

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

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

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

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient nous être imposées. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires de nous laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder l'AMM de nos produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de nos produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur notre activité.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que nous pourrions ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles que nous risquerions de subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

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

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

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

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

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

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

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

Notre succès dépend largement du travail et de l'expertise des membres de notre Comité exécutif et de notre personnel scientifique clé, en particulier, notre principal fondateur et Président du Directoire, le Dr Hervé Brailly, notre Vice Président, Directeur Scientifique, membre du Directoire, le Dr François Romagné, notre Vice Président, Directeur Financier et du Développement, membre du Directoire, M. Stéphane Boissel, notre Vice-Président et Directeur Médical et des Affaires Réglementaires, le Dr Patrick Squiban, et notre Vice-Président et Directeur des Opérations Pharmaceutiques et Pré-Cliniques, le Dr Jérôme Tiollier. La perte de leurs compétences pourrait altérer notre capacité à atteindre nos objectifs.

Par ailleurs, nous aurons besoin de recruter de nouveaux membres du Comité exécutif et personnels scientifiques qualifiés pour la réalisation de nos essais cliniques et au fur et à mesure que nous nous étendrons dans les domaines

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

Notre politique est de réduire l'amplitude de ce risque par notre gestion des ressources humaines, notamment en matière de rémunération et de distribution d'instruments donnant accès au capital (stock-options et/ou actions gratuites – voir les sections 17.3 et 21.1 du présent document de référence). Cependant, notre incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait nous empêcher globalement d'atteindre nos objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

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

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

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

Financements public de dépenses de recherche - Crédit d'impôt recherche

Depuis le début de nos activités en 1999, nous avons bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche français, pour financer nos activités. Nos produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 1,1 million d'euros, 2,3 millions d'euros et 5,6 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Le crédit d'impôt recherche se sont respectivement élevés à 0,9 millions d'euros, 1,9 millions d'euros et 5,0 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007. La créance sur l'Etat au titre du crédit d'impôt recherche s'élevait à 6,8 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux alors même que la société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses.

4.4 RISQUES RELATIFS À NOTRE STRATÉGIE DE CROISSANCE ET DE PARTENARIAT

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

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

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

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

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

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

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

Risques liés à la gestion de notre croissance interne

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

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

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

Risques liés aux acquisitions

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

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

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

4.5 RISQUES LIÉS À L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

Les risques liés à l'élaboration des comptes et à la production de données financières

Ces risques, qui peuvent naître de différents types de dysfonctionnements issus des processus comptables et financiers eux-mêmes, qu'ils soient intentionnels (fraude) ou accidentels, pourraient nous conduire à donner une image erronée de notre situation comptable et financière.

Nous pensons que l'environnement de contrôle, de la Société que nous avons renforcé en 2007 et que nous continuerons à renforcer à l'avenir, est adapté à la situation de la Société pour faire face à ce type de risque.

Les risques liés à la publication des informations financières

Ces risques, tant au niveau de la sélection des indicateurs et de l'élaboration des supports que de la communication financière elle-même, pourraient nous conduire à diffuser une information financière trompeuse. Nous pensons que l'environnement de contrôle de la Société que nous avons renforcé en 2007 et que nous continuerons à renforcer à l'avenir, est adapté à la situation de la Société pour faire face à ce type de risque.

Les risques de marché

Risque de taux d'intérêt et de prix : Notre exposition aux variations de taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les instruments financiers courants. Il s'agit, de part la nature de notre activité et notre stade de maturité, des principaux éléments tangibles de notre patrimoine à ce jour. Ces derniers sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable. Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de notre trésorerie et des instruments financiers courants et donc sur les produits financiers (voir paragraphe 9.1.2.1 du présent document de référence). Notre politique en matière de placement de notre trésorerie a toujours été de privilégier les placements sans risque en capital pour notre trésorerie et les instruments financiers courants dans lesquels nous investissons. Cette politique est décrite dans les annexes aux Comptes selon les Normes IFRS et qui figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. A ce jour, la crise dite des « supprimes » qui a affecté les marchés financiers monétaires en 2007 n'a pas eu d'impact négatif sur notre capital. Le rendement des instruments financiers courants a néanmoins été affecté par cette crise.

Risque de taux de change : Nous sommes aujourd'hui peu exposés au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro, car pour les trois derniers exercices, nos revenus ont été versés en euros et la majeure partie de nos dépenses a été facturée en euros (voir paragraphe 9.2 du présent document de référence). Cette situation pourrait toutefois changer si nous développons nos activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si nous réussissons à commercialiser des produits aux Etats-Unis, nous pourrions réaliser une partie de notre chiffre d'affaires en dollars U.S. Nous n'avons encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger notre activité contre les fluctuations des taux de change. Nous suivrons l'évolution de notre exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si nous ne parvenons pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, nos résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Risque de liquidité : Historiquement, nous avons financé notre croissance par un renforcement de nos fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir paragraphe 10.1.1 du présent document de référence). Nous n'avons encore pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle, mais cette situation va changer avec le financement par location-financement de notre futur siège social (voir paragraphes 10.1.2 et 10.5.1 du présent document de référence). A ce jour, nous ne sommes pas exposés à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

4.6 RISQUES JURIDIQUES

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

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

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

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter nos droits de propriété intellectuelle, protéger nos secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de nos droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire nos bénéfices et ne pas nous apporter la protection recherchée. Nos concurrents pourraient contester avec succès nos brevets, qu'ils nous aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de nos brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

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

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de nos brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Ces risques sont d'autant plus élevés pour notre Société compte tenu de nos capacités financières et humaines limitées.

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

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

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

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de nos produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire nos revenus ;

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

Notre marque est un élément important de l'identité de la Société et de ses produits. Quand bien même les principaux éléments de notre marque ont été déposés en France et en Europe et sont enregistrés aux Etats-Unis, d'autres sociétés du secteur pharmaceutique pourraient utiliser ou tenter d'utiliser des éléments de cette marque, et créer ainsi une confusion dans l'esprit des tiers (voir paragraphe 11.2.2 du présent document de référence).

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

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

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

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

Risques liés à l'environnement réglementaire

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

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

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Un de nos départements est dédié aux problématiques de respect de notre environnement réglementaire.

Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou nous contraindre à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que nos partenaires stratégiques ou nous-mêmes pourrions ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.

Nos produits d'immunothérapie étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore complexes, parfois difficiles à appliquer et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la

réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.7 RISQUES INDUSTRIELS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT

Nos activités de recherche et développement nous expose aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et nous contraignent à des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur. Un Comité d'hygiène, sécurité et conditions de travail a été constitué en février 2007. Ce comité établit le programme annuel de prévention, analyse les incidents et accidents survenus et décide des actions correctives et préventives à mettre en place.

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

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

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

4.8 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

Nos procédures internes en matière de sauvegarde et de prévention des risques, ainsi que les assurances que nous avons souscrites, constituent une réponse que nous pensons adaptée aux principaux risques pouvant faire l'objet d'une couverture d'assurance que nous avons identifiés.

Nous avons mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie que nous estimons compatibles avec nos impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 38 milliers d'euros, 66 milliers d'euros et 116 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Compte tenu de la spécificité de nos activités - à ce stade concentrées sur la recherche - et sur le caractère innovant de notre approche, la quantification de nos risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans notre secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais Innate Pharma estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la société. Innate Pharma estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

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

- police dite « multi-risques » qui couvre classiquement les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines de nos établissements à Marseille et à Lyon, avec un engagement maximum des assureurs de 1,5 million d'euros ;
- une police d'assurance « Responsabilité civile Entreprise » qui couvre d'une part les risques liés à l'exploitation – pour un montant de garantie annuel de 6,1 millions d'euros sous-limité à 1,5 million d'euros pour les dommages matériels et immatériels causés aux tiers – et d'autre part, les risques de responsabilité civile professionnelle pour un montant de couverture de 0,5 million d'euros par année d'assurance ;
- police dite de « stock et transit » qui couvre les risques liés au transport et au stockage des produits avec un montant maximum garantie par sinistre de 2,0 millions d'euros pour le stockage et de 750 milliers d'euros par sinistre pour le transport.

Ces contrats ne couvrent pas nos éventuelles pertes opérationnelles. Nous estimons que le rapport coût / bénéfice d'une couverture des pertes opérationnelles en cas de sinistre à notre stade de développement, et compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires sur ventes de nos produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. Par ailleurs, nous avons mis en place des procédures de sauvegarde de nos matériels biologiques originaux et de nos données informatiques qui constituent une protection de nos principaux actifs que nous estimons adaptée.

Notre responsabilité du fait des essais cliniques est couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai.

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

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

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

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

4.9 RISQUE DE VOLATILITÉ

Il est probable que le cours de nos actions soit affecté de manière significative par des événements tels que des variations de nos résultats financiers, une évolution des conditions de marché propres à notre secteur d'activité, les annonces de nouveaux contrats, d'innovations technologiques et de collaborations par la Société ou ses principaux concurrents, le développement concernant les droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets, l'annonce de résultats de produits en cours de développement par la Société ou ses principaux concurrents, l'obtention d'agréments et homologations réglementaires requis ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux produits par la Société ou ses principaux concurrents.

Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années et plus particulièrement ces derniers mois, qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et

peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours de nos actions.

4.10 RISQUE DE DILUTION

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

Au 29 février 2008, l'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital, permettrait la souscription de 1 675 800 actions nouvelles représentant environ 6,24% du capital social dilué (voir paragraphe 21.1.4 du présent document de référence). L'exercice des instruments donnant accès au capital, en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

5.1.1 Historique de la Société

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

En avril 2000, nous avons réalisé un premier tour de table de 4,5 millions d'euros auprès d'investisseurs en capital-risque dirigé par Sofinnova Partners (Paris), et comprenant également GIMV (Anvers) et Auriga Partners (Paris). Cet apport de liquidité nous a permis de démarrer nos activités de recherche et développement, de sélectionner un premier candidat-médicament agoniste des lymphocytes T $\gamma\delta 2$ (IPH 1101) et de valider le principe d'immuno-modulateurs ciblant les cellules NK. En 2001, nous avons installé nos laboratoires sur le site de l'actuel siège social de la Société à Marseille. Jérôme Tiollier, actuellement membre du Comité exécutif en charge du développement pré-clinique et des opérations pharmaceutiques nous a rejoint en 2001. Fin 2001, la Société comptait 20 collaborateurs.

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

Cette levée de fonds nous a permis de progresser dans le développement de nos principaux produits et d'initier nos premiers essais cliniques en oncologie. Fin 2002, nous avons démarré un premier essai clinique dans le carcinome rénal métastatique (« mRCC ») en utilisant un procédé de thérapie cellulaire faisant appel à IPH 1101 pour réaliser une expansion ex vivo des lymphocytes T $\gamma\delta 2$. Fin 2003, notre candidat-médicament IPH 1101 a été administré pour la première fois chez l'homme, dans un essai de Phase I visant des indications de tumeurs solides. Dans le même temps, nous avons poursuivi nos travaux sur les cellules NK et validé un premier récepteur cible pour le développement d'immuno-modulateurs ciblant ces cellules.

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

Fin 2003, la Société a signé un accord de collaboration et de licence avec la société pharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S portant sur le développement de IPH 2101 (NN1975), un immuno-modulateur ciblant un récepteur des cellules NK. En vertu de cet accord, la Société a cédé les droits sur le produit à Novo Nordisk A/S en échange de paiements initiaux, de paiements d'étapes et de royalties sur les ventes futures de IPH 2101 (NN1975).

Dans le même temps, en 2003, la Société a initié le développement pré-clinique de IPH 1201, une nouvelle famille d'agonistes de cellules T $\gamma\delta$, qui pourrait entrer en Phase clinique en 2008/2009.

En 2004, la Société a réuni un troisième tour de table à l'occasion de l'entrée de Novo Nordisk A/S dans son capital (en mars 2004). En plus de certains investisseurs initiaux (entrés lors des tours de table de 2000 et 2002), la Société a accueilli à son capital la firme d'investissement japonaise NIF, devenue depuis NIF SMBC, membre de l'un des plus importants groupes financiers japonais. Ce nouvel apport de fonds propres, de 15,0 millions d'euros, nous a permis de poursuivre nos opérations de recherche et de développement pré-cliniques et cliniques, et d'étendre nos activités dans le domaine de la pharmacologie de l'immunité innée.

En 2005, la Société a obtenu la certification ISO 9001:2000 pour ses activités de recherche et développement. Cette certification a été renouvelée en 2006 et 2007. Patrick Squiban, actuellement membre du Comité exécutif en charge du développement clinique et des affaires réglementaires, a rejoint en juillet 2005 l'équipe de direction.

En juin 2005, 18 mois après la mise en place de notre premier accord avec Novo Nordisk A/S, IPH 2101 (NN1975), un anticorps humain activant les cellules NK a été qualifié par notre partenaire pour entrer en développement pré-clinique. Nous avons d'autre part démarré, fin 2005, une troisième plate-forme de produits, dans le domaine de la pharmacologie des TLR. Dans le cadre de ce projet, nous avons recruté une équipe de chercheurs venant du groupe américain Schering-Plough et ouvert un deuxième établissement en périphérie de Lyon. Nous comptons 54 salariés fin 2005.

En mars 2006, la Société a conclu un accord avec Novo Nordisk A/S élargissant le précédent accord et portant sur l'ensemble des candidat-médicaments de la plate-forme NK, notamment les produits IPH 2201 (NN8765, alors IPH 22XX) et IPH 23XX. En vertu de cet accord, la Société a cédé, tout en conservant certains droits sur des applications de niche, les droits sur tous les produits NK à la société biopharmaceutique danoise en échange d'un paiement initial, de financement de recherche et développement pendant un minimum de trois ans, de paiements d'étapes et de royalties sur les ventes futures. Par ailleurs, à cette occasion, Novo Nordisk A/S a augmenté sa participation au capital de la Société.

En mai 2006, la Société a initié un programme d'essai clinique de Phase II avec IPH 1101. Aujourd'hui, cinq essais de Phase II ou de Phase I/II sont en cours, dont quatre en oncologie et un dans l'infectieux (hépatite virale de type C).

En juin 2006, nous avons conclu et annoncé des accords nous permettant de disposer de droits sur des éléments de propriété intellectuelle provenant de Schering-Plough et du centre de lutte contre le cancer français Institut Gustave Roussy (« IGR ») nous permettant de développer des candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3. Le premier candidat-médicament issu de ce programme est IPH 31XX, aujourd'hui en phase de validation pré-clinique.

En novembre 2006, la Société a été introduite en bourse, sur le marché Eurolist d'Euronext Paris. A cette occasion, nous avons levé 33,7 millions d'euros (après exercice de l'option de sur-allocation) auprès d'investisseurs institutionnels européens et de particuliers français. Nous comptons 67 salariés fin 2006.

En 2007, Novo Nordisk A/S a débuté deux essais cliniques de Phase I pour le candidat médicament IPH 2101 (NN1975) dans la leucémie aigüe myéloïde (essai conduit en Europe) et dans le myélome multiple (essai conduit aux Etats-Unis). Novo Nordisk A/S a par ailleurs sélectionné un nouveau candidat-médicament, IPH 2201 (NN8765, auparavant IPH 22XX), aujourd'hui en phase de développement pré-clinique réglementaire.

En juin 2007, nous avons acquis par voie de licence les droits de propriété intellectuelle de nouveaux composés agonistes des récepteurs Toll-like 7 auprès du *Cancer Research Technology Limited* (« CRT »), la société de valorisation du *Cancer Research UK*. Ce projet, en phase de recherche (pré-M0) chez Innate Pharma, est identifié par le code IPH 32XX.

Fin 2007, nous avons achevé le recrutement de la première étude de Phase II de IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique. Les résultats de cette étude seront publiés au cours du second trimestre 2008. Nous comptons 85 salariés fin 2007.

Le 31 janvier 2008, notre partenaire Novo Nordisk A/S a annoncé sa décision stratégique de sortir du champ de l'oncologie. Notre partenariat en cours devrait être recentré sur les domaines en dehors de l'oncologie. Cette décision nous oblige à rediscuter les termes et conditions de l'accord de collaboration et de licence nous liant à Novo Nordisk A/S. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouti et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ses termes et conditions.

5.1.2 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Innate Pharma.

5.1.3 Registre du commerce et des sociétés

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

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

5.1.4 Date de constitution et durée de la Société

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

5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable

5.1.5.1 Siège social

Immeuble le Grand Pré
121, Ancien Chemin de Cassis
13009 Marseille
France
Tel : +33 (0)4 96 19 05 50

5.1.5.2 Forme juridique et législation applicable

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

5.1.6 Exercice social

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

5.2 INVESTISSEMENTS

Compte tenu de l'organisation choisie par la Société, qui fait largement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche et développement, et notamment de production, les investissements en actifs corporels sont, historiquement, relativement faibles en valeur comparés aux dépenses de recherche et développement. Néanmoins, nous allons acquérir au cours du premier trimestre des terrains et bâtiments dans la perspective d'y localiser fin 2008 notre siège social ainsi que nos principaux laboratoires. Nos investissements en actifs corporels seront de ce fait sensiblement augmentés à l'issue de cette opération.

A la date d'enregistrement du document de référence, nous sommes locataires des bâtiments sur nos deux sites de Marseille et Lyon et nous louons notre matériel informatique.

5.2.1 Investissements historiques

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

L'investissement initial dans nos laboratoires de Marseille s'est élevé à environ 1,2 million d'euros. Les acquisitions de matériel concernent les différents équipements d'usage dans notre activité (voir paragraphe 10.2.2 du présent document de référence).

5.2.2 Investissements en cours

Au 31 décembre 2007, le montant brut de nos immobilisations corporelles s'élevait à 3,2 millions d'euros, contre 2,0 millions d'euros au 31 décembre 2006. En vertu du bail actuel des bâtiments de notre siège social, nous pourrions avoir à remettre nos locaux actuels en l'état avant de déménager à Luminy.

La société fait généralement le choix du financement par crédit bail.

Les montants engagés en investissement dans du matériel de laboratoire depuis le début de l'année 2008 ne sont pas significatifs.

5.2.3 Investissements futurs

Nous allons acquérir, au premier trimestre 2008, auprès de la ville de Marseille, de terrains et de bâtiments qui nous permettront, après d'importants travaux de rénovation, de transférer fin 2008 notre siège social et nos laboratoires dans un bâtiment d'environ 3 000 m² situé à Luminy, au sud de Marseille. Le montant de l'acquisition, hors frais, est

de 1,5 million d'euros. Le montant des travaux de rénovation et de transformation (hors équipement scientifiques et de bureaux) est estimé à environ 4,8 millions d'euros. La Société envisage de signer avec Sogebail, filiale de la Société Générale, un contrat de crédit bail portant sur 6,5 millions d'euros, soit l'intégralité du montant de l'acquisition, des travaux estimés ci-dessus et des frais afférents à l'acquisition. Le contrat de crédit bail serait d'une durée de 12 ans. La Société disposerait d'une option d'achat de l'ensemble des bâtiments et terrains pour la somme de 1 euro à l'échéance du contrat.

CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS

6.1 INTRODUCTION

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

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

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

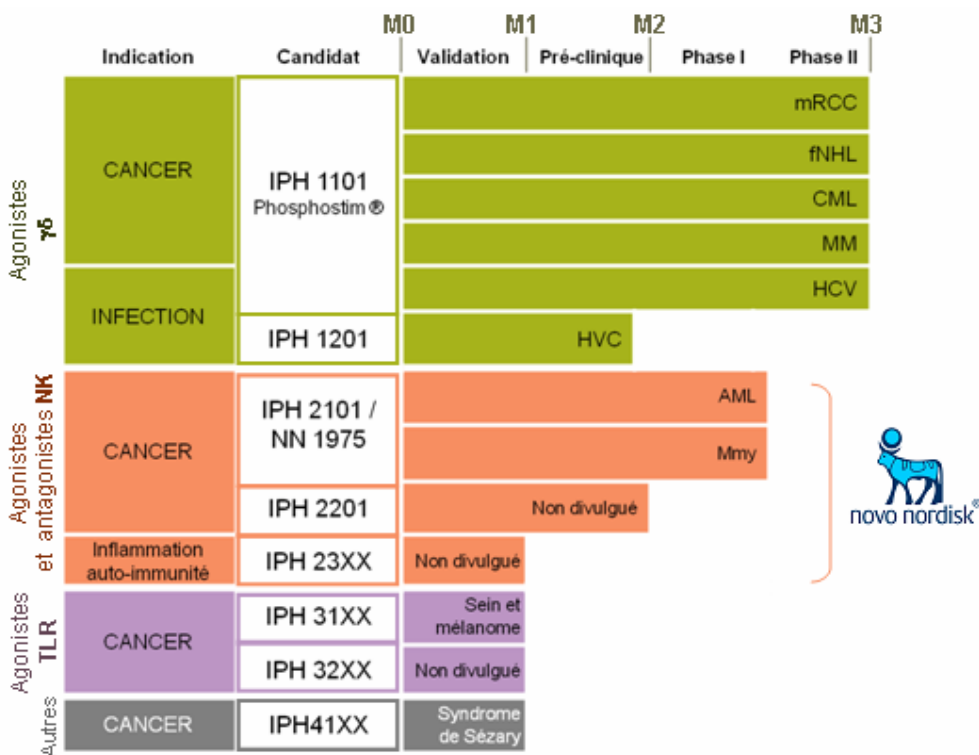
Nous développons aujourd'hui trois classes de produits, qui visent différentes sous-populations parmi les cellules de l'immunité innée. Dans le premier groupe (activateurs gamma delta ou « $\gamma\delta$ »), notre candidat-médicament le plus avancé, IPH 1101, est actuellement en Phase II d'essais cliniques dans cinq indications, dont quatre en oncologie et une en infectieux. Le deuxième groupe (immuno-modulateurs ciblant les cellules « Natural Killers » ou « NK ») a donné lieu à un partenariat stratégique avec la société danoise Novo Nordisk A/S. Le produit le plus avancé de ce deuxième groupe, IPH 2101 (NN1975), est actuellement en Phase I d'essais cliniques dans deux indications de tumeurs hématologiques, la leucémie myéloïde aigüe et le myélome multiple. Le troisième groupe (immuno-modulateurs ciblant des récepteurs de la famille Toll ou « TLR ») est actuellement en phase de validation pré-clinique. Pour le produit le plus avancé de notre portefeuille, IPH 1101, les premiers résultats de Phase II devraient être disponibles au second trimestre 2008 et pourraient constituer notre premier élément de preuve du concept clinique directe pour la plate-forme $\gamma\delta$. Toutefois, dès aujourd'hui, nous disposons de données cliniques ou d'études rétrospectives qui fournissent des éléments de validation indirecte pour chacune de nos trois classes de produits en développement.

Pour mener à bien ces programmes de recherche et de développement, nous disposons en interne, d'une part d'une expertise scientifique particulière en immuno-pharmacologie, et d'autre part des compétences permettant le pilotage de programmes complexes faisant appel à de nombreuses disciplines, qui sont menés largement au travers d'accords de sous-traitance et de collaboration. La Société comptait, au 31 décembre 2007, 85 collaborateurs, dont 20 docteurs en sciences, médecine ou pharmacie. Afin d'assurer la maîtrise des principaux processus opérationnels de l'entreprise, la conformité avec les référentiels réglementaires appropriés à notre activité et l'adéquation des ressources mobilisées aux objectifs de recherche et développement, nous avons mis en œuvre une politique qualité matérialisée par la certification ISO 9001:2000 obtenue en 2005, et renouvelée annuellement depuis. Nous estimons que notre capacité à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires intégrant recherche interne et sous-traitance constitue aujourd'hui un avantage concurrentiel significatif pour la Société, à côté de notre expertise scientifique spécifique.

A partir de son savoir-faire en recherche et développement et de son positionnement concurrentiel dans la pharmacologie de l'immunité innée, la Société ambitionne de devenir un acteur majeur dans le domaine émergent de l'immunothérapie anti-cancéreuse. Cette stratégie s'appuie d'une part sur la maturation de notre portefeuille de

produits en développement, d'autre part sur des acquisitions ciblées, de produits ou de sociétés, cohérentes avec le positionnement scientifique et clinique de la Société. Notre situation bilancière nous permet aujourd'hui de financer notre programme de développement clinique jusqu'aux premières données d'efficacité conduisant à la décision de mener des études de grande échelle à visée d'enregistrement pour un ou plusieurs candidat-médicaments. La stratégie d'accès au marché sera définie au cas par cas, en fonction des résultats obtenus, des moyens à mettre en œuvre pour obtenir une AMM et commercialiser. La mise en œuvre de cette stratégie repose sur la conclusion d'accords avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique, en particulier pour les candidat-médicaments dont la mise sur le marché nécessite des investissements importants. Afin de permettre à terme l'évolution de la Société en société biopharmaceutique intégrée, nous chercherons à conserver des droits de commercialisation pour certains de nos produits.

Le schéma ci-dessous illustre l'état d'avancement de notre portefeuille de produits en développement à la date d'enregistrement du document de référence :



6.2 STRATÉGIE ET POINTS FORTS

6.2.1 Notre stratégie

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

Les éléments clés de notre stratégie sont les suivants :

Stratégie de recherche et développement

- Poursuivre et intensifier, seuls ou en partenariat, le développement clinique de notre candidat-médicament IPH 1101 dans des indications d'oncologie, jusqu'à la démonstration de l'efficacité du produit et, le cas échéant, jusqu'à l'obtention d'une ou de plusieurs AMM et la commercialisation ;
- A la suite de la décision stratégique de Novo Nordisk A/S de sortir du champ de l'oncologie (annonce faite le 31 janvier 2008, voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence), négocier les droits avec Novo Nordisk A/S pour poursuivre, seul ou avec un nouveau partenaire, le développement clinique de notre

candidat-médicament IPH 2101 dans des indications d'oncologie, jusqu'à la démonstration de l'efficacité du produit et, le cas échéant, jusqu'à l'obtention d'une ou de plusieurs AMM et la commercialisation ;

- Apporter la démonstration de l'efficacité de nos candidat-médicaments ciblant les lymphocytes T γ 982 (IPH 1101 et IPH 1201) dans des indications en dehors de l'oncologie, et notamment dans les maladies infectieuses ;
- Dans le cadre de notre accord de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S, supporter le développement préclinique des candidat-médicaments visant des applications en dehors de l'oncologie, et notamment de IPH 23XX ; et
- Définir et produire le meilleur candidat-médicament IPH 31XX ciblant le récepteur TLR3 et, à plus long terme, initier son développement clinique dans le cancer du sein, le mélanome ou dans d'autres indications d'oncologie.

Autres éléments de stratégie

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

6.2.2 Points forts

Les principaux points forts de la Société sont les suivants :

- L'une des premières sociétés actives dans un domaine récent et en plein essor, la pharmacologie de l'immunité innée, qui constitue une rupture technologique majeure et pourrait ouvrir des perspectives importantes dans le traitement des cancers, des maladies infectieuses et des pathologies inflammatoires chroniques ;
- Un modèle de société biopharmaceutique à fort potentiel de création de valeur fondé sur le développement de candidat-médicaments propriétaires « first in class », c'est à dire faisant appel à des mécanismes d'actions nouveaux ;
- Une stratégie ciblant principalement l'oncologie, un domaine où les besoins médicaux non satisfaits sont considérables et où les innovations thérapeutiques, qui tirent la forte croissance du marché, se positionnent en complément des traitements établis, à des niveaux de prix en rapport avec le bénéfice thérapeutique obtenu ;
- Des candidat-médicaments au potentiel de ventes significatif, se situant dans le segment de marché en forte croissance de l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec des développements possibles dans des indications en dehors de l'oncologie ;
- Un portefeuille de produits riche et équilibré autour de trois plateformes de produits, permettant de pondérer les risques de développement et de créer des opportunités de partenariat industriel créatrices de valeurs, chaque plate-forme bénéficiant par ailleurs d'éléments de validation indirecte de l'efficacité ;

- Une grande visibilité sur les prochaines étapes créatrices de valeur, avec en particulier les résultats d'une première Phase II prévus au second trimestre 2008 pour IPH 1101, étendue par un programme de développement clinique qui devrait commencer à porter ses premiers résultats en 2008/2009 ;
- Un partenariat structurant avec Novo Nordisk A/S, nous apportant, d'une part, une validation de l'approche thérapeutique de la Société par un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique et, d'autre part, des forces et ressources complémentaires pour amener certains de nos produits au marché ;
- Une capacité avérée à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires complexes, intégrant recherche interne et sous-traitance ;
- Un portefeuille de propriété intellectuelle solide construit par notre effort de recherche interne et au travers d'un réseau mondial de collaborations scientifiques impliquant les laboratoires et les experts de référence dans notre domaine ;
- Une capacité démontrée à négocier et structurer des accords industriels et commerciaux structurants, tant en externalisation ou cession d'actifs (accords avec Novo Nordisk A/S ou avec Clinical Data, Inc.) qu'en internalisation ou acquisition d'actifs (accord avec Schering-Plough, l'Institut Gustave Roussy ou le Cancer Research Technology) ;
- Une équipe dirigeante qualifiée, expérimentée et complémentaire regroupant l'ensemble des compétences nécessaires à la réalisation des objectifs stratégiques.

6.3 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

6.3.1 Fondements scientifiques de la Société

Nos produits sont actifs sur les cellules de l'immunité innée, qui pour certaines d'entre elles peuvent être activées pour détruire des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus. L'activation de l'immunité innée joue également un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immune, particulièrement dans la mise en place d'une mémoire immunitaire et le contrôle de la tolérance vis-à-vis d'éléments potentiellement pathogènes. Ceci est particulièrement important dans le cas des cancers, qui peuvent échapper au système immunitaire lorsque celui-ci, ne reconnaissant plus la tumeur comme un élément étranger, y devient tolérant.

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

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

Ces avancées scientifiques ont ouvert la voie à des développements de nouvelles classes de candidat-médicaments. Historiquement, nous nous sommes d'abord focalisés sur les lymphocytes non-conventionnels (NK et cellules « T γ 9 δ 2 »), domaine auquel les fondateurs scientifiques de la Société ont contribué de manière déterminante, et nous avons plus récemment démarré un programme ciblant des récepteurs TLR. Pour chacune de nos plateformes, nous disposons d'éléments de validation indirecte d'activité clinique en oncologie :

Plate-forme $\gamma\delta$

Début 2002, a été confirmé en modèle animal le rôle joué par les lymphocytes $\gamma\delta$ dans la prévention de la survenue de tumeurs induites par des agents mutagènes (11). Les études de faisabilité menées par la Société à partir d'avril 2000 ont permis de confirmer cette activité anti-tumorale des cellules T $\gamma\delta$ 2 dans différents modèles in vitro et in vivo puis de sélectionner un candidat-médicament activateur spécifique des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2, IPH 1101, pour un développement clinique dans une indication d'oncologie. Les premières doses ont été administrées chez l'homme dans un modèle de thérapie cellulaire en 2002 puis sous forme d'un médicament injectable en 2003. Ces essais nous ont fourni des données cliniques préliminaires pour la validation de notre approche. Aujourd'hui IPH1101, le candidat-médicament le plus avancé de la plate-forme $\gamma\delta$, est en essais cliniques de Phase II en oncologie (tumeurs solides et hématologiques), ainsi qu'en infectieux. Le positionnement en traitement de consolidation des thérapies existantes est un des axes du développement de l'immunothérapie et a été décliné dans plusieurs indications du programme (voir paragraphe 6.5.1.2.1 du présent document de référence). Nous développons par ailleurs un agoniste analogue de IPH 1101, IPH 1201. Nous pensons que celui-ci, du fait d'un mode d'administration sous-cutané, voire oral, pourrait être développé pour les indications autres que l'oncologie.

Plate-forme NK

Une démonstration forte en modèle animal de l'effet anti-tumoral de l'activation NK et de l'implication des NK dans la mise en place d'une réponse anti-tumorale protectrice de longue durée a été apportée par le groupe de David Raulat (membre du conseil scientifique de la Société) en 2002 (12). Un effet anti-tumoral clair des populations NK a été ensuite démontré chez l'homme par Andrea Velardi (Université de Pérouse, Italie, qui collabore avec la Société dans le cadre d'un accord de collaboration et de recherche), dans des situations de greffes de moelle allogéniques effectuées chez des patients souffrant de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques (voir paragraphe 6.5.2.1 du présent document de référence). Dans ces essais cliniques, un effet thérapeutique majeur (guérison de la majorité des patients avérée par un suivi de 5 ans) sans effet toxique notable, a été attribué aux cellules NK. Il s'agissait de la première démonstration concluante chez l'homme de l'efficacité des lymphocytes non-conventionnels (13). Le résultat majeur obtenu par Andrea Velardi a permis à la Société de disposer d'une validation très importante en situation clinique, la problématique de la Société étant de mimer avec des agents pharmacologiques ciblant les NK la situation observée dans le cadre d'une greffe. Parallèlement, la Société a poursuivi des travaux de recherche sur des immuno-modulateurs ciblant les lymphocytes NK, qui ont abouti à la signature fin 2003 d'un premier accord de licence et de collaboration avec le groupe pharmaceutique danois Novo Nordisk A/S pour l'activateur NK IPH 2101 (NN1975). Cet accord a été élargi en 2006 à des immuno-modulateurs ciblant spécifiquement des cellules NK. Cet accord apporte une validation par un acteur mondial majeur de la biopharmacie. Aujourd'hui, IPH 2101 (NN1975), le candidat-médicament le plus avancé de la plate-forme NK, est en essai de Phase I dans deux cancers hématologiques (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence). Deux autres candidats-médicaments sont en développement pré-clinique : IPH 2201 (NN8765) dans l'oncologie et IPH 23XX dans l'inflammation. Le 31 janvier 2008, Novo Nordisk A/S a annoncé sa décision stratégique de sortir du champ de l'oncologie. Notre partenariat en cours devrait être recentré sur les domaines en dehors de l'oncologie. Cette décision nous oblige à rediscuter les termes et conditions de l'accord de collaboration et de licence nous liant à Novo Nordisk A/S. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouti et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ses termes et conditions.

Plate-forme TLR

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

En 2007, nous avons acquis les droits sur une famille de molécules ciblant le récepteur TLR7. Il s'agit aujourd'hui de la seule cible TLR validée comme cible thérapeutique par un produit commercial, l'Aldara® (Graceway et

Meda AB), approuvé notamment dans les carcinomes baso-cellulaires superficiels. Ces composés, ayant une chimie similaire à celle des agonistes TLR3, sont développés sur la même plateforme de pharmacologie et portent le nom de programme IPH32XX (voir paragraphe 6.5.3.2 du présent document de référence).

En oncologie, l'objectif de la première génération de produits développée par la Société est de proposer des traitements de consolidation ou de deuxième ligne venant compléter les traitements existants, pour des indications pour lesquelles il n'existe pas aujourd'hui de solution thérapeutique satisfaisante. Nous avons d'autre part initié une étude de Phase II dans l'infectieux avec IPH 1101 (hépatite virale de type C) et un programme dans l'inflammation avec Novo Nordisk A/S (encore en phase de validation, programme IPH 23XX). Dans le futur, d'autres domaines thérapeutiques pourraient faire l'objet de développements par la Société pour des immuno-modulateurs ciblant l'immunité innée.

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

Cibles TLR 7 et/ou 8

| Société | Candidats médicaments | Cible | Indications | statut |
|---|--|--------|-----------------------------|---|
| 3M Pharmaceuticals Licencié à Graceway et Meda AB | Aldara (imiquimod) | TLR7 | Herpes génital | Commercialisé |
| 3M Pharmaceuticals Licencié à Graceway et Meda AB | Aldara (imiquimod) | TLR7 | Carcinome cellule basale | Commercialisé |
| 3M Pharmaceuticals Licencié à Graceway et Meda AB | Aldara (imiquimod) | TLR7 | Keratose actinique | Commercialisé |
| 3M | Resiquimod | TLR7/8 | Herpes génital | Phase III arrêtée (manque d'efficacité) |
| Anadys Pharmaceuticals | ANA245 (isatoribine) | TLR7 | HCV, HBV | Phase Ib HCV |
| | ANA975 (pro- drogue orale de ANA245) | TLR7 | HCV, HBV | Phase II HCV discontinuée pour raison de tolérance (co-développement Novartis) |
| | ANA773 | TLR7 | Cancer | Phase I |

Cibles TLR autres

| Société | Candidats médicaments | Cible | Indications | statut |
|--|---|--------------|--|---|
| Hemispherx | Ampligen | TLR3 | Fatigue chronique | Dossier déposé auprès de la FDA |
| Coley Pharmaceuticals maintenant Pfizer Inc. | CPG-7909 (PF-3512676) (Classe B CpG-ODN) | TLR9 | Cancer du poumon | Phase III avec Pfizer discontinuée en l'absence de signaux d'efficacité |
| | CPG-7909 (PF-3512676) (Classe B CpG-ODN) | TLR9 | Cancer du poumon (combinaison avec Tarceva®) | Phase II avec Pfizer |
| | CPG-7909 (PF-3512676) (Classe B CpG-ODN) VaxImmune™ | TLR9 | Mélanome (combinaison avec anti-CTLA4) Cancer du poumon (adjuvant vaccinal en vaccination thérapeutique MAGE-3) | Phase I avec Pfizer Phase III licencié à GlaxoSmithKline |
| | AVE-0675 | TLR9 | Asthme et allergie | Phase I licencié à Sanofi-aventis |
| | CPG-10101 (Classe C CpG-ODN) | TLR9 | HCV (combinaison avec IFN) | Phase II, développement arrêté dans cette indication |
| | CPG-52364 (antagoniste) | TLR9 | Auto-immunité (SLE, RA) | Phase I |
| | Non communiqué (porte-feuille small molecules de 3M) | TLR7/8 | Cancer | Pre-clinique |
| Dynavax | Heplisav (ISS-1018, classe B CpG ODN plus antigène HBV) | TLR9 | HBV prophylactique (adjuvant vaccinal) | Phase III avec Merck & Co |
| | ISS-1018, classe B CpG ODN plus antigène HBV | TLR9 | HBV thérapeutique | Phase I |
| | Tolamba (ISS-1018, classe B CpG ODN plus allergène ambroisie) | TLR9 | Allergie à l'ambroisie | Phase II avec Deerfield Management |
| | ISS-1018, classe B CpG ODN | TLR9 | Cancer NHL (combinaison avec Rituxan) | Phase II avec Symphony Dynamo Inc. |
| | ISS-1018, classe B CpG ODN | TLR9 | Cancer (colon métastatique) combinaison avec chimiothérapie | Phase I avec Symphony Dynamo Inc. |
| | ISS seconde generation de classe non communiquée pour voie pulmonaire sans allergène couplé | TLR9 | Asthme et COPD | Preclinique avec Astra Zeneca |
| | ISS seconde generation, classe C CpG ODN | TLR9 | HCV | Preclinique avec Symphony Dynamo Inc. |
| | ISS de classe non communiquée plus antigène grippal | TLR9 | Grippe | Pre-clinique avec NIH |
| | ISS de classe non communiquée plus allergène | TLR9 | Allergie (chat et cacahuète) | Pre-clinique avec Deerfield Management |
| | Idera Pharmaceuticals (ex Hybridon) | IMO-2055 | TLR9 | Carcinome rénal métastatique |

Cibles TLR autres

| Société | Candidats médicaments | Cible | Indications | statut |
|----------------------|---|----------|--|--|
| | IMO-2055 | TLR9 | Tumeurs solides (combinaison avec chimiothérapies Gemzar et carboplatine) | Phase I/II , avec Merck KGaA |
| | Non communiqué | TLR9 | Asthme et allergie | Pre-clinique avec Novartis |
| | IMO-2125 | TLR9 | Hépatite C | Phase I |
| | Non communiqué | TLR7/8/9 | adjuvant vaccinal prophylactique et thérapeutique en oncologie, maladies infectieuses et maladie d'alzheimer | Pre-clinique avec Merck&Co |
| Oligovax | Oligonucléotide | TLR9 | Glioblastome | Phase II |
| Mologen AG | dSLIM | TLR9 | Cancer | Phase I |
| GSK (issu de Corixa) | Fendrix (MPL (derivatif de Lipide-A) adjuvant vaccinal plus antigène HBV) | TLR4 | HBV | Commercialisé |
| | Cervarix (HPV-16 et HPV-18 L1 virus like particules avec alum et MPL adjuvant vaccinal) | TLR4 | Papilloma virus (cancer du col de l'utérus) | Commercialisé |
| | MPL adjuvant vaccinal | TLR4 | Herpes génital | Phase III |
| | MPL adjuvant vaccinal | TLR4 | Cancers (vaccins thérapeutiques) dans le NSCLC | Phase III |
| | CRX-675 | TLR4 | Allergie | Phase I |
| Vaxinnate | Protéine de fusion flagellin/antigen (vaccin) | TLR5 | Grippe, HIV | Pre-clinique |
| OM Pharma | OM174 | TLR2/4 | Cancer, multi-indications | Phase I |
| Innate Pharma | IPH 31XX | TLR3 | Cancer | Pre-clinique |
| Allergy Therapeutics | Pollinex Quattro (MPL plus L-tyrosine plus extrait d'allergènes) | TLR4 | Allergie (arbre, gazon et ambroisie) | Commercialisé sous ATU nominative en UK Phase III |
| | Oralvac (MPL oral plus extraits d'allergènes) | TLR4 | Allergie au gazon | Phase II |
| Cytos Biotechnology | CYT003 (QbG10) virus-like particule-Qb- chargée avec un CPG-G10 | TLR9 | Asthme, rhinite allergique, dermatite atopique | Phase II |
| | CYT004 (MelQbG10) virus-like particule-Qb- chargée avec un CPG-G10 plus Melan-A | TLR9 | Melanome | Phase II |
| | CYT005 (AllQbG10) virus-like particule-Qb- chargée avec un CPG-G10 plus allergène | TLR9 | Allergie aux acariens | Phase II |
| Eisai | Eritoran (E5564) antagonist | TLR4 | Sepsis | Phase III |
| | E6020 | TLR4 | Adjuvant vaccinal | Pre-clinique avec Sanofi Pasteur |

Cibles TLR autres

| Société | Candidats médicaments | Cible | Indications | statut |
|--------------------------|---|-------|--|---------------------------|
| Sumitomo | SM360320 | TLR7 | HCV | Pre-clinique |
| Oncothyreon (ex Biomira) | Stimuvax (Pet Lipid-A formulé dans un liposome avec antigène MUC-1) | TLR4 | Cancer NSCLC vaccination thérapeutique | Phase III avec Merck KGaA |

Cibles Lymphocytes Non Conventionnels

| Société | Candidats médicaments | Cible | Indication | Statut |
|---------------|-----------------------|---------------------------|------------------------------|--|
| Innate Pharma | IPH 1101 | TcR γ 9 δ 2 | Carcinome rénal métastatique | Phase IIa, recrutement achevé |
| | IPH 1101 | TcR γ 9 δ 2 | NHL | Phase IIa |
| | IPH 1101 | TcR γ 9 δ 2 | Hépatite virale de type C | Phase IIa |
| | IPH 1101 | TcR γ 9 δ 2 | LMC | Phase I/II |
| | IPH 1101 | TcR γ 9 δ 2 | Mélanome métastatique | Phase IIa |
| | IPH 1201 | TcR γ 9 δ 2 | Infections | Pré-clinique |
| | IPH 2101 (NN1975) | KIR | AML | Phase I |
| | IPH 2101 (NN1975) | KIR | MM | Phase I |
| | IPH 2201 | Undisclosed | Cancer | Pré-clinique |
| | IPH 23XX | Undisclosed | Inflammation | Pré-clinique |
| Kirin | KRN7000 | Va24TcR | Tumeurs solides | Phase I terminée, pas de continuation à notre connaissance |
| NatiImmune | Anticorps | NK-T | Asthme | Pré-clinique |

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

Notre activité consiste à découvrir, caractériser et développer des candidat-médicaments dont le mécanisme d'action fait intervenir la modulation de l'activité de cellules de l'immunité innée. Si notre domaine scientifique est très spécifique et construit l'identité de la Société, le processus de recherche et développement, de la découverte d'un candidat-médicament à l'enregistrement d'un nouveau médicament, comprend des éléments communs à toutes les sociétés évoluant dans le secteur de la biopharmacie.

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

Le développement regroupe trois types d'activités :

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

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

cliniques, en particulier issus des études cliniques rétrospectives, mettant en jeu le mécanisme d'action du candidat-médicament, peuvent jouer un rôle fondamental dans l'appréciation de l'efficacité du produit.

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

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

2) Les études cliniques :

Les études cliniques chez l'homme sont habituellement conduites en trois phases, généralement séquentielles, mais qui peuvent aussi se chevaucher. Dans la Phase I, le candidat-médicament est généralement administré pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme. Au cours de la Phase II, le candidat-médicament est étudié dans une population limitée de patients pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance. Le programme d'études de Phase II comprend généralement des études exploratoires (Phase IIa) principalement destinées à la définition du dosage et à l'obtention des premières données d'efficacité, se fondant parfois sur des marqueurs biologiques indirects de l'efficacité clinique (typiquement, en oncologie, des marqueurs corrélés à la masse tumorale) et des études plus larges incorporant un groupe contrôle afin de confirmer l'activité du produit au dosage envisagé (Phase IIb). Les études de Phase III sont des essais comparatifs à large échelle destinés à produire les données permettant de démontrer l'efficacité relative et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires. Les études de Phase IIb et de Phase III à visée d'enregistrement sont couramment désignées comme des « études pivots ».

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

3) Le développement pharmaceutique :

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

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

6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement

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

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

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

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

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

Entre M0 et M1 : Le programme est en phase de recherche « faisabilité/validation ». Cette phase vise à caractériser un candidat-médicament et à faire la démonstration de son efficacité par des études pré-cliniques dans des modèles cellulaires ou animaux. Du point de vue économique et organisationnel, le passage de la borne M1 est une étape essentielle, un véritable changement d'échelle du programme, compte tenu notamment du démarrage du développement pharmaceutique qui représente une part très importante des coûts de recherche et de développement. C'est au passage de la borne M1 que nous changeons la désignation de nos produits en affectant un numéro d'ordre à chaque candidat-médicament (à titre d'exemple, IPH 21XX correspond à un ensemble de candidat-médicaments pré-M1, et IPH 2101 (NN1975) à un candidat-médicament ayant passé M1).

Entre M1 et M2 : le programme est en phase « développement pré-clinique ». Dans la phase pré-clinique, le candidat-médicament est défini, et les études s'effectuent en référence à un référentiel réglementaire. Pour la part relevant du développement pharmaceutique, il s'agit notamment de la mise au point du procédé de production puis de la production de lots pilotes industriels, de la définition des spécifications provisoires du produit et de la mise en place des contrôles analytiques. Parallèlement sont menées les études non-cliniques de pharmacologie, de toxicologie, et de pharmacocinétique nécessaires à la construction du dossier soumis aux agences réglementaires lors du démarrage des essais cliniques. Cette phase du programme fait largement intervenir des sous-traitants. Il faut noter que les études pré-cliniques et les études de développement pharmaceutique se poursuivent tout au long du programme, en fonction notamment des exigences réglementaires et des changements d'échelle à effectuer dans la production industrielle du candidat-médicament. Le procédé de production doit être figé au démarrage des études pivot de Phase IIb/III.

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

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

6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société

6.3.4.1 Activités de recherche (pré-M1)

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

Nous avons choisi de concentrer les ressources en recherche de la Société sur l'étape à forte valeur ajoutée qui se situe entre les bornes M0 et M1, et de ne pas effectuer par nous-mêmes l'étape à haut risque de l'identification initiale des candidat-médicaments, mais plutôt de se reposer pour ce faire sur des collaborations avec des tiers maîtrisant les technologies concernées. De ce fait, nous ne disposons pas en interne de technologies de découverte de candidat-médicaments ciblant un récepteur donné. Nous sommes dépendants de tiers pour générer des anticorps humanisés ou humains ou pour entreprendre des programmes massifs de criblage à haut débit ou de chimie médicinale afin d'obtenir un candidat-médicament optimal par une voie de synthèse chimique. A titre d'exemple, notre partenaire industriel Novo Nordisk A/S nous a donné accès aux technologies d'ingénierie des anticorps nécessaires pour développer un candidat-médicament optimal (IPH 2101 (NN1975)) à partir du récepteur qui faisait l'objet de notre première collaboration.

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

6.3.4.2 Développement

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

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

L'expertise de la Société se situe principalement en immuno-pharmacologie et en immunologie cellulaire. Nous avons mis en place dans nos laboratoires les outils et savoir-faire nécessaires à la mise en œuvre de cette expertise particulière (laboratoires de culture cellulaire, génération de modèles animaux non-standards, cytométrie de flux,

etc.). Environ la moitié de notre personnel de recherche et de développement est spécialisé en immunologie. L'autre moitié relève des différentes disciplines impliquées dans le développement : chimie et chimie analytique, chimie des protéines, méthodes bio-analytiques et pharmacocinétique, pharmaco-toxicologie. Sur certains aspects (chimie des composés phosphorylés, tests de dosages par immuno-analyse, technologies de lyophilisation), nous estimons posséder un savoir-faire particulier qui constitue un avantage compétitif se situant hors de notre expertise principale.

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

6.3.5 Sous-traitance

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

La Société n'a pas pour l'instant le statut d'Etablissement Pharmaceutique et n'a donc pas habilitée à approuver l'administration à l'homme d'un lot de candidat-médicaments. Par ailleurs, nous ne disposons pas de capacité de production industrielle propre. Toutes les opérations de production et de distribution des candidat-médicaments nécessaires aux études cliniques sont réalisées par des sous-traitants, en conformité avec selon les exigences réglementaires en la matière (« Bonnes Pratiques de Fabrication » ou « BPF »). Le pilotage de ces opérations est assuré par le département des opérations pharmaceutiques de la Société. Nous avons initié le processus avec les autorités de santé et l'ordre des pharmaciens pour acquérir le statut d'Etablissement Pharmaceutique (voir le paragraphe 6.6.5).

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

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

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

6.4 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE

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

ne permettant généralement pas une guérison et leurs bénéfices étant souvent limités par les effets secondaires associés à leur utilisation.

6.4.1 Epidémiologie des cancers

Les besoins médicaux non satisfaits en oncologie sont immenses. En 2005, la mortalité due au cancer a été de l'ordre de 7,6 millions de décès par an dans le monde, soit environ 13% de la mortalité tout causes confondues. On estime que cette mortalité sera de 9 millions en 2015 et 11,4 millions en 2030 (source : Organisation Mondiale de la Santé « OMS »).

Les cancers, avec plus de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde, sont aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans les pays développés, derrière les maladies cardio-vasculaires. Etant donné que le cancer est une maladie qui peut progresser lentement d'une part, et les progrès thérapeutiques, d'autre part, le nombre total d'individus vivant avec un cancer (prévalence) dépasse de façon significative le nombre de patients chez lesquels un cancer est diagnostiqué pour une année donnée. On estime cette prévalence à plus de 24 millions dans le monde (Cancer Research UK).

Les besoins médicaux liés au cancer augmentent avec le vieillissement de la population. Selon l'American Cancer Society (2007), 77% des personnes atteintes d'un cancer aux Etats-Unis avaient plus de 55 ans au moment du diagnostic. Le rapport sur le cancer de l'OMS de 2003 estime que l'incidence des cancers pourrait augmenter de 50%, à 15 millions de cas par an, d'ici à 2020.

Le tableau ci-après résume les estimations de nouveaux cas aux Etats-Unis pour certains types de cancers ainsi que la mortalité associée en 2007 :

| Type de cancer | Nombre estimé de cancers aux Etats-Unis en 2007 | |
|--------------------------------------|--|------------------|
| | Nouveaux cas de cancer | Décès par cancer |
| Poumon et bronche (hommes et femmes) | 213 380 | 160 390 |
| Colon et rectum (hommes et femmes) | 153 760 | 52 180 |
| Sein (femmes) | 180 510 | 40 910 |
| Pancréas (hommes et femmes) | 37 170 | 33 370 |
| Prostate (hommes) | 218 890 | 27 050 |
| Leucémies (hommes et femmes) | 44 240 | 21 790 |
| Lymphomes (hommes et femmes) | 71 380 | 19 730 |
| Rein (hommes et femmes) | 51 190 | 12 890 |
| Myélome multiple (hommes et femmes) | 19 900 | 10 790 |
| Autres (hommes et femmes) | 454 500 | 180 550 |
| Total | 1 444 920 | 559 650 |

Source : American Cancer Society, 2007.

Sur la base des données de l'American Cancer Society de 2007, le cancer du poumon et des bronches est le cancer mortel le plus fréquent chez l'homme, pouvant représenter environ 31% des décès par cancer, suivi par le cancer de la prostate (9%) et par le cancer du colon (9%). Le cancer du rein représente environ 3% des décès chez l'homme. Chez les femmes, le cancer du poumon et des bronches est également le cancer mortel le plus fréquent, représentant environ 26% des décès par cancer, suivi par le cancer du sein (15%), et les cancers du colon (10%). Les leucémies et les lymphomes représentent environ 7% des décès par cancer, hommes et femmes confondus. Le cancer du pancréas, est l'un des cancers pour lesquels le ratio de décès sur incidence est le plus proche de 1, avec 33 370 décès en 2007 aux Etats-Unis pour une incidence de 37 170 nouveaux cas.

6.4.2 Données de marché

Marché mondial du médicament

Le marché mondial des médicaments était estimé à environ 643 milliards de dollars U.S. en 2006, en croissance de 7.0% par rapport à 2005 à dollar U.S. constant (source : IMS Health, 2007). Le tableau suivant présente la répartition géographique de ce marché :

| Zone géographique | Marché 2006 en valeur (milliards de dollars U.S.) | % du marché total | % de croissance par rapport à 2005 |
|----------------------------|--|------------------------------|---|
| Amérique du nord | 289,9 | 45,1% | + 8,0% |
| Europe | 181,8 | 28,3% | +4,8% |
| Japon | 56,7 | 8,8% | -0,7% |
| Asie, Afrique et Australie | 52,0 | 8,1% | + 9,8% |
| Amérique latine | 27,5 | 4,3% | + 12,9% |
| Autres | 35,1 | 5,5% | +16,5% |
| Marché mondial | 643 | 100% | +6,5% |

Source : IMS Health, 2007

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

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

Le marché pharmaceutique mondial devrait s'élever à 735 – 745 milliards de dollars U.S. en 2008 selon IMS Health, en croissance de 5 à 6%, tiré par le marché de l'oncologie : celui-ci est attendu à plus de 45 milliards de dollars U.S. en 2008, contribuant ainsi à près de 17% de la hausse du marché pharmaceutique mondial.

Marché mondial du médicament anti-cancer

Le marché mondial du médicament est historiquement dominé par les traitements cardiovasculaires et du système nerveux central. Le traitement du cancer, qui a représenté près de 36 milliards de dollars U.S. en valeur en 2006 en croissance de 24%, représente 16% des molécules « blockbusters » et 20% des nouvelles molécules lancées en 2006 et devrait connaître une croissance forte pour atteindre 55 milliards de dollars U.S. en 2011, soit une croissance annuelle moyenne de 9% entre 2006 et 2011, supérieure à la croissance annuelle moyenne du marché mondial du médicament (source : Bionest Partners, 2007).

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

Selon Bionest Partners, en 2006, 419 candidat-médicaments testés en Phase II ou au-delà en 2006, l'étaient dans des indications en oncologie, soit une proportion de 30% de tous les candidats-médicaments testés. 75% viennent des sociétés de biotechnologies.

Le marché mondial des traitements anti-cancéreux est historiquement dominé en valeur par les agents cytotoxiques (la chimiothérapie). Les thérapies ciblées représentaient 40% des ventes en 2006 et l'immunothérapie anti-cancéreuse, un segment encore jeune, est évaluée à plus de 7 milliards de dollars U.S. de chiffres d'affaires en 2006. Ce segment devrait connaître une forte croissance avec la meilleure connaissance de la biologie des tumeurs qui a permis l'émergence des approches de thérapies ciblées. Cette croissance se fera en (i) volume, notamment par l'introduction de nouveaux traitements qui trouvent peu à peu leur place à côté des thérapeutiques établies et souvent en association avec celles-ci, et (ii) en prix grâce à un rapport favorable risque/bénéfice pour les patients. Il est à noter que 7 des 12 « blockbusters » sur le marché en 2006 dans l'oncologie sont des médicaments d'immunothérapie anti-cancéreuse, comme par exemple le rituximab, un anticorps monoclonal, qui s'est imposé comme le premier produit anti-cancer aux Etats-Unis en termes de taille de marché.

Dans l'immunothérapie, l'immuno-stimulation ou immuno-modulation est le marché cible de la Société. Ce marché est en émergence.

6.5 APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SOCIÉTÉ

L'objectif d'un traitement anti-cancer efficace est l'élimination complète des cellules cancéreuses au niveau du site de la tumeur d'origine ainsi qu'au niveau des sites où elles se sont propagées. Différents types de cancers peuvent être mis en rémission (on ne retrouve plus alors de signes cliniques de maladie) à l'aide des traitements standards

habituels par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie. La radiothérapie et la chimiothérapie sont des traitements toxiques qui atteignent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines, provoquant également une dégradation du système immunitaire et des effets indésirables graves dans les tissus en division rapide comme par exemple, les cellules du sang et les cellules du tube digestif. Une proportion importante des cancers récidive à cause de dépôts microscopiques de cellules tumorales qui demeurent indétectables et/ou en raison de la reprise de la croissance de la tumeur (maladie résiduelle). En outre, un grand nombre de tumeurs sont inopérables ou résistantes à la chimiothérapie dès le début du traitement ou après son administration prolongée (échappement).

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

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

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

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

- Les anticorps monoclonaux cytotoxiques constituent un apport important de l'immunothérapie en oncologie, et font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique établi pour le traitement de certains cancers. Ces produits sont efficaces, surtout en association avec des agents conventionnels, et sont généralement bien tolérés. La commercialisation du rituximab a marqué une nouvelle ère dans la prise en charge du lymphome non-hodgkinien : il s'agit du premier véritable blockbuster du domaine. Ces produits présentent néanmoins des limitations, liées notamment pour les anticorps ciblant des antigènes tumoraux à la distribution de l'expression de ces molécules : seules les tumeurs exprimant l'antigène tumoral peuvent être traitées et la perte de l'expression de cet antigène au cours de l'évolution de la maladie peut conduire à un échappement au traitement.
- Les cytokines (IL-2, Interférons) sont des immuno-modulateurs systémiques présentant une certaine efficacité dans des indications restreintes, mais dont l'emploi est toutefois limité par des problèmes de toxicité. Ces produits ont une action assez large sur l'ensemble des cellules du système immunitaire adaptatif et inné. Du fait de la faible durée de vie de ces produits dans l'organisme, des doses relativement élevées, proche des limites tolérées doivent être administrées afin d'atteindre une concentration suffisante du médicament pour obtenir l'activité désirée. Les interférons sont utilisés de manière habituelle dans la prise en charge de certaines tumeurs hématologiques, et l'IL-2 est commercialisée pour le traitement du mélanome aux Etats-Unis et du cancer du rein métastatique.
- De nombreux vaccins thérapeutiques sont en cours de développement, à la suite de la découverte d'antigènes spécifiquement exprimés par les cellules tumorales. Cette approche vise à la mise en place d'une réponse immune cellulaire protectrice de longue durée devant intervenir sur l'immunité adaptative et la mémoire immunologique. Des adjuvants cellulaires comme des préparations de cellules dendritiques sont également développées afin d'améliorer l'efficacité de ces approches vaccinales en stimulant la réponse immunitaire et en orientant cette réponse vers la génération de cellules effectrices cytotoxiques vis-à-vis de la tumeur. Ces approches prometteuses sont toutefois limitées aujourd'hui par les difficultés liées à l'échappement immunologique des tumeurs et à leur variabilité antigénique, ainsi que par le manque de définition pharmacologique des adjuvants. Des progrès significatifs sont attendus dans ces différentes directions. Il n'y a pas à ce jour à notre connaissance de vaccin thérapeutique commercialisé. Il faut noter qu'un vaccin « traditionnel », le BCG est utilisé comme traitement de référence des cancers superficiels de la vessie. Cependant, le mécanisme d'action du BCG n'est que partiellement connu, et semble faire intervenir de manière prépondérante la mobilisation de l'immunité innée, et en particulier des lymphocytes non-conventionnels $\gamma\delta$.
- Les thérapies cellulaires ex vivo par cellules effectrices visent à forcer une réponse cytotoxique vis-à-vis de la tumeur en administrant au patient ses propres cellules après une étape d'amplification ou d'activation ex vivo. Ces méthodes sont assez lourdes à mettre en œuvre et à standardiser, et il n'y a, à ce jour et à notre

connaissance, aucun produit commercialisé ni en Europe, ni aux Etats-Unis. Des résultats encourageants ont cependant été obtenus, en particulier dans le mélanome.

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

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

- Les populations lymphocytaires non-conventionnelles peuvent exercer une activité cytotoxique sur plusieurs types de tumeurs. Pour chaque produit, il conviendra d'établir le spectre d'efficacité, mais celui-ci doit théoriquement comprendre aussi bien des tumeurs solides que des tumeurs d'origine hématopoïétique. Nos candidat-médicaments sont a priori susceptibles de développements dans plusieurs indications d'oncologie. A titre d'exemple, notre produit le plus avancé, IPH 1101, est actuellement en essais cliniques dans le carcinome rénal métastatique mais également dans une forme de lymphome et une forme de leucémie. Un autre essai clinique dans le mélanome a été autorisé par les autorités réglementaires françaises au premier trimestre 2008.
- Nous anticipons une bonne tolérance des patients au traitement, compte tenu des données pré-cliniques et cliniques dont nous disposons et de l'absence démontrée de réactivité des cellules de l'immunité innée contre des cellules normales de l'organisme qui pourrait entraîner des effets secondaires de type auto-immun (absence d'auto-réactivité).
- Les agents activant les lymphocytes non-conventionnels pourraient être associés à d'autres agents thérapeutiques, et en particulier à des anticorps monoclonaux, dont ils pourraient potentialiser l'effet en stimulant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.
- A des stades avancés, certaines tumeurs, comme le mélanome, échappent au contrôle par les cellules de l'immunité adaptative du fait de la perte de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (« CMH »). Pour autant, ces tumeurs avancées peuvent rester sensibles à l'action cytotoxique des lymphocytes non-conventionnels, qui sont actives sur des cibles n'exprimant pas de molécule du CMH. Il existe à cet égard une complémentarité entre l'action cytotoxique des cellules effectrices de l'immunité adaptative et celle des lymphocytes non-conventionnels.

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

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

6.5.1.1 Principe scientifique

Le principe thérapeutique de la plate-forme $\gamma\delta$ est d'activer spécifiquement une sous-population de cellules immunitaires (les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2), qui possèdent une activité anti-tumorale et anti-infectieuse. La Société dispose d'une famille de molécules propriétaires comprenant IPH 1101 et IPH 1201 qui stimulent in vivo les propriétés cytotoxiques de ces cellules vis-à-vis des cellules infectées ou cancéreuses en ciblant le récepteur pour l'antigène (TcR $\gamma\delta$ 2). Cette famille de produits peut potentiellement être utilisée dans de nombreuses pathologies cancéreuses ou infectieuses. Nous avons choisi de développer dans un premier temps IPH 1101 en oncologie (cancer du rein, lymphome, leucémie et dernièrement mélanome) et avons initié un premier essai clinique en dehors de l'oncologie, dans l'hépatite virale de type C.

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 sont une sous-population de cellules T non-conventionnelles représentant entre 0,5% et 5% des cellules T périphériques. Cette sous-population, à l'instar des cellules NK, fait partie des effecteurs de l'immunité innée qui réagissent rapidement vis-à-vis de pathogènes notamment de certaines bactéries (mycobactéries), et participent à l'immuno-surveillance anti-cancéreuse et infectieuse. La reconnaissance des agents

infectieux et des cellules cancéreuses est conférée par le récepteur activateur majeur de ces cellules, le récepteur TcR $\gamma\delta$, et par certains autres récepteurs activateurs. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ détectent des altérations métaboliques de la cellule cible liées à l'infection ou au processus de transformation maligne. Ainsi, dans le cas d'infections par certaines mycobactéries ou parasites (tuberculose, peste, malaria etc.), le récepteur TcR $\gamma\delta$ reconnaît avec une grande affinité des intermédiaires métaboliques d'une voie de synthèse des stérols spécifique de ces micro-organismes (14). Dans les cellules de mammifères, c'est la perturbation d'une voie de biosynthèse liée à la transformation maligne ou à une infection virale (voie du mévalonate) qui conduit à l'accumulation d'intermédiaires métaboliques reconnus par le récepteur TcR $\gamma\delta$. De manière intéressante, certains médicaments comme les biphosphonates interférant avec cette voie de biosynthèse, sensibilisent les cellules cancéreuses à l'action des T $\gamma\delta$ (15), ouvrant la possibilité de combinaisons synergiques des activateurs directs des T $\gamma\delta$ avec ces agents pharmacologiques. De manière générale, on peut dire que les lymphocytes non-conventionnels reconnaissent des cellules subissant un stress.

La reconnaissance des cellules infectées ou tumorales a deux effets majeurs. Les cellules T $\gamma\delta$ sont directement cytotoxiques vis-à-vis de ces cellules et participent à leur destruction. Par ailleurs, l'engagement du récepteur TcR $\gamma\delta$ induit la production de médiateurs pro-inflammatoires, dont en particulier des cytokines de type TNF α et IFN γ , ainsi que des chemokines (16). Ces médiateurs solubles permettent de recruter dans l'environnement des cellules T $\gamma\delta$ activées d'autres cellules effectrices du système immunitaire inné, notamment des cellules NK qui ont également des capacités cytotoxiques vis-à-vis de cellules tumorales ou infectées. La production locale de médiateurs pro-inflammatoires entraîne la mobilisation et l'activation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, qui conduit à l'initiation d'une réponse adaptative impliquant des cellules B productrices d'anticorps et des lymphocytes T conventionnels cytotoxiques. Des interactions cellulaires directes entre les cellules T $\gamma\delta$ et les cellules dendritiques sont également impliquées dans ce phénomène (17). Ce déclenchement d'une réponse immunitaire efficace est particulièrement important pour les cancers, où les cellules cancéreuses, souvent très proches des cellules normales, sont parfois « ignorées » ou « tolérées » par le système immunitaire.

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

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

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

Lorsque les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont activés par des composés ciblant le récepteur TcR $\gamma\delta$, ces cellules deviennent capables de proliférer en présence de facteurs de croissance lymphocytaires comme l'IL-2. Une amplification de la population T $\gamma\delta$ est observée in vivo en administrant de faibles doses d'IL-2 en association avec des composés activateurs de type IPH 1101 ou IPH 1201, et les capacités cytotoxiques des cellules T $\gamma\delta$ sont augmentées lorsque celles-ci ont été exposées à l'IL-2 (16). Ces éléments ont conduit à envisager le développement de IPH 1101 en oncologie en association avec l'IL-2 à faible dose, de manière à amplifier le plus efficacement possible l'activité anti-tumorale des lymphocytes T $\gamma\delta$.

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

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

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

6.5.1.2 Produits

6.5.1.2.1 IPH 1101

Principe

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

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

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

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

cellules NK, et facilitent la présentation d'antigènes au système immunitaire et le montage d'une réponse adaptative. En combinaison avec de faibles doses d'IL-2, IPH 1101 induit une augmentation du nombre de cellules T γ 9 δ 2 activées en périphérie. Cette amplification n'est pas observée en l'absence d'IL-2, mais IPH 1101 seul suffit à déclencher une cascade d'événements d'activation (16).

L'objectif du traitement par IPH 1101 est de potentialiser d'une manière spécifique l'action anti-tumorale ou anti-infectieuse directe et indirecte que possèdent naturellement les lymphocytes T γ 9 δ 2. IPH 1101 est actif par administration intraveineuse. Nous avons choisi de développer le produit en association avec des doses faibles d'IL-2 administrées par voie sous-cutanée. Cette voie d'administration de IPH 1101 constitue une limitation pour un usage dans des indications en dehors de l'oncologie.

Résultats pré-cliniques

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

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

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

Pharmacologie

Des études préliminaires de pharmacologie in vitro ont démontré la spécificité du composé IPH 1101, qui n'a interagi avec aucun des récepteurs testés, à l'exception du récepteur exprimé par les lymphocytes T γ 9 δ 2 (33). Par ailleurs, dans des systèmes de cultures cellulaires in vitro, IPH 1101 n'est actif que sur les seules cellules T γ 9 δ 2. Lorsque des cellules du sang périphériques sont mises en présence de IPH 1101 et d'IL-2, on observe une expansion cellulaire du seul compartiment T γ 9 δ 2, et cela en l'absence de toute procédure de tri ou de séparation des différents types cellulaires. L'ensemble de ces éléments permet de conclure à la spécificité de l'effet pharmacologique. L'intensité de la prolifération observée dépend directement de la concentration d'IPH 1101 utilisée dans l'expérience. En l'absence d'IL-2, IPH 1101 induit une activation des cellules T γ 9 δ 2 caractérisée par la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, mais sans que l'on observe de prolifération de ces cellules.

Chez l'animal, nous avons mis en évidence un effet pharmacodynamique robuste, reproductible et dépendant de la dose administrée (16). Les animaux ont reçu diverses doses d'IPH 1101 en administration intraveineuse, en même temps que des administrations par voie-sous-cutanée d'IL-2. Dans ces conditions, on observe une augmentation transitoire importante du nombre de T γ 9 δ 2 circulant, qui reviennent au niveau de référence après 10 à 12 jours. Cet effet n'est pas obtenu par l'injection d'IPH 1101 seul, en l'absence d'IL-2. Ces expériences nous ont permis de déterminer l'effet maximum, la première dose efficace (augmentation significative du nombre de T γ 9 δ 2 en périphérie), et la dose permettant d'obtenir la moitié de l'effet maximum. Aux plus fortes doses, on peut atteindre des amplifications dans le sang périphérique supérieures à 200 fois le niveau basal circulant de ces cellules. Nous avons par ailleurs montré que les cellules T γ 9 δ 2 activées in vivo par l'injection de IPH 1101 présentaient une activité cytotoxique augmentée par rapport aux cellules T γ 9 δ 2 non activées.

Nous avons enfin réalisé divers essais in vitro et in vivo pour caractériser l'activité anti-tumorale des cellules T γ 9 δ 2 activées par IPH 1101. Dans l'une de ces séries d'expériences (26), nous avons testé l'activité anti-tumorale de cellules de patients vis-à-vis de lignées dérivées de leur propre tumeur (système « autologue »). Ces expériences ont montré que les cellules T γ 9 δ 2 activées pouvaient tuer des cellules tumorales autologues. Dans une autre série d'expériences que nous avons menée chez des souris immuno-déficientes ayant reçu une greffe de système hématopoïétique humain, nous avons montré que le traitement par IPH 1101 et IL-2 permettait d'inhiber la

croissance d'une tumeur humaine. Dans ces expériences, on observe une infiltration de cellules T $\gamma\delta$ dans le tissu cancéreux chez les animaux ayant reçu IPH 1101 et IL-2.

Nous avons réalisé chez l'animal une série de combinaisons d'IPH1101 à divers traitements de référence en oncologie, dans le but d'évaluer l'impact de ces autres médicaments sur la pharmacologie des cellules T $\gamma\delta$ ainsi que de prédire les problèmes éventuels de tolérance à ces combinaisons. En ligne avec nos choix de développement clinique, nous avons combiné IPH 1101 avec (i) un anticorps thérapeutique enregistré dans le lymphome folliculaire, (ii) un inhibiteur de tyrosine kinase enregistré dans le traitement du cancer du rein métastatique, (iii) une chimiothérapie utilisée chez les patients atteints de mélanome métastatique ainsi (iv) qu'un inhibiteur spécifique d'une enzyme surexprimée dans une leucémie, traitement de référence de cette leucémie : l'ensemble de ces études nous a montré que la réponse pharmacologique des cellules T $\gamma\delta$ à IPH1101 est extrêmement robuste, quel que soit le traitement avec lequel il est combiné. L'amplitude et la cinétique des cellules T $\gamma\delta$ dans le sang sont similaires, qu'IPH 1101 soit administré seul ou en association avec chacun de ces médicaments de classes thérapeutiques différentes. Par ailleurs, dans l'ensemble, ces combinaisons thérapeutiques contenant IPH 1101 sont bien tolérées, ce qui les rend potentiellement exploitables en essais cliniques.

Pharmacocinétique & Métabolisme

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

Pharmacologie de Sécurité

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

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

Toxicologie

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

Certains tests in vitro de l'activité mutagène d'IPH 1101 (test d'Ames et test d'aberration chromosomique TK) ayant mis en évidence un possible effet génotoxique d'IPH 1101 aux plus fortes concentrations testées, nous avons réalisé une série de tests complémentaires in vivo, suivant les recommandations réglementaires en matière d'évaluation de la génotoxicité. Ces tests complémentaires (test du micro-noyau, test UDS) n'ont pas révélé d'activité génotoxique pour la voie d'administration intraveineuse, qui est la voie d'administration choisie chez l'homme en oncologie. Il faut noter à cet égard que de très nombreux produits couramment utilisés dans le traitement des cancers, et notamment certains cytotoxiques, présentent un caractère génotoxique.

Résultats cliniques

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

A ce jour, dans les études de Phase I, 40 patients atteints de tumeurs solides et hématologiques ont été traités avec IPH 1101 (essais IPH 1101-101 et IPH 1101-102) et 10 patients atteints de cancer du rein métastatique (mRCC) ont reçu des cellules T $\gamma\delta$ autologues activées ex vivo par IPH 1101 (essai IPH 1101-101). Le recrutement des études IPH 1101-101, IPH 1101-101 et IPH 1101-102 est maintenant terminé. Ces études de Phase I visaient principalement à établir le profil de tolérance du produit, à mettre en évidence l'activité biologique du produit et à déterminer le dosage qui fera l'objet des études ultérieures d'efficacité.

Sur la base des informations préliminaires obtenues au cours de ces études de Phase I que nous avons menées et des données pré-cliniques disponibles, nous avons engagé en 2006 une première étude internationale multicentrique de Phase II dans le cancer du rein métastatique (IPH 1101-201) dont les premiers résultats devraient être disponibles au second trimestre 2008. Nous avons ensuite initié une nouvelle étude de Phase I/II dans le lymphome non-hodgkinien en combinaison avec rituximab (étude IPH 1101-202), ainsi qu'une étude de Phase II dans l'hépatite virale de type C (étude IPH 1101-203). Une autre étude de Phase II a été initiée en fin d'année 2007 dans la leucémie myéloïde chronique, en combinaison avec imatinib mesylate (étude IPH 1101-204). Enfin, une étude de Phase II a été autorisée au premier trimestre 2008 par l'AFSSAPS dans le mélanome métastatique en combinaison avec la dacarbazine (étude IPH 1101-205).

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

Essai Innacell-101 (Anciennement D001-101, initié fin 2002)

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

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

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

Dix patients ont été traités à trois paliers de dose différents (jusqu'à 8 milliards de cellules par injection). La tolérance a été bonne, les principaux effets secondaires relevés consistant en fièvre, frissons, et asthénie. Un patient a présenté une hypotension, et un patient du groupe de dose le plus élevé a présenté des signes biologiques d'activation de la coagulation dans le sang.

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

Essai IPH 1101-101 (Anciennement D004-101, initié fin 2003)

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

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

Tous les patients traités ont reçu trois cycles successifs de traitement, à trois semaines d'intervalle. Les objectifs de l'essai étaient d'évaluer la tolérance à différents paliers de doses et d'observer l'activité biologique du traitement sur la base d'un marqueur pharmacologique, le nombre de cellules T $\gamma\delta 2$ circulantes. Cette étude permettait de mettre en évidence une éventuelle activité clinique, avec les limitations méthodologiques inhérentes à une étude de Phase I.

A l'automne 2006, nous avons annoncé les résultats définitifs de l'essai de Phase I dans les tumeurs solides (étude IPH 1101-101). Un total de 28 patients, atteints de différentes tumeurs solides, dont 18 patients atteints de carcinome rénal métastatique (mRCC), ont été traités dans cet essai. Les résultats, encourageants, sont résumés ci-après :

En termes de tolérance, le produit a été globalement bien toléré et les principaux effets indésirables ont été des signes transitoires liés à la production de cytokines (fièvre, hypotension, nausée). La plupart de ces effets indésirables ont été observés lors de la première administration de IPH 1101, seul ; ils étaient de moindre intensité lors des administrations subséquentes, lorsque IPH 1101 était administré en association avec l'Aldesleukin. Deux patients ont présenté une dose de toxicité limitante (« DLT ») à la dose 1800 mg/m² : un patient présentait de la fièvre et de l'hypertension (critère commun de toxicité, « CTC », de grade 3) et l'autre patient présentait de l'hypotension (CTC de grade 3). La dose inférieure, 1500 mg/m², testée chez 10 patients, a été considérée comme la dose maximale tolérée (« MTD ») et a été recommandée pour le développement futur du produit.

En termes d'activité biologique, cet essai donne une preuve supplémentaire de l'activité pharmacologique spécifique et reproductible de IPH 1101 sur les cellules cytotoxiques humaines T $\gamma\delta$. Sur les 25 patients évaluable d'un point de vue pharmacodynamique, 21 patients ont montré une augmentation significative de leurs cellules T $\gamma\delta$ circulantes (analyse par cytométrie de flux). En parallèle, aucune autre population cellulaire du système immunitaire (cellules T, cellules NK, etc.) n'a été amplifiée, ce qui démontre le caractère spécifique de l'effet de IPH 1101 sur les cellules T $\gamma\delta$. Par ailleurs, l'amplification de cette population cellulaire était corrélée positivement à la dose de produit. Dans la cohorte de patients ayant reçu les doses les plus élevées, 4 patients (incluant 3 patients atteints de mRCC) ont montré une amplification de cellules T $\gamma\delta$ de 50 à 240 fois le niveau basal. Chez la plupart des patients, IPH 1101 a également induit une production rapide de facteurs solubles immuno-modulant et anti-tumoraux tels que l'INF γ , MIP1a, IL-8, IL-6, MCP-1 et TNF α .

En termes d'activité clinique, les évaluations de tumeur sur les patients évaluable atteints de mRCC (soit 15 patients évaluable sur 18 patients traités) ont montré, pour 8 patients sur 15, une stabilisation de la maladie à plus de 35 semaines. Ces données, obtenues *in vivo* et qui confirment les données obtenues par l'utilisation *ex vivo* de IPH 1101 dans un protocole de thérapie cellulaire présentées au congrès de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en juin 2006, sont des signes encourageants obtenus dans une population atteinte de cancer du rein à un stade avancé. Elles supportent l'évaluation approfondie de IPH 1101, chez ce même type de population, dans le cadre de l'essai randomisé de Phase II en cours en Europe (étude IPH 1101-201).

Essai IPH 1101-102 (Anciennement D004 – 102, initié mi 2005)

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

Le recrutement de l'étude a été fermé fin 2007 ; ainsi, la dernière cohorte de 3 patients à la dose la plus haute de IPH 1101 n'a pas été recrutée. Cette décision a été prise en raison des résultats déjà obtenus, qui démontrent une bonne tolérance d'IPH 1101 aux doses testées. D'autre part, cette étude a permis de montrer que la dose d'IL-2 sélectionnée pour cet essai est sous optimale pour une amplification des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2. Les résultats de cette étude seront publiés dans le courant de l'année 2008.

Programme de développement

En se fondant sur la bonne tolérance et sur la démonstration de l'effet pharmacodynamique (expansion des cellules T $\gamma\delta$ 2) mis en évidence dans nos essais de Phase I, nous avons bâti le programme de développement clinique de Phase IIa, qui vise à produire des données relatives à l'efficacité de notre candidat-médicament IPH 1101 dans plusieurs indications de tumeurs solides et hématologiques.

Essai de Phase IIa dans le cancer du rein (IPH 1101-201 – Anciennement D004-201) (initié en mai 2006)

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

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

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

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

Le protocole prévoyait l'inclusion de 69 patients. L'étude s'est déroulée en France, en Ukraine, et en Russie, dans une quinzaine de centres hospitaliers. Le recrutement des patients s'est achevé en décembre 2007, avec retard par rapport à la durée initialement prévue, lié à des conditions de recrutement difficiles en raison en particulier de la mise sur le marché de traitements concurrents. La publication des résultats de cette étude est anticipée pour le second trimestre 2008.

Essai de Phase I/II dans le lymphome folliculaire (IPH 1101-202)

L'essai IPH 1101-202 est une étude de Phase II multicentrique destinée à évaluer l'efficacité du traitement IPH 1101 et IL-2 en combinaison avec le rituximab chez des patients présentant un lymphome folliculaire.

Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité clinique, l'activité biologique et la tolérance de cette combinaison chez des patients atteints de lymphome folliculaire, en récurrence après une ou deux lignes de traitements antérieures, dont l'une au moins contenait du rituximab, et devant recevoir un nouveau traitement par rituximab.

Le rationnel de cet essai a été établi d'une part sur la cytotoxicité reconnue des cellules $\gamma\delta$ sur les cellules de lymphome, et d'autre part grâce à des expérimentations pré-cliniques montrant une synergie potentielle entre le rituximab et le traitement IPH 1101 associé à l'IL-2 sur la diminution de la population de cellules malignes caractéristiques de la maladie.

L'efficacité sera évaluée sur la base du taux de réponse au traitement, d'après les critères standard d'évaluation de la masse tumorale, selon la méthode de Cheson. Un nouveau traitement par rituximab utilisé seul à ce stade de la maladie obtient un taux de réponse de 40%, soulignant le besoin de thérapeutiques additionnelles pour améliorer ce taux de réponse au traitement.

Le protocole prévoit l'inclusion de 42 patients. L'étude se déroulera en France, sous l'égide des groupes coopératifs Gela et Goelams, ainsi qu'en Belgique et en Allemagne. L'ouverture de centres au Maroc et en Tunisie est planifiée afin d'accélérer le recrutement des patients. Le protocole comprend deux phases d'inclusion : la première, séquentielle, sur 6 à 12 patients, permettra de vérifier la tolérance de l'association avec rituximab ; la seconde comprendra le reste des patients selon une inclusion classique en parallèle.

Cet essai a débuté le recrutement en décembre 2007 et la fin de la première phase d'inclusion est anticipée au second semestre 2008.

Essai de Phase II dans l'hépatite C (IPH 1101-203)

IPH 1101-203 est une étude de Phase II multicentrique destinée à évaluer la tolérance et l'effet du traitement IPH 1101 avec ou sans IL2 chez des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite virale de type C.

Le rationnel de l'étude est basé sur le rôle reconnu des cellules $\gamma\delta$ dans l'immunité anti infectieuse.

La tolérance et l'effet du traitement seront évalués chez des patients n'ayant reçu aucun traitement anti-viral préalable par l'étude de la réponse immunologique et l'effet potentiel sur l'évolution de la charge virale.

Le protocole prévoit l'inclusion de 30 patients, répartis en 2 groupes, recevant respectivement le produit IPH 1101 avec ou sans IL2.

L'étude sera conduite en France dans trois centres spécialisés à Lyon, Marseille et Créteil.

Cet essai a débuté le recrutement fin 2007 et les résultats sont anticipés fin 2008 ou début 2009.

Essai de Phase II dans la Leucémie Myéloïde Chronique (IPH 1101-204)

IPH 1101-204 est une étude de Phase II destinée à évaluer l'effet du traitement IPH 1101 associé à l'IL2 à faible dose chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, et présentant une réponse incomplète sous traitement par imatinib mesylate (Glivec de Novartis).

Le rationnel de l'essai est basé sur le fait que chez les patients traités par l'imatinib mesylate et présentant une réponse hématologique complète, une proportion importante (environ 40%) ne présentent qu'une réponse incomplète sur le plan moléculaire, et sont alors plus à risque de récurrence précoce de la maladie.

L'effet du traitement sera évalué sur le marqueur moléculaire BCR/ABL.

Le protocole prévoit l'inclusion de 45 patients.

L'étude sera conduite en France.

Cet essai a débuté le recrutement en début 2008 et les premiers résultats ne sont pas anticipés avant 2009.

Essai de Phase II dans le mélanome (IPH 1101-205)

Une autre étude de Phase II a été initiée dans le mélanome métastatique, en combinaison avec la dacarbazine, la chimiothérapie de référence pour ce cancer.

Le rationnel de cet essai est basé sur le fait que le mélanome est un cancer dit immuno-sensible. De plus, on observe une infiltration des lymphocytes T $\gamma\delta$ 2 dans les tumeurs. Un effet synergique est attendu de la combinaison avec la chimiothérapie, qui provoque une inflammation au site tumoral.

L'effet du traitement sera évalué sur la réponse tumorale à 9 et 18 semaines.

Le protocole prévoit l'inclusion de 45 patients, répartis en 2 groupes, l'un recevant la combinaison IPH 1101, IL-2 et dacarbazine et l'autre IPH 1101 et IL-2 seuls dans un premier temps, suivi de chimiothérapie en cas de progression.

L'étude sera conduite en France, Suisse et Belgique.

Cet essai a reçu l'autorisation de l'AFSSAPS au premier trimestre 2008.

Marché

La première indication dans laquelle nous avons choisi de développer notre candidat-médicament IPH 1101 est le carcinome rénal métastatique (mRCC). L'incidence du cancer du rein était de 36 160 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2007, le carcinome rénal (RCC) représentant 85% du total (source : American Cancer Society 2007). L'incidence de ces tumeurs augmente de 1,5% par an. Environ 25% des patients sont atteints d'une forme métastatique (mRCC) qui ne peut être traitée par néphrectomie.

Dans le lymphome folliculaire, dont l'incidence était de 63 190 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2007 (Source : American Cancer Society, 2007), les ventes du rituximab, vendu de 4 200 à 13 000 dollars pour un mois de traitement aux Etats-Unis, ont dépassé 4,5 milliards de dollars de chiffre d'affaires dans le monde en 2007.

Dans la leucémie myéloïde chronique, dont l'incidence était de 4 570 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2007 (Source : American Cancer Society, 2007), les ventes de imatinib mesylate (Glivec) ont également dépassé 3,0 milliards de dollars de chiffre d'affaires dans le monde en 2007.

Dans le mélanome, dont l'incidence était de 59 940 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2007 (Source : American Cancer Society, 2007), seule la dacarbazine est autorisée comme traitement de référence. Aux Etats-Unis, l'IL-2 est

également approuvée. C'est donc une indication pour laquelle aucun progrès significatif n'a été fait en termes de traitement dans les 30 dernières années. Le besoin thérapeutique est extrêmement fort, puisque la survie à 5 ans pour les stades métastatiques est de l'ordre de 7 à 30%.

Le marché des maladies infectieuses était estimé à 44,5 milliards de dollars en 2005 (source : CHA Advanced Report). Il devrait doubler d'ici à 2010. Selon l'OMS, il y aurait 170 millions de personnes affectées de façon chronique d'une infection virale de type C. Ce chiffre est à comparer avec 40 millions de personnes affectées par le virus HIV. Chaque année, les nouveaux cas d'hépatite virale de type C s'élèverait à 3 ou 4 millions de personnes dans le monde (Source : UNAIDS et Organisation Mondiale de la Santé, 2005). Au Etats-Unis, l'hépatite virale de type C est aujourd'hui la principale infection hématologique de long terme avec 4,1 millions de personnes infectées (1,6% de la population), 3,2 millions de personnes ayant une infection chronique et entre 8 000 et 12 000 décès par an (source : Center of Disease Control and Prevention).

6.5.1.2.2 IPH 1201 (anciennement IPH 12XX)

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

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

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

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

C'est après le passage de la borne M1 en septembre 2006 qu'un premier candidat-médicament du groupe IPH 12XX est devenu IPH 1201. Les données dont nous disposons actuellement confortent le choix de IPH 1201 comme premier candidat-médicament du groupe IPH 12XX. Nous avons obtenu les résultats des premiers modèles d'efficacité ce qui a permis le passage de la borne M1 correspondant au choix du couple produit/indication et au démarrage du développement pharmaceutique et des études de toxicologie réglementaire. Ce passage de la borne M1 est intervenu en avance par rapport à l'échéance initiale (fin 2006). Nous pensons ainsi être en mesure d'initier nos premiers essais cliniques avec ce candidat-médicament, en fonction des résultats obtenus par IPH 1101 dans l'Hépatite virale de type C, fin 2008/début 2009. La première indication testée pourrait être l'hépatite virale chronique de type C, en fonction des premiers résultats que nous obtiendrons pour l'étude de Phase II de IPH1101 dans cette même indication.

En parallèle, nous menons une série d'études d'efficacité chez l'animal dans d'autres modèles de maladies infectieuses induites par différents types de parasites intracellulaires ou de virus. Nous avons déjà obtenu des données encourageantes d'un effet protecteur potentiel des cellules T $\gamma\delta$ stimulées par IPH 1201 dans un modèle d'infection à *Mycobacterium tuberculosis*, agent causal de la tuberculose.

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

6.5.2.1 Principe scientifique

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

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

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

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

* p < 0,01 ; **p < 0,008

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

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

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

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

En dehors de l'oncologie, les cellules NK ou certaines cellules T exprimant des récepteurs présents sur les cellules NK semblent impliquées dans certains processus d'inflammation chronique comme certaines maladies auto-immunes (diabète et arthrite rhumatoïde notamment). Il peut être envisagé de bloquer l'activation des NK ou des cellules T exprimant ces récepteurs avec des antagonistes des récepteurs activateurs. Des expériences en modèles animaux ont montré que le blocage de certains récepteurs activateurs pouvait améliorer et, dans certains, cas guérir ces pathologies. Ainsi, dans un modèle animal de diabète auto-immun (souris NOD), l'injection d'anticorps bloquant un des récepteurs activateurs guérit le diabète déclaré chez ces souris (34). D'autres études à partir d'échantillons de patients atteints d'arthrite rhumatoïde (autre maladie auto-immune) vont dans le sens de l'implication des récepteurs activateurs des cellules NK dans l'initiation et le maintien de la maladie.

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

6.5.2.2 Produits en développement

Depuis la signature de l'accord majeur avec Novo Nordisk A/S en mars 2006, cette dernière détient exclusivement des droits de développement et de commercialisation de ces produits. Nous conservons néanmoins des droits pour des indications thérapeutiques de niche, mais à la discrétion de Novo Nordisk A/S. Le 31 janvier 2008, la décision stratégique de notre partenaire Novo Nordisk A/S de sortir du champ de l'oncologie a été annoncée. Notre partenariat en cours devrait être refocalisé sur les domaines en dehors de l'oncologie. Cette décision nous oblige à rediscuter les termes et conditions de l'accord de collaboration et de licence nous liant à Novo Nordisk A/S. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouties et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ses termes et conditions.

6.5.2.2.1 IPH 2101 (NN1975)

Principe

Le principe thérapeutique repose sur l'activation des cellules NK par un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs inhibiteurs KIR de ces cellules, potentialisant ainsi leur action anti-cancéreuse. L'intérêt du blocage de ces cibles a été démontré chez la souris pour des leucémies. De manière particulièrement intéressante, une situation clinique humaine, la greffe de moelle, fournit un modèle où ces récepteurs inhibiteurs NK sont non fonctionnels (voir ci-dessus). On a pu ainsi démontrer une efficacité anti-cancéreuse majeure des cellules NK permettant d'améliorer la survie de patients atteints de pathologies onco-hématologiques. IPH 2101 (NN1975) vise à reproduire cette situation avec un agent pharmacologique d'usage plus aisé que la procédure très complexe d'un point de vue clinique que représente la greffe de moelle. Les modèles pré-cliniques actuellement disponibles chez la souris démontrent l'équivalence du point de vue de l'efficacité entre les cellules NK alloréactives (obtenues en situation de greffe), et les cellules NK bloquées par IPH 2101 (NN1975).

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

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

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

Résultats pré-cliniques

Nous avons obtenu un anticorps bloquant (IPH 2101 (NN1975)) d'excellente affinité pour les récepteurs KIR. Cet anticorps est complètement humain, ce qui réduit fortement les risques d'immunisation du patient et de rejet de ce candidat-médicament. La production selon les conditions BPF de cet anticorps, compatible avec son utilisation chez l'homme, est aujourd'hui effectuée par notre partenaire Novo Nordisk A/S. Les premiers lots destinés à la clinique ont été fabriqués.

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

Programme de développement

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

Une étape importante a été franchie fin 2006 avec l'initiation de la première Phase I (dépôt de la première demande d'autorisation d'essai clinique) dans la leucémie aigüe myéloïde. Le premier patient a été traité début 2007. Une autre étude de Phase I a débuté, dans le myélome multiple, avec un premier patient traité fin juin 2007. Cette dernière étude est la première pour un produit de la Société à être conduite aux Etats-Unis.

Marché

Les études pré-cliniques et cliniques dirigent le développement du produit vers les indications d'onco-hématologie (leucémies et lymphomes). La première indication clinique est la leucémie aigüe myéloïde qui, avec 13 410 nouveaux cas en 2007 aux Etats-Unis, représente moins de 1% des cancers mais environ 30% des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués aux Etats-Unis en 2007. La seconde indication est le myélome multiple, dont l'incidence aux Etats-Unis est de 19 900 cas par an.

| | Nombre estimé des principaux cancers hématologiques aux Etats-Unis en 2007 | |
|------------------|---|------------------|
| | Nouveaux cas de cancer | Décès par cancer |
| Leucémies | 44 240 | 21 790 |
| Lymphomes | 71 380 | 19 730 |
| Myélome multiple | 19 900 | 10 790 |
| Total | 135 520 | 52 310 |

Source : American Cancer Society, 2007.

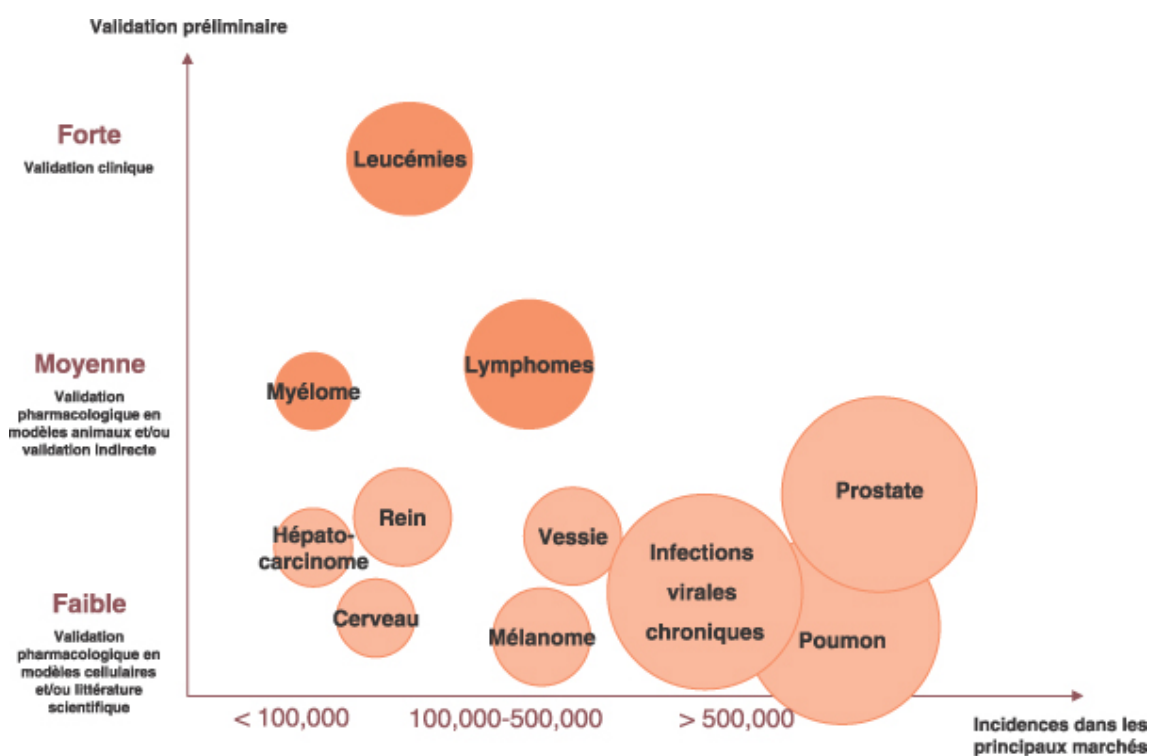
Les principales indications d'onco-hématologie représentaient environ 9% des nouveaux cas de cancer et 9% des décès par cancer aux Etats-Unis en 2007.

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

Les lymphomes malins constituent un groupe hétérogène important de pathologies de prévalence beaucoup plus importantes que les leucémies ; le lymphome non-Hodgkinien représentant la forme la plus commune. Le rituximab (Rituxan® Genentech/Biogen-Idec/Roche), anticorps monoclonal cytotoxique ciblant un antigène tumoral exprimé du lymphome non-hodgkinien, est devenu très rapidement le traitement de référence à la fois pour les lymphomes agressifs en rechute et pour les lymphomes indolents réfractaires à la première ligne de traitement. Le rituximab s'impose de manière plus générale encore comme traitement de maintenance des lymphomes non-hodgkiniens. A coté de ce produit, de nouveaux anticorps et des anticorps radio-marqués ont été développés (Bexxar® de GlaxoSmithKline, Zevalin® de Bayer Schering et Biogen-Idec). Dans ce contexte, tout nouveau produit doit se positionner par rapport à ces traitements de référence, soit en association, soit en substitution pour certaines catégories de patients. A titre indicatif, les ventes de l'anticorps monoclonal rituximab ont dépassé 4,5 milliards de dollars en 2007.

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

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



Source : Innate Pharma, 2003, issue de la bibliographie scientifique de la Société.

6.5.2.2.2 IPH2201 (NN8765, anciennement IPH 22XX)

Le principe thérapeutique est comparable à celui de IPH 2101 (NN1975) : il s'agit ici de bloquer un autre récepteur inhibiteur présent sur une sous-population de cellules NK ainsi que sur les cellules NKT et certains lymphocytes T.

Si le produit est comparable à IPH 2101 (NN1975), il n'est cependant pas substituable et nous considérons IPH 2201 (NN8765) comme un produit complémentaire de IPH 2101 (NN1975). Le choix final des indications dépendra néanmoins des résultats des études pré-cliniques en termes d'efficacité et de toxicité.

IPH 2201 (NN8765) a passé la borne M1 en novembre dernier. Nous anticipons que, dans le cas où le développement pré-clinique réglementaire se déroulerait de manière satisfaisante, IPH 2201 (NN8765) pourrait entrer en essais cliniques en 2009. La récente décision de Novo Nordisk A/S de sortir de l'oncologie pourrait remettre ce planning en question.

6.5.2.2.3 IPH 23XX

Le principe thérapeutique est basé sur le blocage d'un récepteur activateur présent sur les cellules NK, les lymphocytes T CD8 et une sous population des lymphocytes T CD4, pour inhiber ces cellules en situation inflammatoire chronique. Des données prometteuses ont été obtenues chez la souris dans le diabète de type I où le blocage de ce récepteur par un anticorps monoclonal prévient la maladie ou réduit les symptômes d'une maladie établie. Des données préliminaires obtenues in vitro à partir de cellules humaines, montrent également que ce récepteur est impliqué dans l'arthrite rhumatoïde. Les indications de ce produit seront donc vraisemblablement les maladies auto-immunes ou les situations inflammatoires chroniques.

Ce produit est à un stade intermédiaire entre M0 et M1. Ce produit ciblant des indications en inflammation est devenu prioritaire suite à la décision stratégique de Novo Nordisk A/S.

L'objectif actuel est d'amener ce candidat-médicament à M1 en 2008.

6.5.2.2.4 Autres produits NK

La Société et Novo Nordisk A/S disposent, dans le cadre de leur nouvel accord, d'un portefeuille de propriété intellectuelle mis en commun leur permettant de développer d'autres produits que ceux déjà identifiés, notamment des produits agonistes des récepteurs activateurs des cellules NK.

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

6.5.3.1 Principe scientifique

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

La première démonstration de l'efficacité clinique en oncologie d'agonistes de récepteurs TLR a été apportée avec un médicament développé et commercialisé par 3M Pharmaceuticals, imiquimod (Aldara) qui cible le récepteur TLR7 (38). Aldara est une crème active localement (médicament dit « topique »), dont le mécanisme d'action implique notamment le recrutement au site tumoral de populations NK. Ce médicament a été initialement approuvé pour certaines affections dermatologiques, puis pour le traitement d'un type de cancer de la peau (carcinome épithélial basal), pour lequel ce produit s'est avéré efficace. Aldara fait aujourd'hui l'objet d'essais cliniques dans d'autres indications d'oncologie. Anadys Pharmaceuticals Inc., en partenariat avec Novartis, développe des agonistes de TLR7 disponibles par voie orale pour des indications de maladies infectieuses (hépatites virales B et C) (39), ainsi que dans le cancer.

D'autres approches donnant lieu à un développement en clinique en Phase II ou III visent le récepteur TLR9. Les ligands de TLR9 sont des oligonucléotides (aptamères). La société Coley Pharmaceuticals, Inc., acquise par Pfizer en novembre 2007, développe une classe de ligands de TLR9, les oligonucléotides CPG (CPG-ODN) en tant qu'adjuvants vaccinaux, et dans des indications d'oncologie. Le produit le plus avancé, CPG 7909 a été testé en essais de Phase III dans le cancer du poumon. Cet essai a été arrêté en juin 2007 en raison d'un manque d'efficacité apparent dans les analyses intermédiaires. Il est aujourd'hui testé dans plusieurs Phases II en oncologie, en combinaison. D'autres composés identifiés par Coley Pharmaceuticals, Inc. ont été développés dans des pathologies infectieuses (hépatite virale C chronique, arrêt en Phase II), les pathologies respiratoires (actuellement en Phase I avec sanofi-aventis) et en tant qu'adjuvant (40, 41), avec des partenaires pharmaceutiques (GSK, Novartis, Merck & Co, le projet le plus avancé étant en Phase III). Les autres acteurs du domaine sont les sociétés américaines Dynavax, Inc. (Phase III dans le traitement de certaines allergies, et dans l'hépatite virale B) et Idera Pharmaceuticals, Inc.

Cette dernière a signé en 2005 un accord de partenariat avec Novartis pour l'asthme et l'allergie, en 2006 un accord de licence avec Merck & Co sur des adjuvants vaccinaux et en 2007 un accord de licence en oncologie avec Merck KGaA. Enfin, la société privée Oligovax (Paris) développe des ligands synthétiques de TLR9 dans le glioblastome. Ce produit est actuellement en Phase II.

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

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

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

6.5.3.2 Produits en développement

6.5.3.2.1 IPH31XX

Originellement, le projet visait au développement de candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3 dans des indications de tumeurs solides, chez des patients sélectionnés à l'aide d'un test diagnostique permettant d'évaluer l'expression de TLR3. Il s'agit d'une approche originale d'immunothérapie individualisée. Ce projet s'appuie sur des études rétrospectives qui fournissent des éléments de preuve du concept, et bénéficie des données acquises lors d'essais cliniques menés entre 1970 et 1980 avec un agoniste de TLR3, avant que le récepteur n'ait été identifié. Au cours de l'année 2007, le programme a fait l'objet d'une nouvelle orientation, après l'obtention de données montrant que les cellules tumorales de mélanome exprimaient TLR3 après exposition à l'interféron alpha. C'est aujourd'hui la première indication dans laquelle nous envisageons de développer IPH 31XX.

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

Résultats pré-cliniques

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

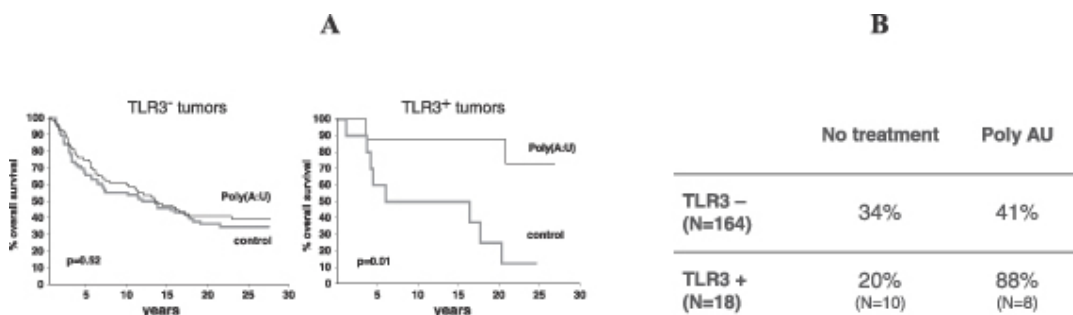
1) Les expériences réalisées démontrent que des agonistes TLR3 peuvent induire l'apoptose de lignées tumorales de cancer du sein exprimant le récepteur TLR3.

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

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

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

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



Programme de développement

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

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

L'objectif intermédiaire sera la caractérisation du candidat-médicament, et la validation de l'indication dans des modèles pré-cliniques appropriés, correspondant à la borne M1 du programme de recherche et de développement. Aujourd'hui, les avancées effectuées par nos équipes de recherche ont montré la sensibilité des cellules cancéreuses de mélanome après traitement avec l'interféron alpha, une drogue couramment utilisée dans ce type de cancer. De ce fait, le premier essai clinique de preuve du concept sera probablement effectué dans le mélanome plutôt que dans le cancer du sein métastatique, indication où de nombreuses autres molécules sont déjà testées par l'industrie pharmaceutique. Nous travaillons à la validation de cette approche originale et anticipons désormais un passage de la borne M1 avec l'indication mélanome mi-2008. Par ailleurs, d'autres indications continueront d'être évaluées au cours du programme de développement pré-clinique.

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

caractéristiques pharmaco-toxicologiques du candidat-médicament sélectionné, en les comparant à une préparation de référence de poly(A:U).

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

Bien que nous pensions que le premier développement probable de IPH 31XX sera le mélanome, notre programme de développement d'un test biologique pour l'identification des patients sur-exprimant TLR3 est toujours en développement. Un tel test combiné à notre candidat-médicament permettrait une approche originale d'immunothérapie personnalisée. La Société dispose de réactifs uniques (anticorps monoclonaux anti-TLR3) pour mener à bien ce projet, et s'appuiera dans les phases avancées du développement sur l'expertise de partenaires spécialisés de l'industrie du diagnostic.

Marché

L'incidence du mélanome était de 59 940 nouveaux cas aux Etats-Unis en 2007 (Source : American Cancer Society, 2007), seule la dacarbazine est autorisée comme traitement de référence. Aux Etats-Unis, l'IL-2 est également approuvée. C'est donc une indication pour laquelle aucun progrès significatif n'a été fait en termes de traitement dans les 30 dernières années. Le besoin thérapeutique est extrêmement fort, puisque la survie à 5 ans pour les stades métastatiques est de l'ordre de 7 à 30%.

Le cancer du sein est parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez la femme. Aux Etats-Unis, en 2007, environ 180 510 nouveaux cas ont été diagnostiqués et environ 40 910 décès ont été enregistrés (source : American Cancer Society, 2007).

Les traitements les plus communément utilisés reposent sur l'utilisation de la chimiothérapie ou sur le blocage de récepteurs hormonaux. Cependant, en 1998, l'entreprise américaine Genentech a lancé la première thérapie ciblée dans le cancer du sein métastatique : trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal s'adressant au sous-groupe des cancers du sein métastatiques exprimant l'antigène HER2/neu, représentant entre 25% et 30% des cas de cancer du sein (soit entre 50 000 et 60 000 patientes par an aux Etats-Unis). Le chiffre d'affaires de trastuzumab a été supérieur à 4,0 milliards de dollars en 2007.

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

6.5.3.2.2 IPH 32XX

En juin 2007, la Société a annoncé avoir licencié les droits de propriété intellectuelle de nouveaux composés agonistes des récepteurs Toll-like 7 auprès du *Cancer Research Technology Limited* (« CRT »), la société de valorisation du *Cancer Research UK*.

Les modulateurs du TLR7 ont un potentiel important en tant qu'agents thérapeutiques contre les cancers, les maladies auto-immunes ainsi que les maladies infectieuses. Les récepteurs Toll-like 7 se trouvent dans certaines cellules immunitaires et jouent un rôle dans la reconnaissance des pathogènes invasifs. Dans la thérapie anti-cancer, les modulateurs des TLR peuvent être utilisés, d'une part, pour mobiliser les cellules effectrices du système immunitaire contre les tumeurs et, d'autre part, pour déclencher la sécrétion de médiateurs inflammatoires.

IPH 32XX est une série d'agonistes des TLR7/8, les TLR 7 et 8 présentant une grande homologie.

Le rationnel de développement d'immunomodulateurs du récepteur Toll 7 est important puisque le seul agoniste TLR aujourd'hui commercialisé est imiquimod (Aldara®, Graceway et Meda AB), un agoniste des TLR7. La limitation de cette approche semble être l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique, puisque l'imiquimod est utilisé en topique dans certains cancers cutanés ou infections à localisation cutanée. Anadys de son côté a rencontré des problèmes de tolérance avec ANA975, un précurseur oral de l'isatoribine, un agoniste des TLR7 et en a arrêté le développement. De fait, le développement des agonistes des TLR7 pourrait être limité aux applications locales ou dans les tumeurs localisées pour lesquelles une injection intratumorale sans diffusion systémique pourrait être

envisagée (type glioblastome). Nous pensons que notre agoniste TLR7, du fait de sa structure chimique pourrait être mieux toléré que les autres agonistes TLR7 précédemment cités.

Ce programme est actuellement en pré-M0.

6.5.4 Autres projets de la Société

6.5.4.1 Anticorps cytotoxique IPH 41XX

L'équipe d'Armand Bensoussan à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil a découvert qu'un certain récepteur normalement présent sur une sous-population de cellules NK était très spécifiquement exprimé par les cellules tumorales d'une forme rare de lymphome cutané, le syndrome de Sezary, une pathologie tumorale orpheline pour laquelle il n'existe pas de thérapeutique efficace. Cette observation a ouvert la voie au développement d'un anticorps cytotoxique dirigé contre ce récepteur. Au travers de notre accord avec l'Université de Gènes, nous avons eu accès à un anticorps monoclonal pouvant être utilisé afin de générer un candidat-médicament. Nous avons acquis auprès des différents laboratoires et institutions concernés l'ensemble des droits sur les éléments de propriété industrielle correspondants. Un candidat-médicament, produit avec la technologie de Vivalis, est en cours d'évaluation sur des prélèvements tumoraux primaires. Ce candidat-médicament pourrait entrer en études cliniques (borne M2) en 2009/2010.

6.5.4.2 Polymorphisme génétique du récepteur CD16

Compte tenu de l'implication des lymphocytes non-conventionnels dans le mécanisme d'action des anticorps cytotoxiques, nous nous sommes intéressés aux marqueurs génétiques de l'efficacité de ces traitements. Un tel marqueur a été mis en évidence par l'équipe d'Hervé Watier à l'Université de Tours, qui a décrit la relation entre le polymorphisme génétique du récepteur pour les anticorps des cellules NK, la molécule CD16 et l'efficacité des traitements par anticorps cytotoxiques : ce traitement est moins efficace chez certains patients.

Un test pharmacogénomique peut être dérivé de cette découverte pour permettre la sélection des patients répondant au traitement ou l'adaptation des posologies d'anticorps. Nous avons acquis les droits exclusifs sur la propriété intellectuelle concernée qui nous permettront d'utiliser ce marqueur pour notre propre usage de recherche, et de développer en collaboration avec des tiers un test pharmacogénomique pour cette application.

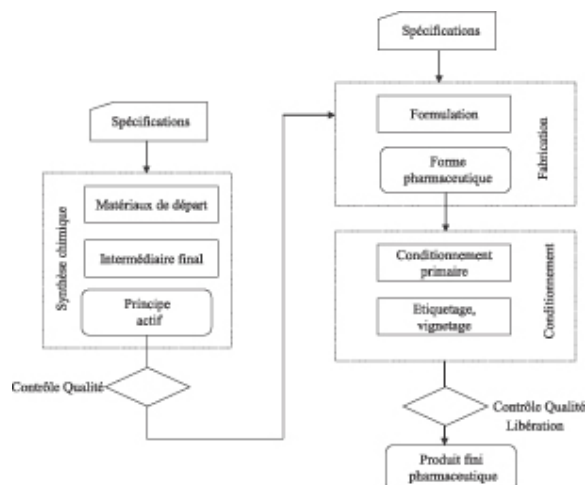
En novembre 2006, nous avons annoncé avoir concédé à la société américaine Clinical Data Inc. les droits exclusifs de développement de ce test. En janvier 2007, Clinical Data Inc. a annoncé la mise au point de ce test et le démarrage de la commercialisation de *PGxPredict:RITUXIMAB*, un test de pharmacogénomique qui devrait permettre d'évaluer la prédisposition des patients atteints de lymphome non-hodgkinien (« LNH ») à répondre au traitement par rituximab. Ce test n'a pour l'instant pas fait l'objet de ventes significatives.

6.5.4.3 Autres projets

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

6.5.5 Fabrication des produits de la Société

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



6.5.6 Commercialisation des produits de la Société

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

6.5.7 Système qualité

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

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

Sur cette base, nos activités recherche et développement ont été certifiées en juillet 2005 par l'AFAQ conforme au référentiel ISO 9001:2000. Cette certification a été renouvelée en 2006 et 2007.

La gestion de la qualité emploie actuellement deux salariés à plein temps (sur un total de 67 au 31 décembre 2006) avec en particulier les responsabilités suivantes :

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

6.5.8 Accords sur les actifs

6.5.8.1 Les accords avec Novo Nordisk A/S

Chronologie

En novembre 2003, nous avons signé un premier accord avec la société danoise Novo Nordisk A/S en vertu duquel nous avons cédé à cette dernière les droits exclusifs de développement, production et commercialisation du candidat-médicament IPH 2101 (NN1975), un antagoniste d'une certaine population de récepteurs NK.

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

- Il annulait et remplaçait l'accord de novembre 2003 portant sur IPH 2101 (NN1975) ;
- Il élargissait la collaboration entre les deux parties et les droits exclusifs de développement, production et commercialisation cédés par Innate Pharma à l'ensemble des cibles NK identifiées et à identifier par les parties et portait donc sur un nombre illimité de candidat-médicaments.

Le 31 janvier 2008, Novo Nordisk A/S a annoncé son intention de sortir du champ de l'oncologie tout en continuant son accord avec nous dans les domaines thérapeutiques autres que celui-ci, dont l'inflammation. A la date de l'enregistrement du présent Document de Référence, nous sommes toujours en discussion avec Novo Nordisk A/S pour déterminer les modalités de la sortie de Novo Nordisk A/S des développements en oncologie avec les produits issus de notre collaboration (dont IPH 2101 et IPH 2201) et du statut des droits de propriété intellectuelle correspondants et du cadre de la poursuite de la collaboration sur les développements engagés dans les autres domaines, et notamment dans le domaine de l'inflammation (avec notamment IPH 23XX).

Contenu de l'accord

L'accord comporte une phase de collaboration et une phase de licence :

- La phase de collaboration dure, candidat-médicament par candidat-médicament, jusqu'au passage de la borne M1, avec une durée initiale de trois ans (soit jusqu'en mars 2009), pouvant être prolongée de un à deux ans à l'initiative de Novo Nordisk A/S.
- La phase de licence commence, candidat-médicament par candidat-médicament, après le passage de la borne M1 et dure, produit par produit et pays par pays, pendant au plus la durée de vie des brevets et en tout état de cause au moins 10 ans après la première commercialisation des produits (produit par produit) dans chaque pays.

Même si le nombre de candidat-médicaments est potentiellement illimité, les objectifs initiaux de la collaboration étaient d'avoir durant la phase de collaboration (éventuellement prolongée de un à deux ans) :

- deux nouveaux candidat-médicaments passant la borne M1 (en dehors de IPH 2101 (NN1975), qui a déjà atteint la borne M1 en juin 2005), et
- deux nouveaux candidat-médicaments passant la borne M0.

Un nouveau candidat-médicament, IPH 2201 a passé la borne M1 en novembre 2007 et nous estimons que IPH 23XX, un candidat-médicament développé dans l'inflammation, pourrait passer M1 en 2008. En revanche, compte-tenu de la décision de Novo Nordisk A/S de se recentrer sur le domaine de l'inflammation, il est probable que les objectifs de M0 ne seront pas atteints. Les discussions en cours avec Novo Nordisk A/S ont pour but de déterminer la distribution des droits sur ces projets.

En contrepartie des droits échangés et du travail collaboratif fourni, l'accord prévoit les rémunérations suivantes pour la Société :

- un paiement forfaitaire à la signature, reçu en avril 2006,

- le financement de recherche et développement, avec un minimum correspondant au financement de 20 personnes à temps plein par an pendant la phase de collaboration,
- différents paiements d'étapes pour la phase de collaboration (par exemple, pour le passage en M1 de chacun des candidat-médicaments),
- différents paiements d'étapes pour la phase de licence (par exemple à la première demande d'autorisation de procéder à des essais cliniques),
- des royalties en cas de mise sur le marché de chacun des produits.¹

Avant la décision stratégique de Novo Nordisk A/S, nous estimions que les différents paiements attendus en vertu du paiement à la signature, du financement de recherche et développement et des différents paiements d'étapes pour la phase de collaboration de l'accord de 2006 auraient dû s'élever à environ 25,0 millions d'euros sur les trois premières années de la collaboration (2006 à 2009). Nous avons reçu environ 16,5 millions d'euros depuis le début de l'accord. Nous attendons, pour la période 2008-2009, des revenus supplémentaires, sous forme de financement de recherche et développement et de paiements d'étapes pré-cliniques si elles sont atteintes. Ces revenus devraient avoir un impact en trésorerie de l'ordre de 5 à 6 millions d'euros sur la période. Compte-tenu de la décision récente de Novo Nordisk A/S, l'objectif en termes de revenus initiaux a été révisé à environ 22,0 millions d'euros.

Après chaque passage de borne M1, nous sommes éligibles au titre de la phase de licence à des paiements d'étapes réglementaires et de développement dont le montant pourrait s'élever à 25,0 millions d'euros par candidat-médicament, toutes indications confondues-

Après la première commercialisation de chacun des produits, la Société est éligible au paiement de royalties sur ventes. Les principales caractéristiques contractuelles de ces royalties sont les suivantes :

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

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

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

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

L'accord prévoit, en dehors des cas de résiliation pour défaut d'exécution de leurs obligations par les parties, que Novo Nordisk A/S peut à tout moment, pendant la phase de collaboration, avec six mois de préavis, mettre fin à

¹ Voir paragraphes 6.3.2 et 6.3.3 du présent document de référence pour une description des différentes phases et étapes de la découverte à l'exploitation d'un médicament et le schéma figurant au paragraphe 6.1 pour une indication du stade de développement, à la date du présent document de référence, des candidats-médicaments couverts par l'accord avec Novo Nordisk A/S.

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

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

La décision stratégique de Novo Nordisk A/S de se recentrer sur le domaine de l'oncologie ne constitue pas une résiliation par celle-ci et l'accord se poursuit, notamment dans le domaine de l'inflammation.

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

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

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

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

6.5.8.2 Les accords concernant notre plate-forme TLR

Accords portant sur les agonistes TLR3

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

- un accord co-exclusif portant sur l'acquisition par la Société des éléments de propriété intellectuelle appartenant au groupe américain Schering-Plough,
- un accord exclusif portant sur l'acquisition par la Société des éléments de propriété intellectuelle appartenant à l'Institut Gustave Roussy, l'un des principaux centres de traitement du cancer en France,
- le recrutement de salariés, anciennement salarié du groupe américain Schering-Plough, ayant une expertise et un savoir-faire dans le domaine des TLR,

- l'installation d'un laboratoire, dans le cadre d'un établissement secondaire, dans des locaux ayant appartenu au groupe Schering-Plough à Dardilly (France, 69).

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

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

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

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

En ce qui concerne la comptabilisation des paiements liés à cet accord d'acquisition voir le paragraphe 6.5.8.3 du présent document de référence.

Accords portant sur les agonistes TLR7

En juin 2007, nous avons acquis les droits exclusifs de développement et d'exploitation commerciale d'une série d'agonistes du TLR7 auprès du *Cancer Research Technology Limited* (« CRT »), la société de valorisation du *Cancer Research UK*. Les composés concernés sont aujourd'hui en phase de recherche pré-M0 selon la nomenclature de la Société. Chez Innate Pharma, ce programme TLR7 est nommé IPH 32XX.

6.5.8.3 Les autres accords d'acquisition de propriété intellectuelle

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

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

en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur ventes.

Accords de recherche collaborative

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

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Université de Gènes : nous étions liés jusqu'en mars 2006 avec l'Université de Gènes, Italie, par un contrat initialement signé en novembre 1999, renouvelé en janvier 2003, et portant sur les découvertes du laboratoire d'Alessandro Moretta, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques. Compte tenu du changement législatif intervenu en Italie en 2005 sur la propriété des droits de propriété intellectuelle émanant des laboratoires académiques italiens, nous avons remplacé ce contrat historique par deux contrats : le premier contrat nous lie avec l'Université de Gènes et porte sur les inventions antérieures à 2006 et le deuxième nous lie directement à Alessandro Moretta et son groupe de chercheurs et porte sur les inventions à partir de 2006. Le premier contrat fixe les termes et conditions de la licence de certains éléments de propriété intellectuelle antérieurs à 2006, dont certains éléments de propriété intellectuelle utilisés pour les candidat-médicaments IPH 2101 (NN1975) et IPH 2201. Le deuxième contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant dans le domaine. Les termes et conditions des futures autres licences ne sont eux pas fixés et resteront à négocier au cas par cas.
- Université de Pérouse : nous avons signé en janvier 2006 une modification du contrat nous liant avec l'Université de Pérouges, Italie, signé en janvier 2003 et portant sur les travaux d'Andrea Velardi sur l'utilisation des cellules NK en transplantation ainsi que pour le traitement des cancers. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant dans le domaine. Les termes et conditions des futures autres licences ne sont eux pas fixés et resteront à négocier au cas par cas.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (« Inserm ») : nous avons un certain nombre d'accords de recherche collaborative en cours avec l'Inserm, établissement public, scientifique et technique français.
- Nous avons signé un accord daté de mars 2006, modifiant un accord datant de janvier 2004, au sujet de certaines recherches au sein du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML ») du groupe d'Eric Vivier, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, sur une durée de trois ans à partir de janvier 2006. En vertu de ce contrat, et en contrepartie du versement d'une somme forfaitaire annuelle, la Société est propriétaire des inventions du groupe d'Eric Vivier issues directement du programme de travail.
- Nous avons signé une modification et prolongation du contrat nous liant avec l'Inserm et l'Institut Curie, signé en septembre 2004 et portant sur les travaux de Olivier Lantz sur l'identification d'une nouvelle population de cellules NKT. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle sur une durée de deux ans à partir de septembre 2005, , avec la possibilité d'extension de la durée, actuellement en cours de négociation, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant issus du programme de travail. Les termes et conditions de la future licence ne sont eux pas fixés et resteront à négocier.
- Nous avons signé un accord daté de novembre 2006 avec l'Université de Rouen, à la suite de l'expiration d'un accord daté de 2003, au sujet de certaines recherches au sein du groupe de Gérard Coquerel dans le domaine de la synthèse et de la préparation de composés pharmaceutiques. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, sur une durée de trois ans. En vertu de ce contrat, et en contrepartie du versement des sommes forfaitaires, la Société est propriétaire des inventions issues du programme de travail.

- Nous avons signé un accord daté de décembre 2006 au sujet de certaines recherches au sein du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML ») pour mettre au point une technologie d'ingénierie d'anticorps, détenue en copropriété par le CIML et la Société. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, sur une durée de deux ans, ainsi que les conditions d'une licence sur un premier anticorps et les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettraient à la Société de devenir licencié exclusif de la technologie.
- Institut Gustave Roussy : nous avons signé en décembre 2004 et renouvelé en décembre 2007 un accord cadre avec l'Institut Gustave Roussy fixant les principes généraux d'une collaboration, pendant une période de trois ans, dans le domaine de la recherche et du développement de nouvelles molécules et d'approches thérapeutiques innovantes. En vertu de ce contrat cadre, chaque projet spécifique de recherche collaborative dans le domaine fait l'objet d'une convention particulière précisant les modalités de leur mise en œuvre. A ce jour, trois conventions spécifiques ont été signées, dont l'une porte sur le contrat de licence TLR telle que décrite au paragraphe 6.5.8.2 du présent document de référence.
- Nous avons signé un accord daté de septembre 2006 avec l'Université de Illinois au sujet de la validation de l'utilité de certains de nos composés pharmaceutiques dans des maladies hors oncologie.
- Nous avons signé un accord daté de juin 2007 avec le King's College London au sujet de la validation de l'utilité de certains de nos composés pharmaceutiques en oncologie.

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

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

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1101. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en avril 2000. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 1101 ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 1101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur le composé dont est issu IPH 41XX. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en septembre 2002. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 41XX, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1201. Cet accord de licence a été signé avec la société allemande Bioagency AG en janvier 2004. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 1201 ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 1201, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à Bioagency AG par la Société d'une quote-part des sommes lui étant versées en vertu des ventes réalisées par ses sous-licenciés.
- Licence sur le marqueur pharmacogénétique de la réponse aux anticorps cytotoxiques identifiés comme le CD16 au paragraphe 6.5.4.2 du présent document de référence. Cet accord de licence a été signé avec le Centre Hospitalier Universitaire (« CHU ») de Tours en février 2003. En plus d'un paiement forfaitaire à la signature de l'accord de licence, la Société s'est engagée à verser une somme forfaitaire annuelle au co-contractant ainsi que des royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement au CHU par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.
- Licence sur le marqueur pharmacogénétique de la réponse aux anticorps cytotoxiques identifiés comme le CD16 au paragraphe 6.5.4.2 du présent document de référence. Cet accord de licence a été signé en juin 2005 avec « The Hospital of Special Surgery » (« HSS »), hôpital situé à New York, Etats-Unis. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du projet de création d'un outil

spécifique de diagnostic, la Société s'est engagée à verser une somme forfaitaire annuelle au co-contractant ainsi que des royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à HSS par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.

- Licence sur une série d'agonistes des récepteurs Toll 7 au paragraphe 6.5.3.2.2 du présent document de référence (programme IPH 32XX). Cet accord de licence a été signé en juin 2007 avec « *Cancer Research Technology Limited* » (« CRT »), la société de valorisation du *Cancer Research UK* au Royaume Uni. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du projet ainsi que des royalties sur les ventes des produits par la Société et ses éventuelles sous-licenciés, la Société s'est engagée à supporter le programme de recherche sur ces modulateurs qui sera conduit par le laboratoire du docteur Diebold au *King's College* de Londres. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement au CRT.
- Licence sur l'utilisation de produits $\gamma\delta$ dans le traitement de certaines maladies respiratoires. Cet accord de licence a été signé avec le National Jewish Medical Center, situé à Colorado, Etats-Unis, en juin 2007. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement de produits $\gamma\delta$ dans les certaines maladies respiratoires, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement au National Jewish Medical Center par la Société d'une quote-part de certaines sommes versées par ses sous-licenciés.

Comptabilisation des paiements des accords d'acquisition

La société a deux modes de comptabilisation différents selon la nature de la prestation :

- contrats liés à de la fourniture de prestations de service : ces contrats sont essentiellement liés à la mise à disposition de personnel de recherche par le cocontractant de la Société, cette mise à disposition étant régulière sur la durée du contrat la facturation de la prestation est étalée sur cette durée (c'est le cas des contrats de Gênes et de Pérouse)
- contrats qui donnent lieu à paiement selon des étapes (ou « *milestones* ») : lorsque le franchissement d'une étape est constaté, la Société en informe le cocontractant et comptabilise la charge correspondante dans les charges de l'exercice.

Indépendamment de ces deux modes de comptabilisation certains contrats prévoient le paiement de redevances annuelles (qui ne sont pas des royalties) dont le coût est comptabilisé au cours de l'exercice considéré.

Ces contrats prévoient également le paiement de royalties lors de la commercialisation des produits concernés. Aucune royalties de ce type n'a été payée à ce jour. Elles seront comptabilisées en charges de l'exercice considéré.

Ces contrats ne donnent pas lieu à la comptabilisation de charges constatées d'avance ou à l'activation d'éléments de propriété intellectuelle.

6.5.8.4 Accord de cession de propriété intellectuelle auprès de Clinical Data Inc.

Nous avons signé un accord de cession de licence pour applications commerciales de marqueur pharmacogénétique identifié comme le CD16 au paragraphe 6.5.4.2 du présent document de référence. Cet accord de licence a été signé avec la société américaine Clinical Data Inc. (« CLDA ») en octobre 2006. En plus d'un paiement forfaitaire à la signature de l'accord de licence et à certains stades d'avancement du produit, CLDA s'est engagée à verser à la Société des sommes forfaitaires ainsi que des royalties sur ventes.

6.5.9 Autres accords

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

6.6 ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

6.6.1 Introduction

Les travaux de recherche et de développement, les tests pré-cliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de nos produits sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives

et réglementaires complexes définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. L'Agence Européenne des Médicaments (« EMEA »), la Food and Drug Administration aux Etats-Unis (« FDA »), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS ») et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

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

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

6.6.2 Réglementation des essais cliniques

Chez l'homme, les essais cliniques sont habituellement conduits en trois phases généralement séquentielles mais qui peuvent se chevaucher et qui sont décrits au paragraphe 6.3.2 du présent document de référence. Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Une autorisation réglementaire est requise pour la réalisation d'essais cliniques. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

L'autorisation des essais cliniques

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Cette réglementation remplace le régime déclaratif issu de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 selon lequel un protocole de recherche biomédicale était présenté pour avis consultatif à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale et faisait l'objet d'une déclaration du promoteur de ce protocole auprès de l'AFSSAPS avant le début des essais cliniques. L'article L. 1121-4 du Code de la santé publique, dans sa rédaction issue de la loi du 9 août 2004, institue désormais un régime d'autorisation préalable délivrée par l'AFSSAPS, après avis favorable de l'un des Comités de protection des personnes compétents pour le lieu où l'investigateur exerce son activité. Au titre de l'article L. 1123-7 du même code, le Comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. L'AFSSAPS peut informer le promoteur qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'AFSSAPS, cette procédure ne pouvant toutefois être appliquée qu'une seule fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée. Aux termes du décret du 26 avril 2006, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, au titre de l'article L. 1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'AFSSAPS estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions du Code de la santé publique, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, et suspendre ou interdire cette recherche.

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

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

La conduite des essais cliniques

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

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

6.6.3 Réglementation des autorisations de mise sur le marché

Le résultat des développements pré-cliniques et des essais cliniques doit être soumis en Europe à l'EMEA et aux Etats-Unis à la FDA. Ces résultats, accompagnés d'informations détaillées sur les tests et le processus de fabrication du produit constituent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années.

Il existe en Europe une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, prévue par la Directive n° 2004/27/CE du 31 mars 2004 et le Règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004. Depuis le 20 novembre 2005, cette procédure est désormais obligatoire pour les produits nouveaux ayant notamment pour objet le cancer, et pour les médicaments ayant le statut de médicament orphelin. Cette procédure sera également obligatoire à compter du 20 mai 2008 pour les médicaments des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires. Si l'autorisation de mise sur le marché est octroyée par l'EMEA, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union européenne. L'AFSSAPS reste néanmoins compétente pour connaître des demandes d'autorisation de mise sur le marché sur le seul territoire français. Les autorisations de l'AFSSAPS, délivrées pour une période de cinq ans, sont actuellement renouvelables par période quinquennale. Un projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, qui a été adopté en première lecture par l'Assemblée nationale le 6 février 2007 et par le Sénat le 14 février 2007, prévoit que ces autorisations pourraient, sous certaines conditions, faire l'objet d'un renouvellement sans limitation de durée.

Revue accélérée et qualification « Fast track »

Aux Etats-Unis, le congrès a adopté une nouvelle réglementation en 1997 (« *Food and Drug Administration Modernization Act* » ou « *Modernization Act* »), destinée à faciliter la sortie de nouveaux médicaments et de dispositifs biologiques et médicaux efficaces et non toxiques, en accélérant leur processus de revue par la FDA. Le *Modernization Act* définit le cadre légal d'examen et d'approbation accélérés des produits. Un produit est éligible à

la procédure accélérée (« *Fast track* ») lorsque c'est un médicament ou un dispositif biologique destiné au traitement d'une pathologie grave ou potentiellement mortelle et qu'il est susceptible de répondre à un besoin médical auquel il n'a pas encore été répondu. Le promoteur d'un nouveau médicament ou dispositif biologique peut demander à la FDA à tout moment pendant le développement clinique, de le faire bénéficier d'une procédure de *Fast track*. Dans le cadre d'une demande d'autorisation de *Fast track*, le promoteur du produit peut être autorisé à soumettre à la FDA les différentes composantes de la demande d'enregistrement au fur et à mesure de leur disponibilité.

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

Médicaments orphelins

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

Aux Etats-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et 7 ans d'exclusivité en cas d'autorisation de mise sur le marché.

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

6.6.4 Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité

La Société est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, à la manipulation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers. Les activités de la Société sont notamment soumises à la réglementation relative aux substances radioactives, qui impose la délivrance d'une autorisation par la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection pour la détention et l'utilisation de radionucléides et qui soumet les activités à des règles spécifiques de formation des travailleurs et à l'application des consignes de sécurité visant à limiter les risques d'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants.

6.6.5 Création d'un établissement pharmaceutique

La Société a décidé de créer un Etablissement Pharmaceutique, filiale à 100% de la Société. Le dossier est en cours de constitution. La constitution de cette filiale sera faite et acceptée sous réserve de la réalisation des deux conditions suspensives suivantes : l'autorisation d'ouverture délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé d'une part et l'inscription à l'ordre des pharmaciens, section B, d'autre part.

6.7 FACTEURS DE DÉPENDANCE

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

6.8 POSITION CONCURRENTIELLE

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

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

A notre connaissance, il n'existe pas de société en dehors de la nôtre développant en clinique un agoniste spécifique des cellules T $\gamma\delta$. Dans le domaine des cellules NK, Novo Nordisk A/S, notre partenaire et la société israélienne NatSpears sont, à notre connaissance, les seuls acteurs actifs. Le domaine des TLR est en revanche un domaine concurrentiel (voir paragraphe 6.5.3 du présent document de référence), avec des acteurs comme Coley Pharmaceuticals (acquis par Pfizer en 2007), Dynavax, Anadys Pharmaceuticals, ou Idera Pharmaceuticals. Certains de ces acteurs ont par ailleurs récemment noué des accords de collaboration et de licence importants avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, comme avec Pfizer ou avec Novartis. A notre connaissance, seul Hemispherx, une société américaine, dispose d'un programme en clinique en oncologie dans le domaine du TLR3.

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

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

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

CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME

Non applicable.

CHAPITRE 8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES

Notre siège social est situé à Marseille, où nous menons des activités de recherche et développement. Au 31 décembre 2007, nous employions 72 personnes sur ce site. Le site est installé dans des locaux loués, d'une surface d'environ 1 100 m². Nous avons conclu en février 2001 un bail commercial, d'une durée de 9 ans renouvelable avec le propriétaire, la Chambre de commerce de Marseille. Les loyers au titre de ce bail se sont élevés à 129 milliers d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2007 (voir note 22 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS).

Nous menons également des activités de recherche et développement à Lyon et à Nantes. A Lyon, la Société loue environ 325 m² de bureaux et de laboratoire. Au 31 décembre 2007, nous employions 11 personnes sur ce site. Nous avons conclu le 1^{er} septembre 2005 un bail commercial, d'une durée de 9 ans renouvelable avec le propriétaire, la société Bio-optisis (voir note 22 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS). A Nantes, nous louons également au centre hospitalier universitaire, un local d'environ 50 m², nous permettant d'accueillir du personnel détaché. Au 31 décembre 2007, nous employions 2 personnes sur ce site.

Nous avons le projet d'installer notre siège social, avec nos bureaux et nos laboratoires principaux, dans un bâtiment d'environ 3 000 m² situé à Luminy, au sud de Marseille. Ce bâtiment va nécessiter d'importants travaux de rénovation. Initialement, nous avions prévu de demeurer locataire du bâtiment, tout en prenant à notre charge les travaux de rénovation. Le redimensionnement du projet de rénovation, avec notamment une surface plus importante de locaux techniques, ainsi que l'optimisation des possibilités de financement nous ont conduits à étudier la possibilité de devenir propriétaires du bâtiment et de la parcelle de terrain (d'une superficie d'environ 10 000 m²). Le montant total des investissements à réaliser pour l'acquisition, la rénovation et la transformation du bâtiment devrait s'élever à environ 6,5 millions d'euros, essentiellement sur 2008. Le financement de cette opération se fera essentiellement au travers d'une location-financement. Le déménagement du siège social est prévu pour la fin 2008.

CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ

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

Au 31 décembre 2007, la Société avait sept produits principaux en développement, aucun d'entre eux n'étant encore commercialisé.

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

La décision de Novo Nordisk A/S de ne plus investir dans le champ de l'oncologie, annoncée le 31 janvier 2008, ne met pas fin à l'accord de collaboration et de licence entre les deux sociétés, mais recentre leur collaboration sur le domaine de l'inflammation. A la date d'enregistrement du présent document de référence, des discussions sont en cours afin de déterminer le sort des droits en oncologie des produits issus de la collaboration. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouti et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ses termes et conditions.

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

Les Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence et ont été arrêtés par le Directoire le 13 mars 2008. La Société n'ayant pas de filiale, elle n'établit pas de comptes consolidés.

Une analyse des Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007, figure dans le rapport de gestion du Directoire qui sera présenté à l'Assemblée Générale de la Société qui devrait se réunir le 27 juin 2008.

La Société a établi pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007, des Comptes selon les Normes IFRS. Les Comptes selon les Normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 13 mars 2008. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi, ils ne seront pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société.

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

9.1 COMPARAISON DES TROIS DERNIERS EXERCICES

9.1.1 Formation du résultat opérationnel

9.1.1.1 Produits opérationnels

A ce jour, nos produits opérationnels proviennent essentiellement des accords de collaboration et de licence ainsi que des financements publics des dépenses de recherche. Nos produits opérationnels se sont élevés respectivement à 2,4 millions d'euros, 8,5 millions d'euros et 14,3 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007, selon la répartition suivante :

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|-------------------------------------|--------------|---------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Revenus des accords de collaboration et de licence | 1 300 | 6 195 | 8 688 |
| Prestations de services accessoires | - | 7 | - |
| Financements publics de dépenses de recherche | 1 144 | 2 275 | 5 602 |
| Produits opérationnels | 2 444 | 8 477 | 14 290 |

Les financements publics de dépenses de recherche, essentiellement composés du crédit d'impôt recherche, ont augmenté de manière significative entre 2005 et 2007, reflétant l'augmentation des dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche sur la période. La part des accords de collaboration et de licence a également augmenté de façon significative entre 2005 et 2007 dans le contexte du deuxième accord signé avec Novo Nordisk A/S en 2006.

Nous n'anticipons pas de produits opérationnels d'autre nature avant la première commercialisation de nos produits, soit en 2012 au plus tôt.

Revenus des accords de collaboration et de licence

Nos revenus d'accords de collaboration et de licence sur les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007 sont essentiellement issus des accords de collaboration signés en novembre 2003 et en mars 2006 avec Novo Nordisk A/S (voir note 2.k en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour une explication des principes de reconnaissance des revenus provenant des accords de collaboration et de licence). Nous avons par ailleurs signé, en novembre 2006, un accord de licence avec Clinical Data, Inc.

Les variations sur les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 s'expliquent par la structure des paiements effectués en vertu de ces accords. Les revenus 2006 et 2007 liés à l'accord avec Novo Nordisk A/S se composent des éléments suivants :

- le financement de recherche et développement entre janvier et décembre de ces deux années,
- un paiement forfaitaire à la signature de l'accord, reçu intégralement en 2006 mais dont la comptabilisation est étalée sur la durée initialement prévue pour la partie collaboration de l'accord, soit trois ans, et
- des paiements d'étape correspondant i) en 2006, au dépôt de la première demande d'autorisation d'essai clinique (initiation de la première Phase I) avec IPH 2101 (NN1975) produit le plus avancé de la collaboration et ii) en 2007, au franchissement avec succès d'étapes de développement pré-clinique avec IPH 2201 (NN8765, anciennement IPH 22XX) et IPH 23XX.

Financements publics de dépenses de recherche

Le tableau suivant détaille ce poste pour les exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 :

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Subventions françaises et étrangères | 198 | 353 | 652 |
| Crédit d'impôt recherche | 946 | 1 922 | 4 950 |
| Total des financements publics de dépenses de recherche | 1 144 | 2 275 | 5 602 |

En 2005, les subventions françaises et étrangères concernaient essentiellement des financements européens de programmes de recherche et développement auxquels notre Société s'est associée. En 2006, nous avons bénéficié de deux aides de l'Agence Nationale de la Recherche (« ANR »), pour un montant total de 466 millions d'euros dont 121 millions d'euros ont été comptabilisés sur l'exercice, d'une subvention européenne (« Cancer Immunotherapy ») de 381 millions d'euros dont 54 millions d'euros ont été comptabilisés sur l'exercice 2006 et d'une subvention du Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, au titre de notre participation au pôle de compétitivité

«Lyon Biopôle», d'un montant de 1 126 milliers d'euros, dont 112 milliers d'euros ont été comptabilisés sur l'exercice 2006. Sur l'exercice 2007, 162 milliers d'euros, 224 milliers d'euros et 266 milliers d'euros ont été comptabilisés au titre respectivement des deux subventions de l'ANR, des subventions européennes (consortium « Mugen », « Cancer Immunotherapy » et « AlloStem ») et de la subvention du pôle de compétitivité « Lyon Biopôle ».

Il s'agit des subventions impactant notre compte de résultats, par opposition aux avances remboursables n'impactant que notre bilan et comptabilisées en dettes (voir note 2g en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour une explication des principes de comptabilisation des aides publiques et note 13 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS pour le détail de ces subventions).

Le crédit d'impôt recherche est remboursé par l'Etat au cours du quatrième exercice suivant celui au titre duquel il a été déterminé, en l'absence d'imputation sur un montant d'impôt sur les sociétés exigible. Le crédit d'impôt recherche déterminé au titre de 2006 a été remboursé en 2007, suite à un changement législatif en faveur des Jeunes Entreprises Innovantes. Le crédit d'impôt recherche de 2004, non couvert par ce changement législatif, devrait être remboursé en 2008 et le CIR 2005 devrait être remboursé en 2009. Ne bénéficiant plus du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1^{er} janvier 2007 car ayant dépassé la limite d'âge de huit ans, le crédit d'impôt recherche de 2007 devrait être remboursé en 2011. Il est à noter que le crédit d'impôt recherche au titre des exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007 n'a pas fait l'objet de vérification fiscale. Le calcul du crédit d'impôt recherche a subi des modifications en 2004 avec l'introduction d'une part en volume au cours et à compter de l'exercice clos au 31 décembre 2004. Avant cette modification, c'est-à-dire jusqu'au calcul du crédit d'impôt recherche au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2003, le crédit d'impôt recherche était calculé uniquement sur la base de 50% de l'accroissement des dépenses de recherche et développement éligibles de l'année N par rapport à la moyenne des dépenses de recherche et développement éligibles des années N-1 et N-2, revalorisées annuellement par application d'un coefficient fixé par décret. Pour les exercices clos au 31 décembre 2004 et 2005, le crédit d'impôt recherche est calculé sur la base de 45% de cet accroissement plus 5% du volume des dépenses éligibles au titre de l'année N. Pour les exercices clos au 31 décembre 2006 et 2007, le crédit d'impôt recherche est calculé sur la base de 40% de cet accroissement plus 10% du volume des dépenses éligibles au titre de l'année N. Le calcul du crédit d'impôt recherche sera à nouveau modifié à partir de l'exercice fiscal 2008 pour ne laisser qu'une base de calcul en volume représentant 30% des dépenses éligibles de l'année fiscale.

Le tableau ci-dessous reprend le montant des dépenses (nettes de subventions) éligibles au titre des exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007 :

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|---|------------------------------|-------|--------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Dépenses nettes éligibles au crédit d'impôt recherche | 5 964 | 8 261 | 15 729 |

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

9.1.1.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Produits opérationnels | 2 444 | 8 477 | 14 290 |
| Dépenses de recherche et développement | (7 224) | (12 648) | (19 313) |
| Frais généraux | (1 635) | (3 069) | (4 068) |
| Charges opérationnelles nettes | (8 859) | (15 716) | (23 381) |
| Résultat opérationnel | (6 415) | (7 239) | (9 091) |

Les dépenses de recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement (y compris personnel affecté aux accords de collaboration et de licence), les coûts de fabrication des produits, les coûts de sous-traitance (recherche, développement pré-clinique et développement clinique) et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques. Les dépenses de recherche et développement se sont élevées respectivement à 7,2 millions d'euros, 12,6 millions d'euros et 19,3 millions d'euros pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Cette évolution reflète l'accroissement des efforts de recherche et de développement, et notamment le démarrage de la plate-forme TLR fin 2005 ainsi que le démarrage et la montée en puissance des essais cliniques de Phase I/II et IIa avec IPH 1101 en 2006 et 2007. Ces dépenses ont représenté respectivement 82%, 80% et 83% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007. La diminution relative des dépenses de recherche et développement en pourcentage du total en 2006 par rapport à l'exercice clos au 31 décembre 2005 s'explique par une augmentation relative des frais généraux.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affecté à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. Les frais généraux se sont élevés respectivement à 1,6 million d'euros, 3,1 millions d'euros et 4,0 million d'euros, pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Ces dépenses ont représenté respectivement un total de 18%, 20% et 17% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Cette évolution s'explique principalement par l'évolution des coûts de personnel de support mais également par l'augmentation des charges de prestations externes, notamment en raison de la cotation de notre société sur le marché réglementé de NYSE-Euronext le 1^{er} novembre 2006.

9.1.1.3 Analyse par nature des charges opérationnelles

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Produits opérationnels | 2 444 | 8 477 | 14 290 |
| Achats consommés de matières, produits et fournitures | (944) | (2 201) | (2 766) |
| Coûts de propriété intellectuelle | (489) | (943) | (993) |
| Autres achats et charges externes | (4 106) | (6 907) | (12 007) |
| Charges de personnel autres que des paiements en actions | (2 795) | (4 053) | (5 573) |
| Paiements en actions | (214) | (1 187) | (1 260) |
| Amortissements et dépréciations | (293) | (236) | (587) |
| Autres produits et charges, nets | (19) | (189) | (195) |
| Charges opérationnelles nettes | (8 859) | (15 716) | (23 381) |
| Résultat opérationnel | (6 415) | (7 239) | (9 091) |

Achats consommés de matières, produits et fournitures

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont représenté respectivement des montants de 944 milliers d'euros, 2 201 milliers d'euros et 2 766 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

Les achats consommés de matières, produits et fournitures se répartissent en coûts de production des actifs et produits pharmaceutiques et achats de produits et consommables, avec la répartition suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2005, 2006 et 2007 :

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Coûts de fabrication des produits consommés | 190 | 609 | 1 241 |
| Autres achats consommés | 754 | 1 592 | 1 525 |
| Achats consommés de matières, produits et fournitures | 944 | 2 201 | 2 766 |

Coûts de fabrication des produits consommés

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

L'augmentation significative des coûts de fabrication des produits consommés entre 2005 et 2007 s'explique par le démarrage, au cours du second semestre 2006, du programme d'essais cliniques de Phase I/II et IIa avec notre produit IPH 1101, qui s'est intensifié en 2007 avec la préparation du démarrage de quatre nouvelles études. Par ailleurs, un incident dans le processus sous-traité de production d'un intermédiaire du produit IPH 1101 a entraîné une perte d'un lot de cet intermédiaire. Cette perte, évaluée à environ 200 milliers d'euros, est comptabilisé en coûts de fabrication des produits consommés sur l'exercice 2007.

Par ailleurs, la Société a démarré en 2007 la fabrication d'un premier lot GMP pour le candidat-médicament IPH 1201. Une partie de cette production a été consommée pour réaliser des études de toxicité, pour un impact de 214 milliers d'euros en coûts de fabrication des produits consommés sur l'exercice 2007.

Autres achats consommés

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

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Achats de consommables | 641 | 1 500 | 1 339 |
| Achats de produits pharmaceutiques | 113 | 92 | 186 |
| Autres achats consommés | 754 | 1 592 | 1 525 |

Les achats de consommables concernent essentiellement les réactifs de laboratoire. L'évolution de ces achats suit en principe l'évolution des effectifs affectés aux opérations de recherche et développement. Nos effectifs affectés aux opérations de recherche et développement sont passés respectivement de 36,5 à 46,0 puis à 58,5 personnes en moyenne au cours des exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. En 2007, l'augmentation des effectifs de R&D a concerné essentiellement du personnel d'encadrement scientifique et médical non directement lié aux travaux de recherche en laboratoires.

Entre 2005 et 2007, les achats de produits pharmaceutiques concernent principalement les achats d'IL-2, un produit utilisé notamment en clinique en combinaison avec IPH 1101. La diminution de la consommation d'IL-2 constatée en 2006 s'explique notamment par des économies importantes réalisées dans l'utilisation du produit, grâce à un changement de contenant (passage du flacon à la seringue individualisée) ayant entraîné une diminution importante des pertes de produits. L'augmentation de la consommation d'IL-2 constatée en 2007 est essentiellement liée au traitement de patients dans le cadre de l'étude clinique de Phase II dans le cancer du rein métastatique (étude IPH 1101-201).

Coûts de propriété intellectuelle

Ces coûts ont représenté respectivement des montants de 489 milliers d'euros, 943 milliers d'euros et 993 milliers d'euros, sur les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

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

Les coûts de dépôt et de défense de nos brevets ont représenté respectivement 252 milliers d'euros, 302 milliers d'euros et 185 milliers d'euros au cours des exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Nous avons déposé respectivement 52, 58 et 65 demandes de brevets (demandes initiales ou en extension, brevets détenus en propre ou en collaboration) au cours des exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

Les coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition d'éléments de propriété intellectuelle ont représenté respectivement 237 milliers d'euros, 641 milliers d'euros et 808 milliers d'euros, au cours des exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Nous nous sommes engagés dans respectivement 3, 9 et 3 nouveaux accords d'option, de licence ou d'acquisition au cours des exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

Autres achats et charges externes

Les achats et charges ont représenté respectivement des montants de 4,1 millions d'euros, 6,9 millions d'euros et 12,0 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007, avec les répartitions suivantes :

| En milliers d'euros | Exercice clos le 31 décembre | | |
|---|------------------------------|--------------|---------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Sous-traitance | 2 402 | 4 080 | 8 065 |
| Conseils et services scientifiques | 170 | 300 | 362 |
| Locations, maintenance et charges d'entretien | 485 | 782 | 924 |
| Frais de déplacements et de congrès | 451 | 678 | 886 |
| Honoraires non-scientifiques | 343 | 618 | 920 |
| Marketing, communication et relations publiques | 139 | 207 | 555 |
| Jetons de présence | - | - | 87 |
| Autres | 116 | 242 | 208 |
| Autres achats et charges externes | 4 106 | 6 907 | 12 007 |

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

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

| Exercice clos le 31 décembre | | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| En milliers d'euros | 2005 | 2006 | 2007 |
| Sous-traitance de recherche | 1 115 | 1 020 | 779 |
| Sous-traitance pré-clinique | 557 | 176 | 1 896 |
| Sous-traitance clinique | 722 | 2 883 | 5 389 |
| Autre sous-traitance | 8 | 1 | - |
| Sous-traitance | 2 402 | 4 080 | 8 065 |

En 2005, la sous-traitance de recherche était essentiellement liée aux produits IPH 1201 (démarrage du développement pharmaceutique pilote de IPH 12XX avant le passage de la borne M1 correspondant à l'entrée en développement pré-clinique réglementaire), IPH 2201 (travaux d'humanisation de IPH 22XX, avant la signature de l'accord stratégique 2006 avec Novo Nordisk A/S) et IPH 41XX (travaux d'humanisation).

La sous-traitance de recherche en 2006 est notamment composée des coûts de développement de IPH 1201 (poursuite des études de développement pharmaceutique pilote, recherche de méthode de dosage, étude couple « indication-produit », développement d'un modèle animal et étude d'effets de doses) ainsi que du coût des études de développement pharmaceutique pilote de IPH 31XX.

En 2007, la sous-traitance de recherche a concerné essentiellement IPH 31XX, dont le passage en développement pré-clinique réglementaire a été retardé suite à un changement de stratégie de développement.

La diminution de la sous-traitance pré-clinique entre 2005 et 2006 s'explique par l'achèvement des premières phases de développement pré-clinique de IPH 1101 sur la période. Seul un nouveau produit, IPH 1201, est entré en développement pré-clinique dans le deuxième semestre de 2006.

La forte augmentation de ces dépenses entre 2006 et 2007 s'explique notamment par les études de toxicité et de développement pharmaceutique de IPH 1201.

La croissance des dépenses de sous-traitance clinique entre 2005 et 2007 s'explique par la montée en puissance de nos activités cliniques, et notamment par le démarrage en 2006 du programme exploratoire d'essais de Phase I/II et IIa avec IPH 1101 (voir paragraphe 6.5.1.2.1 du présent document de référence). Les prestations cliniques sous-traitées concernent essentiellement des prestations de monitoring, de gestion de données, de statistiques ou de pharmacovigilance confiées à des sociétés de recherche clinique (*Contract Research Organisations*, ou « CRO »)

Le poste de conseils et services scientifiques consiste essentiellement en frais facturés par des conseils extérieurs nous apportant leur concours dans la recherche et le développement de nos produits. Il s'agit également des honoraires versés aux membres de notre Conseil scientifique. Leur augmentation est en ligne avec l'évolution générale de notre activité de recherche et développement.

Le poste de locations, maintenance et charges d'entretien comprend essentiellement les loyers et charges de notre immeuble de Marseille et, à partir de l'exercice clos au 31 décembre 2005, les loyers et charges de nos laboratoires de Dardilly (France, 69). A partir du 1^{er} avril 2006, ce poste comprend également les frais d'hébergement d'une équipe de chercheurs domiciliée au Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (« CIML »). Ce poste comprend également les coûts de location simple de notre matériel informatique. L'augmentation de ce poste entre 2005 et 2006 s'explique d'une part par la comptabilisation, en 2006, d'une année complète de loyers et charges de nos laboratoires de Dardilly (ouverts en septembre 2005), et d'autre part, par la comptabilisation des coûts d'hébergement au CIML à compter du 1^{er} avril 2006. L'augmentation des coûts entre 2006 et 2007 s'explique principalement par une année complète d'hébergement au CIML ainsi que par une augmentation sensible du coût des loyers et des charges locatives sur notre immeuble de Marseille.

Les frais de déplacements et de congrès concernent essentiellement les frais de déplacements du personnel ainsi que des frais de participation à des congrès, notamment des congrès de développement des affaires commerciales. La participation à ces congrès a pour objectifs principaux de donner une visibilité de la Société vis-à-vis des acteurs du marché et du monde médical, de permettre à la Société d'entretenir son expertise en matière scientifique et technique et d'appréhender les nouvelles tendances technologiques et médicales. Pour les activités de business development,

ces congrès permettent d'organiser des réunions avec tous les acteurs du marché des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique, d'identifier les besoins en termes de produits et de ce fait, permettent de positionner l'entreprise et d'analyser les évolutions du marché.

L'augmentation de ce poste entre 2005 et 2007 s'explique par la croissance des effectifs, les déplacements liés à la signature et à l'exécution de l'accord stratégique signé en mars 2006 avec Novo Nordisk A/S, la mise en place de l'étude de phase II de IPH 1101 dans le carcinome métastatique (étude IPH 1101-201) en Russie et en Ukraine ainsi que par les déplacements occasionnés par l'introduction en bourse de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext à Paris.

Les honoraires non-scientifiques concernent essentiellement les honoraires de commissariat aux comptes et d'audit (voir paragraphe 17 du présent document de référence), les honoraires versés à notre expert-comptable dans sa mission d'assistance comptable, fiscale et sociale, les frais d'avocats pour des missions d'assistance aux négociations d'accords de collaboration et de licence ou pour des missions de secrétariat général, les honoraires de conseil en stratégie ou en développement des affaires commerciales ainsi que les honoraires sur recrutements. L'augmentation de ce poste entre 2005 et 2006 s'explique essentiellement par les frais supportés par la société en relation avec la signature, en mars 2006, de l'accord stratégique avec Novo Nordisk A/S. L'augmentation de ce poste en 2007 est essentiellement liée à notre cotation sur le marché réglementé de NYSE-Euronext le 1^{er} novembre 2006, qui a entraîné une croissance sensible de nos dépenses de secrétariat général.

Les coûts de marketing, communication et relations publiques comprennent essentiellement les honoraires facturés par nos conseils en communication et en relations publiques ainsi que les coûts de développement et production de supports de communication, comme notre site internet ou nos plaquettes commerciales. La croissance régulière de ces trois postes durant la période de revue s'explique essentiellement par le développement des activités de la Société mais également par sa cotation sur le marché réglementé de NYSE-Euronext le 1^{er} novembre 2006.

Charges de personnel

Les charges de personnel autres que les paiements en actions se sont élevées respectivement à 2,8 millions d'euros, 4,1 millions d'euros et 5,6 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

Ce poste comprend les salaires ainsi que les charges sociales supportées par la Société. Notre effectif moyen était de 47,5, 60,5 et 76,0 pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

La répartition entre le personnel affecté aux opérations de recherche et développement et le personnel affecté aux opérations de support (frais généraux) était la suivante pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007 :

| | Exercices clos le 31 décembre | | |
|---|-------------------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| <u>Effectif⁽¹⁾ de début d'année (A)</u> | | | |
| Recherche et développement | 32,0 | 41,0 | 51,0 |
| Frais généraux | 9,0 | 13,0 | 16,0 |
| Total | 41,0 | 54,0 | 67,0 |
| <u>Effectif⁽¹⁾ de fin d'année (B)</u> | | | |
| Recherche et développement | 41,0 | 51,0 | 66,0 |
| Frais généraux | 13,0 | 16,0 | 19,0 |
| Total | 54,0 | 67,0 | 85,0 |
| <u>Effectif⁽¹⁾ moyen sur l'année ((A + B) / 2)</u> | | | |
| Recherche et développement | 36,5 | 46,0 | 58,5 |
| Frais généraux | 11,0 | 14,5 | 17,5 |
| Total | 47,5 | 60,5 | 76,0 |

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

Le rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif moyen (nombre moyen d'employés sur l'année) faisait ressortir un ratio annuel moyen respectivement de 58 milliers d'euros par employé, 67 milliers d'euros par employé et 73 milliers d'euros par employé pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

La Société a obtenu en 2004 le statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »). Ce statut lui permettait, jusqu'au 31 décembre 2006, de bénéficier d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de recherche. L'économie de charges de personnel liée à ce statut est estimée à environ 510 milliers d'euros, 681 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2005 et 2006, sous forme d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de recherche et développement de la Société. Conformément aux textes législatifs en vigueur, ce statut a pris fin à la clôture de l'exercice précédant le 8ème anniversaire de la Société, soit au 31 décembre 2006.

Entre 2005 et 2006, la croissance des charges de personnel et du ratio charges de personnel sur effectif moyen s'explique essentiellement par des revalorisations salariales ainsi que par la croissance des effectifs. Entre 2006 et 2007, la croissance des charges de personnel et du ratio charges de personnel sur effectif moyen s'explique notamment par la fin du statut JEI.

Paiements en actions

Les paiements en action se sont élevés respectivement à 0,2 million d'euros, 1,2 million d'euros et 1,3 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Il s'agit des coûts liés à la rémunération potentielle des dirigeants et des salariés par les instruments de participation au capital de la Société, comptabilisé en charge en application de la norme comptable IFRS 2.

L'augmentation des paiements en actions entre 2005 et 2007 s'explique essentiellement, d'une part, par l'attribution d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice 2005 et, d'autre part, par la distribution d'actions gratuites au cours de l'exercice 2006 (voir paragraphes 17.2 et 21.1.4 du présent document de référence).

Amortissements et dépréciations

Ces charges ont représenté respectivement des montants de 293 milliers d'euros, 236 milliers d'euros et 587 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Il s'agit essentiellement des charges d'amortissement du matériel de laboratoire. En 2007, l'augmentation des amortissements s'explique par des investissements en matériel de laboratoire (réalisés entre fin 2006 et 2007 pour environ 1,3 million d'euros), et par une provision pour dépréciation des agencements des locaux actuellement occupés compte-tenu du déménagement programmé pour fin 2008 des activités de la Société.

Autres produits et charges

Ce poste a représenté respectivement une charge nette de 19 milliers d'euros, 189 milliers d'euros et 195 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. Les autres produits et charges comprennent les taxes ainsi que les produits et charges exceptionnels. En 2007, l'augmentation du poste est liée essentiellement aux taxes sur salaires, elle-même liées à l'augmentation de la masse salariale.

9.1.2 Formation du résultat net

9.1.2.1 Produits financiers nets

Ces produits nets ont représenté respectivement des montants de 286 milliers d'euros, 1 198 milliers d'euros et 173 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

Ce poste comprend les gains et pertes de change réalisées ou potentielles sur le compte bancaire en dollars U.S. ainsi que les produits financiers réalisés sur les placements effectués par la Société.

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

Nous estimons que le rendement de notre trésorerie et des instruments financiers courants a été supérieur ou égal à l'EONIA moyen qui a été respectivement de 2,09%, 2,84% pour les exercices clos les 31 décembre 2005 et 2006. En 2007, l'EONIA moyen a été de 3,86%. Même si le principal de notre trésorerie et de nos instruments financiers courants n'a pas été impacté négativement par la crise dite des « subprimes » ayant touché le marché monétaire au cours de l'été 2007, le rendement de notre portefeuille a été affecté, et ce malgré les valeurs garanties sur certains de nos actifs (voir Note 4 des Comptes selon les Normes IFRS qui figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence).

La forte augmentation des produits financiers nets entre 2005 et 2006 s'explique par l'augmentation des rendements et par l'augmentation de l'encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants, passé de 21,8 millions d'euros en 2005 à 39,0 millions en 2006. En 2007, l'encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants était de 55,3 millions d'euros². La société n'ayant pas procédé à des cessions importantes d'instruments financiers courants dans l'année, ceux-ci comportaient au 31 décembre 2007 une plus-value latente significative différées dans les capitaux propres en « autres éléments du résultat global » jusqu'à la cession de l'actif sous-jacent (voir Note 4 des Comptes selon les Normes IFRS qui figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence). Ajouté à la baisse du rendement sur la trésorerie et des instruments financiers courants, ceci explique la forte diminution des produits financiers comptabilisés en 2007.

Nous estimons qu'une variation de 50 points de base de rendement de notre encours moyen de trésorerie et des instruments financiers courants en 2007 aurait eu un impact d'environ 0,3 millions d'euros, en base annuelle, sur nos produits financiers.

9.1.2.2 Impôts sur les sociétés

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

9.1.3 Formation du résultat net par action

La perte nette par action autorisée et émise s'est élevée respectivement à 0,41, 0,34 et 0,36 euro pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

9.2 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE

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

² Pour les besoins de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique entre le solde cumulé de ces postes à l'ouverture et à la clôture de l'exercice.

CHAPITRE 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux de la Société, liquidités et sources de financement

Voir également note 12 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

Au 31 décembre 2007, le montant de la trésorerie et des instruments financiers courants détenus par la Société s'élevait à 50,8 millions d'euros, contre 59,8 millions d'euros au 31 décembre 2006 et 18,3 millions d'euros au 31 décembre 2005. Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement détenues en trésorerie et instruments financiers courants par la Société comprennent essentiellement des instruments de placement mutuels (SICAV ou FCP) monétaires ainsi que des produits monétaires structurés à échéance fixe. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer nos activités, et notamment nos frais de recherche et développement.

Au 31 décembre 2007, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient essentiellement placées dans des produits ayant une maturité inférieure à 12 mois, sauf pour le « TRESO CLUB » pour lesquels la maturité était de 16 mois. La Société pourra effectuer des placements avec une maturité plus longue pour en améliorer le rendement.

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

10.1.1 Financement par le capital

Hors exercice de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises et de stock-options, la Société a reçu un total de 83,2 millions d'euros (avant déductions des frais liés aux augmentations de capital) à travers des augmentations de capital entre 1999 et 2007. Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital, en valeur, entre la création de la Société et le 31 décembre 2007 :

| <u>Date</u> | <u>Montant levé</u> |
|-----------------|------------------------------|
| Avril 2000 : | 4,5 millions d'euros |
| Juillet 2002 : | 20,0 millions d'euros |
| Mars 2004 : | 5,0 millions d'euros |
| Juillet 2004 : | 10,0 millions d'euros |
| Mars 2006 : | 10,0 millions d'euros |
| Novembre 2006 : | 33,7 millions d'euros |
| Total | 83,2 millions d'euros |

10.1.2 Financement par l'emprunt

Depuis sa création, la Société a reçu des financements de l'Oséo-Anvar sous forme d'avances remboursables non porteuses d'intérêt. Au 31 décembre 2007, le montant restant dû au titre de ces avances remboursables était de 2,7 millions d'euros.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes au 31 décembre 2007 :

| <u>Année de remboursement</u> | <u>Montant du remboursement</u> |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 2008 | 0,6 million d'euros |
| 2009 | 0,9 million d'euros |
| 2010 | 1,1 million d'euros |
| 2011 | 0,1 million d'euros |

La Société a par ailleurs eu recours à la location-financement et à l'emprunt bancaire pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire et l'installation de nouveaux laboratoires. Nos obligations futures au titre de ce type de financement étaient de 0,9 million d'euros au 31 décembre 2007 (compte non tenu des charges futures d'intérêt).

Par ailleurs, la Société a recours à la location simple pour son équipement informatique. Le tableau ci-dessous présente les échéances restant dues aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 en vertu de ce type de contrat :

| <u>En milliers d'euros</u> | <u>Exercice clos le 31 décembre</u> | | |
|---|-------------------------------------|-------------|-------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| ECS | 88 | 38 | 34 |
| DELL Financement | 25 | 76 | 43 |
| Echéances restant dues sur contrats de location simple | 113 | 114 | 77 |

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

10.1.3 Engagements hors bilan

Nos engagements hors bilan sont décrits dans la note 22 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au 31 décembre 2007.

Par ailleurs, en vertu de l'accord signé avec Novo Nordisk A/S le 28 mars 2006 (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence), la Société s'est engagée à respecter certaines obligations et a donné à Novo Nordisk A/S certaines garanties en ce sens. Les garanties données sont des garanties classiques d'accord de collaboration et de licence dans le domaine biopharmaceutique, portant notamment sur l'exclusivité, sur la confidentialité, sur les diligences des parties et sur les droits de propriété intellectuelle détenus par la Société. Tout manquement grave et caractérisé à ces obligations pourrait avoir comme conséquence une rupture unilatérale de l'accord par Novo Nordisk A/S.

La Société est liée à des tiers par des accords d'option ou de licence portant sur des droits de propriété intellectuelle qui pourraient intéresser Novo Nordisk A/S dans le cadre de cet accord. La Société s'est engagée à verser à Novo Nordisk A/S un maximum de 400 milliers d'euros si elle ne parvenait pas à obtenir pour Novo Nordisk A/S, dans le cadre d'une sous-licence, des droits de propriété intellectuelle suffisants auprès de ces tiers.

10.2 FLUX DE TRÉSORERIE

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La trésorerie nette absorbée par les opérations pour l'exercice clos le 31 décembre 2005 s'est élevée à 7,2 millions d'euros. La trésorerie nette dégagée par les opérations pour l'exercice clos le 31 décembre 2006 s'est élevée à 0,4 million d'euros. La trésorerie nette absorbée par les opérations pour l'exercice clos le 31 décembre 2007 s'est élevée à 9,3 millions d'euros. Le caractère fluctuant des flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles s'explique essentiellement par les variations contrastées sur nos revenus alors que nos dépenses opérationnelles ont connu une croissance plus linéaire (voir paragraphe 9.1.1 du présent document de référence).

L'exercice 2005 a fait ressortir une augmentation du besoin en fonds de roulement (1,6 million d'euros), essentiellement du fait de l'augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche. En 2006, l'augmentation de la

créance de crédit d'impôt recherche a été compensée par un produit constaté d'avance sur le paiement reçu à la signature en vertu l'accord de collaboration et de licence signé avec Novo Nordisk A/S en 2006 (ce paiement a été étalée sur la durée initiale de la collaboration, soit trois ans). Nous avons donc constaté une diminution nette du besoin en fonds de roulement de 4,9 millions d'euros. En 2007, l'augmentation de 2,3 millions d'euros de notre besoin en fonds de roulement est essentiellement lié à l'augmentation du crédit d'impôt recherche et à l'augmentation des dettes fournisseurs.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Nos opérations sont en règle générale peu consommatrices d'investissement en actifs corporels, dans la mesure où nous sous-traitons la majeure partie des aspects de production et de validation à des tiers. Nos investissements en actifs corporels, essentiellement du matériel de laboratoire, se sont élevés respectivement à 0,1 million d'euros, 0,8 million d'euros et 1,0 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007. En 2006 et 2007, la société a procédé à un renouvellement de certains de ses matériels de laboratoire ainsi qu'à des investissements en nouveaux matériels plus importants que les années précédentes. En 2006, la société a acquis auprès de Schering-Plough le matériel de son laboratoire de Dardilly pour 89 milliers d'euros et a équipé le laboratoire loué au CIML pour 98 milliers d'euros. La Société a par ailleurs des équipements importants tels qu'un « biacore T100 », d'une valeur de 306 milliers d'euro, ainsi qu'un cytomètre de flux d'une valeur de 70 milliers d'euro, ces deux derniers équipements ayant été mis en service en janvier 2007. En 2007, nous avons notamment acquis un spectromètre de masse (pour 300 milliers d'euros), trois cytomètres de flux (pour 250 milliers d'euros) et un microscope confocal (pour 85 milliers d'euros) ; ces investissements ont été financés par crédit-bail.

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

La Société s'est par ailleurs engagée à acquérir (auprès de la Ville de Marseille) et à rénover un bâtiment dans lequel elle devrait transférer son siège social en 2008. Le montant de l'acquisition, hors frais, est de 1,5 million d'euros. Le montant des travaux de rénovation est estimé à environ 4,8 millions d'euros.

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

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Nous avons réalisé diverses augmentations de capital en 2006 et 2007 pour un montant total net de 41,8 millions d'euros (après déductions des frais liés aux dites augmentations de capital). L'augmentation nette de la dette au cours des exercices clos les 31 décembre 2005, 2006 et 2007 (respectivement 0,3 million d'euros, et 0,9 million d'euros et 1,0 millions d'euros, net des remboursements effectués sur la période) est essentiellement due aux versements partiels, par Oséo-Anvar, d'avances remboursables, opérations partiellement compensées par des remboursements.

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

Voir note 9 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS au paragraphe 20.3 du présent document de référence.

10.4 RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR

Le développement de nos produits et leur avancement vers la commercialisation devrait entraîner une croissance soutenue de nos dépenses au cours des prochains exercices. Le total de notre trésorerie et des instruments financiers courants, qui a augmenté à la suite de la signature de l'accord avec Novo Nordisk A/S en mars 2006 et suite à notre introduction en bourse en novembre 2006, pourrait ne pas suffire pour financer nos développements jusqu'à la mise sur le marché de nos premiers produits, que nous prévoyons à l'horizon 2012.

10.5.1 Dépenses et investissements

Nos dépenses de recherche et développement devraient continuer à croître au cours des prochains exercices. A court terme, cette croissance devrait notamment résulter par l'augmentation du nombre de patients traités dans nos essais cliniques sur le produit IPH 1101, et la croissance des coûts de développement pré-clinique et pharmaceutique, notamment de IPH 31XX. Nous anticipons également une croissance des frais généraux, liée notamment aux recrutements de personnel de support supplémentaire.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il réside une incertitude sur les coûts de développement de nos produits de la plate-forme NK, essentiellement IPH 2101 (NN1975), IPH 22XX (NN 8765) et IPH 23XX, qui devaient être pris intégralement en charge par Novo Nordisk A/S dans le cadre de nos relations contractuelles. Compte-tenu de la récente décision de Novo Nordisk A/S de sortir du champ de l'oncologie, nos relations contractuelles vont être rediscutées. A la date d'enregistrement du présent document de référence, ces discussions n'ont pas encore abouti et il ne nous est pas possible d'anticiper quels seront ses termes et conditions. En dehors des frais de personnel que nous supportons sur cette plate-forme, nous pourrions à l'avenir être amenés à supporter des coûts de développement en oncologie pour des produits issus de ce partenariat.

La Société va acquérir (auprès de la Ville de Marseille) et rénover un bâtiment dans lequel elle devrait transférer son siège social en 2008. Le montant de l'acquisition, hors frais, est de 1,5 million d'euros. Le montant des travaux de rénovation et de transformation est estimé à environ 4,8 millions d'euros. La Société devrait signer avec Sogebail, filiale de la Société Générale, un contrat de crédit bail portant sur 6,5 millions d'euros. Le contrat de crédit bail serait d'une durée de 12 ans. La Société disposerait d'une option d'achat de l'ensemble des bâtiments et terrains pour la somme de 1 euro à l'échéance du contrat.

Entre 2008 et 2012, nous anticipons d'avoir à rembourser un total de 2,7 millions d'euros d'avances remboursables de Oséo-Anvar et 0,9 millions d'euros (hors charges d'intérêt) au titre des contrats de location-financement en cours au 31 décembre 2007.

10.5.2 Ressources financières

En plus de la trésorerie et des instruments financiers courants au 31 décembre 2007, soit 50,8 millions d'euros, nous attendons, pour la période 2008-2009, des revenus supplémentaires dans le cadre de l'accord avec Novo Nordisk A/S, sous forme de financement de recherche et développement et de paiements d'étapes pré-cliniques si elles sont atteintes. Ces revenus devraient avoir un impact positif en trésorerie de l'ordre de 5 à 6 millions d'euros sur la période. Au 31 décembre 2007, nous avons également une créance de 6,8 millions d'euros sur l'Etat au titre des crédits d'impôt recherche calculés pour les années 2004, 2005 et 2007. Cette créance devrait être remboursée entre 2008 et 2011.

Nous pensons continuer à bénéficier de subventions, notamment françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour financer notre exploitation.

CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Voir paragraphe 6.3.3 du présent document de référence.

11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

11.2.1 Brevets

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

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

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

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

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits $\gamma\delta$ couvre le produit IPH 1101 et les familles de produits IPH 1201 ainsi que leur méthode de préparation et d'utilisation, notamment en combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques ou en tant qu'adjuvant vaccinal. Il comprend également une méthode d'expansion ex vivo de cellules T $\gamma\delta$.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits NK, venant de la société ou de notre partenaire Novo Nordisk A/S, couvre notamment les candidat-médicaments IPH 2101 (NN1975), IPH 22XX (NN8765) et IPH 23XX, ainsi que leur méthode de préparation et d'utilisation, notamment en combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits TLR comprend des familles de brevets ayant fait l'objet d'un accord de licence avec l'Institut Gustave Roussy et Schering-Plough, et notamment la famille de brevets liée au récepteur TLR3 et à la méthode de traitement, avec certains composés, de cancers exprimant le récepteur TLR3 ainsi qu'une famille de brevet TLR7.

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

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

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

Au 31 décembre 2007, nous disposons de droits sur 54 familles de brevets, représentant 26 brevets accordés et 264 demandes, en France et à l'étranger. Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

| Pays/Zone géographique | Brevets accordés | Demandes de brevets en cours |
|--|-------------------------|-------------------------------------|
| Brevets nationaux | | |
| France | 4 | 1 |
| Etats-Unis | 11 | 53 |
| Australie | 2 | 24 |
| Japon | 0 | 33 |
| Canada | 0 | 32 |
| Israël | 0 | 6 |
| Mexique | 0 | 9 |
| Chine | 1 | 12 |
| Inde | 2 | 11 |
| Corée du Sud | 0 | 8 |
| Brésil | 0 | 10 |
| Norvège | 0 | 7 |
| Russie | 0 | 7 |
| Afrique du Sud | 2 | 3 |
| Brevets Européens | 3 | 37 |
| Autres brevets nationaux | 1 | 5 |
| Traité de coopération en matière de brevet (PCT) | — | 6 |
| Total | 26 | 264 |

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

11.2.2 Marques

Au 31 décembre 2007, nous détenons 7 marques, enregistrées ou en demande d'enregistrement. Parmi elles, six sont déposées en France, trois en Europe (marques communautaires), et deux aux Etats-Unis.

Nous avons enregistré les marques suivantes :

- « Innate Pharma » en France, aux Etats-Unis et en Europe (marque communautaire) ;
- « Innate » en Europe (marque communautaire) ;
- « Phosphostim » en France, aux Etats-Unis et en Europe (marque communautaire) ; et

- « Kirostim », « Kiromab », « Innacell » et « The Innate Immunity Company » en France.

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

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

Nous avons signé un accord avec la société Innosweet GmbH, propriétaire de la marque « Innvite » au sujet de notre marque communautaire « Innate » afin de restreindre l'utilisation des marques par les deux sociétés à leurs activités respectives. Innosweet produit et commercialise des édulcorants.

CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

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

- Poursuivre et intensifier, seuls ou en partenariat, le développement clinique de IPH 1101 jusqu'à l'obtention de l'AMM et sa commercialisation. En 2008, nous estimons être en mesure de conduire les différents essais cliniques de Phase I/II ou II initiés avec IPH 1101. Les résultats de la première étude de Phase IIa initiée avec IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique, dont le recrutement s'est achevé fin 2007, seront publiés au cours du second trimestre 2008. Nous devrions par ailleurs obtenir des premiers résultats pour l'essai de Phase IIa avec IPH 1101 dans l'hépatite virale de type C vers la fin 2008, ainsi que des premiers résultats de tolérance pour la Phase I/II testant IPH 1101 en combinaison avec le rituximab dans le lymphome folliculaire.
- A la suite de la décision de Novo Nordisk A/S de se séparer de ses actifs dans le domaine de l'oncologie annoncée le 31 janvier 2008, parvenir rapidement avec Novo Nordisk A/S à un accord sur les droits en oncologie du candidat-médicament IPH 2101 (NN1975), actuellement en Phase I d'essais cliniques dans deux indications de cancers hématologiques, avec comme objectif de poursuivre seul ou en partenariat la conduite du plan de développement clinique de ce candidat-médicament. Dans ce même cadre, nous souhaitons clarifier la situation des droits sur les autres projets en cours de développement avec notre partenaire, et notamment de IPH 2201 (NN8765), qui a passé la borne M1 en 2007 et qui pourrait entrer en clinique en 2009, et IPH 23XX, qui devrait passer la borne M1 en 2008. IPH 23XX étant destiné principalement à l'inflammation, son développement devrait se poursuivre dans le cadre de la collaboration actuelle, tout comme les autres produits pour leurs applications hors oncologie, le cas échéant.
- Faire avancer vers le stade de développement clinique les produits IPH 1201 et IPH 31XX. Nous pensons être en mesure de passer M1 avec IPH 31XX à la mi-2008. Si tel est le cas, nous pensons pouvoir initier un premier essai clinique en oncologie en 2009. En cas de résultats positifs de l'essai de Phase IIa avec IPH 1101 dans l'hépatite virale de type C, nous pensons pouvoir initier les essais cliniques avec IPH 1201 dans une pathologie infectieuse en 2008 ou 2009.

A court terme, nos revenus devraient provenir essentiellement des paiements en vertu d'accords de collaboration et de licence, et notamment de l'accord avec Novo Nordisk A/S. Jusqu'en mars 2009 au moins, nous recevrons du financement de recherche et développement. Au-delà, le financement de recherche et développement dépendra d'une éventuelle prolongation de la phase de collaboration prévue à l'accord, à l'initiative de Novo Nordisk A/S. Nous sommes éligibles à des paiements d'étapes, dont le principe n'est pas remis en question par la décision de Novo Nordisk A/S, même si nous nous attendons à des retombées moins élevées qu'initialement prévu compte-tenu de l'arrêt du développement conjoint en oncologie des deux produits les plus avancés. Nous attendons, pour la période 2008-2009, des revenus supplémentaires au titre de l'accord avec Novo Nordisk A/S, sous forme de financement de recherche et développement et de paiements d'étapes pré-cliniques si elles sont atteintes. Ces revenus devraient avoir un impact en trésorerie de l'ordre de 5 à 6 millions d'euros sur la période.

A court terme, nous pensons également continuer à bénéficier de subventions, essentiellement françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour soutenir notre exploitation. Nos dépenses devraient être constituées par des coûts de recherche et développement, des frais généraux ainsi que des paiements d'étape versés aux tiers avec lesquels nous sommes liés par des contrats de recherche collaborative, d'option ou de licence (voir paragraphe 6.5.8 du présent document de référence).

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

Nos besoins de financement à court terme dépendront principalement :

- de l'issue des discussions en cours avec Novo Nordisk A/S pour la réorganisation de l'accord de collaboration et de licence nous liant depuis 2006 et, notamment, de (i) l'avenir des droits en oncologie du candidat-médicament IPH 2101 (NN1975) et (ii) notre capacité à maintenir cet accord recentré autour des autres domaines thérapeutiques, et notamment de l'inflammation ;

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

La décision de Novo Nordisk A/S de se séparer de ses actifs dans le domaine de l'oncologie, annoncée le 31 janvier 2008, remet en question le financement en oncologie des produits issus de la collaboration, et notamment du candidat-médicament IPH 2101 (NN1975), aujourd'hui en Phase I d'essais cliniques. Les discussions en cours sur le sujet des droits sur ces produits pourraient nous amener à devoir trouver une solution de financement du développement de ces produits, ce qui n'était pas prévu initialement dans notre plan de financement à trois ans.

Néanmoins, en l'absence de toute acquisition de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés, et avant de connaître l'issue des discussions en cours avec Novo Nordisk A/S pour la réorganisation de l'accord de collaboration et de licence nous liant depuis 2006, nous estimons que notre situation patrimoniale actuelle, compte tenu de notre trésorerie et des instruments financiers courants disponibles au 31 décembre 2007, sera suffisante pour financer les développements cliniques et pré-cliniques au moins jusqu'à fin 2009.

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

CHAPITRE 13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

Néant.

CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

La Société a été créée le 15 septembre 1999 sous forme de société par actions simplifiée disposant d'un Comité de direction (organe de direction).

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

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

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

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

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

14.1.1 Directoire

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Directoire comprend trois membres.

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

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

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques.

Les membres du Directoire sont nommés par le Conseil de surveillance qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine le mode et le montant de leur rémunération lors de leur nomination.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps du mandat restant à courir de son prédécesseur.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les membres du Directoire de la Société sont les suivants :

| Nom, prénom, âge⁽¹⁾ | Durée du mandat | Fonction | Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années |
|---|--|--|--|
| Hervé Brailly ⁽²⁾ 46 ans | 1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010 | Président du Directoire – Directeur Général | Membre du conseil d'administration de Inserm Transfert et France Biotech, Président de BioMéditerranée |
| François Romagné ⁽³⁾ 44 ans | 1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010 | Membre du Directoire – Directeur Général Adjoint et Directeur scientifique | Membre du comité exécutif de l'Agence Nationale de la Recherche (2006) |
| Stéphane Boissel 40 ans | 1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Echéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010 | Membre du Directoire - Directeur Général Adjoint et Directeur financier | Membre du conseil de surveillance de Erytech Pharma, Président de BP Food SAS |

- (1) Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les membres du Directoire de la Société sont domiciliés au siège social de la Société.
- (2) Membre du Comité de direction de la société par actions simplifiée jusqu'à la transformation de la Société en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005.
- (3) Monsieur François Romagné a été membre du Comité de Direction depuis la constitution de la Société (nomination par les statuts) et jusqu'au 28 avril 2000, date de sa démission.

Président du Directoire

Hervé Brailly, 46 ans, PhD, Président du Directoire, est le cofondateur de la Société dont il était président du Comité de direction depuis la création de la Société en 1999 jusqu'à la transformation en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005. Auparavant, il a été chercheur pour Immunotech SA, une start-up de biotechnologie acquise en 1995 par Beckman-Coulter (1986-1994), puis en charge du marketing, du business development et de la R&D de cette même société (1994-1998), et à partir de 1998 directeur d'une business unit de celle-ci constituée de 65 collaborateurs (R&D, marketing, fabrication) et réalisant un chiffre d'affaires de 30 millions de dollars U.S. Pour cette même société, il a été à l'origine, puis responsable d'une activité commerciale en Chine de 1994 à 1998. Hervé Brailly est également président du BioCluster BioMéditerranée regroupant les entreprises des sciences et technologies du vivant de la région PACA, membre du CA d'INSERM transfert et de France Biotech. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

Autres membres du Directoire

François Romagné, 44 ans, Ingénieur de l'Institut National Agronomique Paris Grignon, Docteur (PhD) en Immunologie, co-fondateur d'Innate Pharma, est son Directeur Scientifique depuis 1999. François Romagné a consacré toute sa carrière à la recherche translationnelle en immunologie, dans les domaines de l'immunologie des cellules T et de l'immunité innée (34 publications, 10 dépôts de brevet). François Romagné a passé les 14 premières années de sa carrière dans la société de biotechnologie Immunotech, où il a occupé différentes positions de recherche et développement, au fil des changements de contrôle d'Immunotech (Coulter, puis Beckman Coulter). Au cours de sa dernière fonction à Immunotech/Beckman Coulter en tant que manager R&D d'une « business unit », il était également coordinateur d'un vaste réseau Européen pour développer une nouvelle technologie de suivi des cellules T spécifiques de l'Antigène (Technologie Tétramère). Son activité scientifique à Immunotech lui a fourni l'opportunité d'établir des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma conduisant finalement à la création d'Innate.

Stéphane Boissel, 40 ans, MBA, a rejoint la Société en septembre 2002, comme Directeur Financier et du Développement. Il est en charge des Finances, du Développement et des Relations Investisseurs. Avant de rejoindre la Société, Stéphane Boissel a exercé plusieurs fonctions au sein du groupe Lazard (1995-2002), en France et à l'étranger (Singapour et Hong Kong), dans le secteur du capital risque et du conseil en fusions et acquisitions. Avant Lazard, il a été auditeur chez PWC (1990-1994), notamment dans le support aux fusions et acquisitions (1992-1994).

Stéphane Boissel est titulaire de diplômes universitaires dans le domaine financier obtenus dans différentes universités françaises (MSG et DEA, Lyon et Paris-Dauphine), de diplômes professionnels (DESCF et SFAF) ainsi que d'un MBA obtenu à l'Université de Chicago GSB. Depuis 2004, il fait partie de l'équipe d'animation du groupe « CFO » au sein de l'association France Biotech.

14.1.2 Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au minimum et de dix-huit membres au plus. A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Conseil de surveillance de la Société comprend sept membres dont trois sont qualifiés d'indépendants (voir article 2 du règlement intérieur du Conseil de surveillance figurant en annexe 3 du présent document de référence).

Le mandat des membres est d'une durée de deux ans. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 70 ans.

Le Conseil de surveillance nomme parmi ses membres un Président et un Vice-Président qui exercent leurs fonctions pendant toute la durée de leur mandat de membre du Conseil de surveillance. Ils sont chargés de convoquer le Conseil de surveillance et d'en diriger les débats. Le Président doit être une personne physique.

Chaque membre doit détenir à titre personnel une action Innate Pharma au minimum pendant toute la durée de ses fonctions.

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les suivants :

| Nom, prénom, âge | Durée du mandat | Fonction | Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années |
|---|--|-----------------------------------|---|
| Gilles Brisson ⁽¹⁾ 56 ans | 1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Président | Vice-Président du conseil de surveillance de Mutabilis S.A. Membre du conseil de surveillance de Exonhit S.A. (2002 -2007) et de Cytomics S.A. |
| Jean Deleage 67 ans | 1ère nomination : AG du 25/06/2002 ⁽²⁾ renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance | Administrateur de IDM Pharma Inc., Kosan Biosciences Inc., Rigel Pharmaceuticals Inc., 7TMA/S, Life Cycle Pharma A/S, Nereus Pharmaceuticals, U3 Pharma AG, Plexxikon et TorreyPines Therapeutics |
| Novo Nordisk A/S, représentée par Terje Kalland 56 ans | 1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance | Chairman de PamGene B.V. Dako A/S, Member, BoD (2005-2007) Accuro Immunology A/B, Member, BoD (2003-) |

| Nom, prénom, âge | Durée du mandat | Fonction | Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années |
|--|--|---|---|
| Frank Mörich ⁽¹⁾ 54 ans | 1ère nomination : AG du 19/03/2004 ⁽²⁾ renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance et Vice-Président | Chief Executif Officer et administrateur de Innogenetics Chief Executif Officer de NOXXON Pharma AG Membre du Comité de direction de Neuro 3D SA Membre du Comité de direction de AM-Pharma Président du conseil de direction et du comité exécutif de Bayer Healthcare AG |
| Sofinnova Partners représentée par Denis Lucquin 51 ans | 1ère nomination : AG du 28/04/2000 ⁽²⁾ renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance | Administrateur et Président de Sofinnova Partners SAS Administrateur de DBV Technologies SA et de Novoxel SA Membre du conseil de surveillance de ExonHit Therapeutics et d'Inserm Transfert Initiative Représentant permanent de Sofinnova Partners auprès de Neuro 3D SA, Ablynx N.V., CareX SA, Fovea Pharmaceuticals, IDM Pharma Inc., Novoxel SA et de Cerenis Therapeutics SA Membre du Conseil d'administration de Sequoia Pharmaceuticals, Inc. , Noxxon Pharma AG. |
| Philippe Pouletty ⁽¹⁾ 49 ans | 1ère nomination : AG du 22/12/2001 ⁽²⁾ renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance | Administrateur de BMD, Conjuchem, Cytomics, Deinove, ITS, Neovacs, Pharnext, Theraclion, Vexim, Wittycell Administrateur et directeur général de Truffle Capital |
| Frank Bulens 44 ans | 1ère nomination : AG du 28/04/2000 ⁽²⁾ renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 Echéance du mandat : AGO en 2009 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008 | Membre du Conseil de surveillance | Gérant de Nakostech Executive investment manager de GIMV NV Administrateur de Diatos SA, Ablynx et Ceres |

(1) Membre indépendant du Conseil de surveillance.

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

Gilles Brisson, 56 ans, HEC, a exercé des fonctions de direction chez Rhône Poulenc puis Aventis, en tant que Président du Directoire, Président du Conseil de surveillance d'Aventis Pharma SA, puis responsable Europe d'Aventis Pharma. Il avait auparavant mené une carrière internationale chez Rhône-Poulenc Rorer puis Aventis, aux Etats-Unis, en France et au Japon, avec des responsabilités globales notamment en tant que *Senior Vice President Corporate Development* de Rhône-Poulenc Rorer et *Senior Vice President of worldwide Communications and Public Affairs* pour Aventis. Gilles Brisson a aussi été membre du Conseil de surveillance de la société Exonhit (2002 - 2007).

Jean Deleage, 67 ans, a commencé sa carrière dans le secteur du capital risque en 1971 à Paris au sein de Sofinnova et a participé en 1976, à San Francisco, à la création de la filiale américaine de Sofinnova qui a connu un grand succès, Sofinnova Inc. En 1979, il a créé Burr, Egan, Deleage & Co. avec Craig Burr et William Egan, et a diversifié cette entreprise de capital risque, devenue Alta Partners en 1996, dont les bureaux principaux sont à San Francisco et à Boston. Il a investi dans certaines des principales sociétés du secteur (Genentech, Chiron, Cephalon). Il est ou a été membre du conseil d'administration de nombreuses sociétés, cotée ou non cotées, parmi lesquelles Chiron, Crucell, Genset, Kosan Biosciences, Nereus Pharmaceuticals, Plexxikon, Rigel, Telik, 7TM Pharma et Versaflex. En 1993, le gouvernement français lui a remis la légion d'honneur en récompense de sa carrière et de ses travaux. Il a une Maîtrise en ingénierie électrique de l'Ecole Supérieure d'Electricité et un doctorat d'économie de la Sorbonne. M. Deleage peut être joint à l'adresse suivante : Alta Partners, One Embarcadero Center, 37th Floor, San Francisco, CA 94111, Etats-Unis.

Novo Nordisk A/S représenté par Terje Kalland, 56 ans, MD et Ph.D, de nationalité norvégienne, est Senior Vice President de Novo Nordisk A/S, responsable de la recherche biopharmaceutique. Avant de rejoindre Novo Nordisk A/S en 2005, Monsieur Terje Kalland avait été successivement Professeur d'immunologie des tumeurs à l'Université de Lund (Suède), responsable de la recherche en oncologie de la société Pharmacia (Etats-Unis) et Directeur Scientifique (« CSO ») de la société Biovitrum (Suède). M. Kalland peut être joint à l'adresse suivante : Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark.

Frank Mörich, 54 ans, a obtenu un diplôme de médecine de l'université de Marburg (Allemagne). Après deux ans de recherche postdoctorale en immunologie et biologie cellulaire, il a rejoint Bayer en 1982 et a été directeur Recherche et Développement et directeur du développement de produits au sein de la division pharmaceutique. Il est devenu en 1998 directeur général de la division « consumer care » de Bayer AG. Deux ans plus tard, il a été promu membre des conseils d'administration de Bayer AG (Allemagne) et de Bayer Corp. (Etats-Unis). En 2002, il est devenu Président du conseil de direction et du comité exécutif de la société récemment créée, Bayer Healthcare AG. M. Mörich peut être joint à l'adresse suivante : Noxxon Pharma AG, Max-Dohrn-Strasse 8-10, 10589 Berlin, Germany

Sofinnova Partners représenté par Denis Lucquin. Denis Lucquin, 51 ans, est président de Sofinnova Partners et partenaire-associé. Il investit dans le secteur des sciences de la vie. Il rejoint Sofinnova SA en 1991. Il commence sa carrière dans la recherche académique : durant cinq ans, il est en charge du département de transfert technologique de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA). En 1989, il rejoint le capital-risque et occupe les fonctions de directeur d'investissements chez Innolion (Crédit Lyonnais). Il a réalisé de nombreux investissements en Europe tels que Nicox, Exonhit, Oxford Glycosciences, Oxford Molecular, PPL Therapeutics, Conjuchem, IDM, Innate Pharma et Ablynx - toutes introduites en bourse – ou encore Crop Design, Cerenis, Novoxel et Noxxon. Il est ou a été au conseil d'administration de toutes ces sociétés. Il est également le fondateur de l'Association France Biotech. Denis est Ingénieur de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole du Génie Rural des Eaux et Forêts. Il a également un diplôme en management de l'innovation de l'Université Paris Dauphine. M. Lucquin peut être joint à l'adresse suivante : Sofinnova Partners 17, rue de Surène F- 75008 Paris, France.

Philippe Pouletty, 49 ans, est fondateur et directeur général de Truffle Capital (360 millions d'Euros de capital investissement sous gestion). Il est président de France Biotech, l'association française de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, l'association européenne de biotechnologie. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux Etats-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du conseil d'administration de dix autres sociétés de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (BMD, Conjuchem, Cytomics, Deinove, ITS, Neovacs, Pharnext, Theraclion, Vexim, Wittycell). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés, le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie, le statut de Jeunes Entreprises Innovantes qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises en bénéficiant. Il est ancien membre du Conseil Stratégique pour l'Attractivité de la France, présidé par le Premier Ministre. Philippe Pouletty est chevalier de la Légion d'Honneur, lauréat de l'American Liver Foundation, docteur en Médecine (Université Paris VI), ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie) et a été chercheur postdoctoral à Stanford University. Il est l'inventeur de 29 brevets. M. Pouletty peut être joint à l'adresse suivante : Truffle Capiral, 25, rue Marbeuf 75008 Paris, France

Frank Bulens, 44 ans, a rejoint en juillet 1998 GIMV, dont il est actuellement Executive investment manager. Après avoir obtenu en 1985 un diplôme d'ingénieur en chimie et biochimie, il a été chercheur dans l'industrie alimentaire pendant deux ans. En 1987, il est devenu membre de l'équipe scientifique du Centre de Biologie Moléculaire et Vasculaire de la Faculté de Médecine de l'Université de Louvain, où il a obtenu un Master in Sciences et un doctorat de médecine. Il a rejoint en 1998 l'IWT, une organisation gouvernementale flamande de recherche, en tant que conseiller scientifique senior. Depuis qu'il a rejoint GIMV en juillet 1998, Frank Bulens a participé à un nombre significatif d'investissements dans le secteur des biotechnologies, en Europe et aux Etats-Unis. Il est actuellement membre des conseils d'administration d'Ablynx en Belgique, de Diatos en France et de Ceres aux Etats-Unis. Il a aussi géré ou gère actuellement d'autres investissements, tels que Fovea et Neurotech en France, Nereus Pharmaceuticals, Aclara Biosciences (fusionnée avec Virologic et devenu Monogram) et X-Ceptor (acquis par Exelixis) aux Etats-Unis. M. Bulens peut être joint à l'adresse suivante : GIMV, Karel Oomsstraat 37 2018 Antwerpen, Belgique.

14.1.3 Comité exécutif

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

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

| Nom | Début des fonctions | Age | Principales responsabilités opérationnelles |
|------------------|----------------------------|------------|--|
| Hervé Brailly | Depuis 1999 | 46 | CEO, Direction générale, politique générale d'entreprise et ressources humaines |
| François Romagné | Depuis 1999 | 44 | Vice-président exécutif, CSO, Direction générale adjointe, direction scientifique, responsable du partenariat avec Novo Nordisk A/S |
| Stéphane Boissel | Depuis 2002 | 40 | Vice-président exécutif, CFO, Direction générale adjointe, direction financière, direction du développement des affaires et relations avec les investisseurs |
| Patrick Squiban | Depuis 2005 | 55 | Vice-président exécutif, CMO, Direction des affaires médicales et réglementaires |
| Jérôme Tiollier | Depuis 2001 | 48 | Vice-président exécutif, Directeur du Développement, Direction du développement pharmaceutique et pré-clinique |

Patrick Squiban, 55 ans, a rejoint la Société en juillet 2005. Il est Vice-Président des Affaires Médicales et Réglementaires, en charge des stratégies de développement réglementaire et clinique. Entre 1998 et 2005, Patrick Squiban a travaillé chez Transgene, une société française consacrée à la découverte et au développement de vaccins thérapeutiques et de produits de thérapie génique, dont il était le Vice-Président, en charge des Affaires Médicales et Réglementaires. De 1986 à 1997, il a occupé plusieurs postes au sein du groupe biopharmaceutique danois, Novo Nordisk, dont le poste de Directeur Médical de sa filiale française et de Vice-président, Affaires Pharmacologiques et Médicales de Zymogenetics (à l'époque membre du groupe Novo Nordisk). Patrick Squiban est diplômé de la Faculté de Médecine de Paris (1981).

Jérôme Tiollier, 48 ans, a rejoint la Société en septembre 2001. Il est Directeur, chargé du Développement Pré-clinique et Pharmaceutique. Jérôme Tiollier est diplômé de l'Université de Lyon et titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et en immunologie. Jérôme Tiollier a auparavant travaillé chez IMEDEX SA, une division de l'Institut Mérieux (1986-1997), avant de rejoindre l'unité commerciale IMTIX Transplant de Pasteur Mérieux (acquise par SANGSTAT en 1998) au poste de Directeur du développement pré-clinique (1997-1999) et de Directeur Recherche et Développement Europe (1999-2001). A ce dernier poste, il gérait des projets pharmaceutiques (comprenant la Thymoglobuline et l'Antilfa) et était impliqué dans les activités d'entreprise de recherche de médicaments.

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

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

En outre, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif social n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.

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

14.2 CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

Au 29 février 2008, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Directoire et du Conseil de surveillance de la Société et l'intérêt social.

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

CHAPITRE 15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

15.1 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007, les rémunérations et avantages des membres du Directoire et du Conseil de surveillance se présentent comme suit :

| Nom | Fonction | Rémunération annuelle brute | Avantages de toute nature (en euros) | | | Total au titre de l'exercice | |
|---|--|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--|------------------------------|---------|
| | | | Bonus collectif ⁽²⁾ | Bonus individuel | Autres avantages | 2007 | 2006 |
| Membres du Directoire | | | | | | | |
| Hervé Brailly | Président du Directoire | 180 000 ⁽¹⁾ | 10 500 ⁽¹⁾ | 20 000 ⁽¹⁾ | Actions gratuites et options ⁽⁴⁾ Véhicule de direction Engagements de retraite ⁽⁵⁾ | 210 500 | 223 000 |
| François Romagné | Directeur Scientifique, responsable du partenariat avec Novo Nordisk A/S | 145 000 ⁽¹⁾ | 8 458 ⁽¹⁾ | 20 000 ⁽¹⁾ | Actions gratuites et options ⁽⁴⁾ Véhicule de direction Engagements de retraite ⁽⁵⁾ | 173 458 | 157 000 |
| Stéphane Boissel | Directeur Finances, Développement et Relations investisseurs | 145 000 ⁽¹⁾ | 8 458 ⁽¹⁾ | 15 000 ⁽¹⁾ | Actions gratuites et options ⁽⁴⁾ Véhicule de direction Engagements de retraite ⁽⁵⁾ | 168 458 | 167 000 |
| Membres du Conseil de surveillance | | | | | | | |
| Philippe Desmarescaux | Président du Conseil de surveillance jusqu'au 26 juin 2007 | 0 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |
| Gilles Brisson | Président du Conseil de surveillance à compter du 26 juin 2007 | 32 500 ⁽³⁾ | | | | | |
| Frank Mörich | Membre du Conseil de surveillance | 25 500 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |
| Jean Deleage | Membre du Conseil de surveillance | 0 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |
| Denis Lucquin, représentant permanent de Sofinnova Partners | Membre du Conseil de surveillance | 0 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |
| Philippe Pouletty | Membre du Conseil de surveillance | 29 000 ⁽³⁾ | 0 | | Bons de souscription d'actions ⁽⁶⁾ | 0 | 0 |
| Frank Bulens | Membre du Conseil de surveillance | 0 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |
| Terje Kalland, représentant permanent de Novo Nordisk A/S | Membre du Conseil de surveillance | 0 ⁽³⁾ | 0 | - | | 0 | 0 |

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

(2) Un bonus collectif a été versé à l'ensemble des salariés de la Société. Il s'est élevé, pour l'année 2007, à 70% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires.

- (3) Les membres indépendants du Conseil de surveillance ont perçu des jetons de présence au cours du dernier exercice. Les autres membres du Conseil de surveillance n'ont perçu aucun jeton de présence.
- (4) Voir paragraphes 17.2.3 et 17.2.5 du présent document de référence.
- (5) Les prestations de retraite dont bénéficient les membres du Directoire sont décrites au paragraphe 19 du présent document de référence et en note 2.h) en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS.
- (6) Voir paragraphe 17.2.4.1 du présent document de référence.

Pour une description synthétique des options, actions gratuites et bons de souscription d'actions attribués aux membres du directoire et du conseil de surveillance, voir paragraphe 17.2 du présent document de référence.

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

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

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

Le montant total des rémunérations versées au titre de l'exercice 2007 par la Société aux membres du Comité exécutif dont les membres du Directoire s'est élevé à environ 855 milliers d'euros.

La rémunération des membres du Directoire et des autres membres du Comité exécutif comporte une part variable qui peut atteindre au maximum 40% de la rémunération globale, consistant en des bonus individuels et collectifs (versé à l'ensemble des salariés de la Société). Le montant de ces bonus dépend des résultats de la Société et des performances individuelles de chacun. Il est arrêté par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations qui fixe annuellement les objectifs et apprécie ensuite leur réalisation. Le salaire de référence des membres du Directoire et des autres membres du Comité exécutif est également fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations.

La Société a versé 87 000 euros de jetons de présence à ses membres du Conseil de surveillance et des comités pour l'année 2007.

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

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

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

Le montant total des cotisations comptabilisées en charge de l'exercice au titre de régimes à cotisation définie s'est élevé à 426 milliers d'euros.

CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE

Réunions du Directoire

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

Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire. En son absence, le Directoire désigne un Président de séance.

Le président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec des tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui portent alors le titre de « directeur général ».

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

Le Directoire s'est réuni 11 fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le taux moyen de présence des membres ayant été de 96%. Depuis le 1^{er} janvier 2008, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, le Directoire s'est réuni deux fois, le taux moyen de présence des membres ayant été de 100%.

Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires et dans le respect des restrictions de pouvoir arrêtés par le Conseil de surveillance

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

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

16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Un règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Conseil de Surveillance et celles de ses comités (voir annexe 3 du présent document de référence). Ce règlement intérieur est disponible sur le site internet de la Société : www.innate-pharma.fr.

Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la

séance, chaque membre du Conseil de surveillance disposant d'une voix et ne pouvant représenter plus d'un de ses collègues. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Conseil de surveillance s'est réuni sept fois, avec un taux moyen de présence des membres de 88%. Depuis le début de l'exercice 2008, et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, il s'est réuni 1 fois, avec un taux moyen de présence de 100%.

Comme convenu par le règlement intérieur, les membres du Conseil de surveillance ont discuté de l'examen du fonctionnement du Conseil de Surveillance et des comités lors de leur réunion du 11 décembre 2007.

Pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission. Une fois par trimestre, le Conseil de surveillance reçoit un rapport présenté par le Directoire.

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

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

Le Président du Conseil de surveillance rend compte dans un rapport à l'assemblée générale joint au rapport de gestion du Directoire des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société. (Voir annexes 1 et 2 du présent document de référence).

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

16.3 COMITÉS, CONSEIL SCIENTIFIQUE ET CENSEUR

16.3.1 Comité d'audit

Le Comité d'audit a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 1^{er} juillet 2003 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006.

En 2007, le Comité d'audit a eu pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur le contrôle interne ainsi que sur l'établissement des états financiers de la Société. Plus précisément, le Comité d'audit a eu pour mission de :

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

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

En 2007, le Comité d'audit était composé de trois membres, dont un membre indépendant du Conseil de surveillance. Les deux autres membres étaient consultants externes, liés à la Société par un contrat de consultance.

Le Comité d'audit s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2007. Le taux moyen de présence de ses membres s'est élevé à 66%. Il s'est réuni une fois depuis le début de l'année 2008 avec un taux moyen de présence de 100%.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance fixe les conditions du fonctionnement du Comité d'audit.

Le Comité d'audit est composé de personnes internes et externes au Conseil de surveillance, choisis pour leurs compétences en matière de comptabilité et/ou de contrôle interne. Les membres externes du Comité d'audit sont liés avec la Société par un contrat de consultance, rémunéré, qui est approuvé par le Conseil.

Les membres du Comité d'audit ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date d'enregistrement du document de référence, dans le tableau ci-dessous :

| Nom | Lien avec la Société | Membre du Comité d'audit Depuis |
|--------------|---|--|
| Frank Morich | Vice-président du Conseil de surveillance | 2007 |
| Xavier Paper | Consultant indépendant | 2006 |
| Jacques Véra | Consultant indépendant | 2006 |

Le membre du Comité d'audit également membre indépendant du Conseil de surveillance perçoit des jetons de présence au titre de sa participation à ce comité. Les autres membres perçoivent une rémunération fixée contractuellement.

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

Le Comité des rémunérations a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 17 janvier 2001 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006 avec pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur la politique de recrutement et de rémunération de la Société et sur la distribution des instruments participatifs aux salariés et dirigeant (options de souscription d'actions, actions gratuites) et intervenants extérieurs (BSA). Le Conseil de surveillance a adopté, lors de sa séance du 15 mars 2007, son règlement intérieur et a approuvé le changement de dénomination du Comité des rémunérations qui devient le Comité des rémunérations et des nominations.

En 2007, le Comité des Rémunérations et des nominations a eu pour mission de :

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

- faire des recommandations au Directoire sur l'allocation des instruments participatifs décidés ou autorisés par les assemblées générales d'actionnaires.
- En 2007, le Comité des rémunérations et des nominations, était composé de quatre membres, dont trois membres du Conseil de surveillance et le Président du Directoire (qui n'assiste pas aux discussions le concernant).

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations également membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. Les autres membres ne perçoivent aucune rémunération à ce titre.

Le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni trois fois au cours de l'exercice 2007, avec un taux moyen de présence de ses membres de 100%. Il s'est réuni 1 fois depuis le début de l'année 2008 avec un taux moyen de présence de 100% jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence.

Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Comité des rémunérations et des nominations.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date d'enregistrement du présent document de référence, dans le tableau ci-dessous :

| Nom | Lien avec la Société | Membre du Comité des rémunérations et des nominations depuis |
|--|--------------------------------------|---|
| Hervé Brailly | Président du Directoire | 2001 |
| Gilles Brisson | Président du Conseil de surveillance | 2007 |
| Denis Lucquin (représentant de Sofinnova Partners) | Membre du Conseil de surveillance | 2001 |
| Philippe Pouletty | Membre du Conseil de surveillance | 2003 |

16.3.3 Comité scientifique

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

En 2007, il a eu pour mission de :

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

Les membres du Comité scientifique perçoivent une rémunération en fonction de leur participation aux réunions du Comité scientifique. Au titre de l'exercice 2007, le montant global de cette rémunération s'est élevé à 46 milliers d'euros.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Comité scientifique de la Société s'est réuni deux fois, et le taux de présence de ses membres a été de 100%. Il ne s'est pas réuni depuis le début de l'exercice 2008.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance régit, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les règles de fonctionnement du Comité scientifique.

Les membres du Comité scientifique ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date d'enregistrement du document de référence, dans le tableau ci-dessous :

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

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

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

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

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

16.3.4 Comité des transactions

Le Comité des transactions a été mis en place par le Conseil de Surveillance le 21 septembre 2007.

Ce Comité a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« *business* » et « *corporate* ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés) et à cet effet de :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l'opération ; et
- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

En 2007, le Comité des transactions était composé de trois membres, tous trois membres du Conseil de surveillance :

| Nom | Lien avec la Société | Membre du Comité des transactions depuis |
|-------------------|--------------------------------------|---|
| Gilles Brisson | Président du Conseil de surveillance | 2007 |
| Jean Deleage | Membre du Conseil de surveillance | 2007 |
| Philippe Pouletty | Membre du Conseil de surveillance | 2007 |

Les deux membres du Comité des transactions qui sont membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. L'autre membre de ce comité ne perçoit aucune rémunération à ce titre.

16.3.5 Collège des censeurs

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

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

A la date d'enregistrement du document de référence, une personne occupe les fonctions de censeur au sein de la Société, renouvelées par l'Assemblée générale ordinaire de la Société s'étant tenue le 26 juin 2007 :

- Monsieur Bernard Malissen, Président du Comité scientifique de la Société.

16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

A la date d'enregistrement du document de référence, il existe au sein de la Société quatre comités du Conseil de surveillance : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et des nominations, le Comité scientifique et le Comité des transactions (voir paragraphes 16.3.1, 16.3.2 et 16.3.3 du présent document de référence). Les règles de fonctionnement sont régies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance modifié le 11 décembre 2007 et figurant en annexe 3 du présent document de référence.

CHAPITRE 17. SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

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

Au 31 décembre 2007, la Société comptait 85 employés (à plein temps, 80% ou 50%), contre 67 au 31 décembre 2006 et 54 au 31 décembre 2005 :

| | |
|---|----|
| Direction (Comité exécutif)..... | 5 |
| Scientifiques (docteurs en sciences, médecine et pharmacie), hors Comité exécutif | 20 |
| Ingénieurs et techniciens..... | 35 |
| Autres (personnel de soutien) | 25 |

Au 31 décembre 2007, 78% environ du personnel travaillait directement sur les opérations. Le reste du personnel avait des fonctions de soutien, comme la propriété intellectuelle, les ressources humaines, les affaires juridiques, la comptabilité et l'informatique.

Au 31 décembre 2007, l'âge moyen du personnel était de 35 ans. La répartition homme / femme était de 37/63%.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le nombre d'employés est de 89.

17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ

17.2.1 Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale au 29 février 2008

| Membres du Directoire, du Comité de surveillance ou du Comité exécutif | Nombre d'actions détenues directement (I) | Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾ (II) | Total (IV) (I+II) | Nombre total d'actions nouvelles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, BCE, ou de l'acquisition définitive des actions gratuites (III) | Total (III+IV) | Pourcentage du capital dilué ⁽²⁾ |
|--|---|---|-------------------|--|----------------|---|
| Membres du Directoire | | | | | | |
| Hervé Brailly | 494 960 | | 494 960 | 285 000 | 779 960 | 2,91% |
| François Romagné | 197 840 | | 197 840 | 180 000 | 377 840 | 1,41% |
| Stéphane Boissel | 28 580 | | 28 580 | 345 000 | 373 580 | 1,39% |
| Membres du Conseil de surveillance | | | | | | |
| Gilles Brisson | 1 000 | - | 1 000 | - | 1 000 | 0,00% |
| Frank Bulens ⁽³⁾ | 20 | 1 925 000 | 1 925 020 | - | 1 925 020 | 7,17% |
| Philippe Pouletty | 20 324 | - | 20 324 | 60 000 | 80 324 | 0,30% |
| Jean Deleage ⁽⁴⁾ | 20 | 2 128 500 | 2 128 520 | - | 2 128 520 | 7,93% |
| Sofinnova Partners ⁽⁵⁾ , représentée par Denis Lucquin | 1 | 2 533 519 | 2 533 520 | - | 2 533 520 | |
| Frank Mörich | 20 | - | 20 | - | 20 | 9,44% |
| Novo Nordisk A/S représentée par Terje Kalland ⁽⁶⁾ | 0 | 4 691 651 | 4 691 651 | - | 4 691 651 | 0,00% |
| Comité exécutif | | | | | | |
| Patrick Squiban | 1 000 | | 1 000 | 97 500 | 98 500 | 0,37% |
| Jérôme Tiollier | 68 580 | | 68 580 | 170 000 | 238 580 | 0,89% |

| Membres du Directoire, du Comité de surveillance ou du Comité exécutif | Nombre d'actions détenues directement (I) | Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾ (II) | Total (IV) (I+II) | Nombre total d'actions nouvelles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, BCE, ou de l'acquisition définitive des actions gratuites (III) | Total (III+IV) | Pourcentage du capital dilué ⁽²⁾ |
|---|---|--|----------------------|--|-------------------|---|
| Total | 812 345 | 11 278 670 | 12 091 015 | 1 137 500 | 13 228 515 | 49,28% |
| Autres actionnaires | 13 079 244 | | 13 079 244 | 538 300 | 13 117 544 | 50,72% |
| Total | | | 25 170 259 | 1 675 800 | 26 846 059 | 100% |

- (1) Sont visées par entités liées les entités avec lesquelles le membre entretient des relations de natures capitalistiques, statutaires ou contractuelles (contrat de travail ou autre).
- (2) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.
- (3) Frank Bulens est lié au groupe GIMV, lequel détient 1 925 000 actions de la Société.
- (4) Jean Deleage est lié au groupe Alta, lequel détient 2 128 500 actions de la Société.
- (5) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR, lequel détient 2 533 519 actions de la Société.
- (6) Novo Nordisk A/S détient directement 4 691 651 actions de la Société.

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

Au 29 février 2008, les intérêts des membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif se présentent comme suit :

| Membres du Directoire et du Comité de surveillance | Nombre d'actions | % ⁽¹⁾ |
|--|------------------|------------------|
| Membres du Directoire | 721 380 | 2,87% |
| Hervé Brailly | 494 960 | 1,97% |
| François Romagné | 197 840 | 0,79% |
| Stéphane Boissel | 28 580 | 0,11% |
| Membres du Conseil de surveillance | 21 385 | 0,08% |
| Gilles Brisson | 1000 | 0,00% |
| Frank Bulens | 20 | 0,00% |
| Philippe Pouletty | 20 324 | 0,08% |
| Jean Deleage | 20 | 0,00% |
| Sofinnova Partners, représentée par Denis Lucquin ⁽²⁾ | 1 | 0,00% |
| Frank Mörich | 20 | 0,00% |
| Novo Nordisk A/S représentée par Terje Kalland | 0 | 0,00% |
| Comité exécutif | 790 960 | 3,14% |
| Patrick Squiban | 1 000 | 0,00% |
| Jérôme Tiollier | 68 580 | 0,27% |

- (1) Calculé par rapport au montant du capital social de la Société tel qu'il s'établit à la date d'enregistrement du présent document de référence.
- (2) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR.

17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action

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

- le premier, décidé par le Comité de direction du 1^{er} juillet 2003 sur délégation de l'assemblée générale tenue le même jour. 28 500 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Stock-Options₂₀₀₃ »). Au 29 février 2008, il restait 22 690 Stock-Options₂₀₀₃ exerçables.
- le second, décidé par le Comité de direction du 13 juin 2005 sur autorisation de l'assemblée générale du 22 juillet 2004. 25 000 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Stock-Options₂₀₀₄ »). Au 29 février 2008, il restait 21 000 Stock-Options₂₀₀₄ exerçables.

Les informations principales concernant chacun de ces plans d'options de souscriptions d'actions figurent au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence.

Le tableau ci-dessous présente les options détenues, au 29 février 2008, par les membres du Directoire et les autres membres du Comité exécutif :

| Nom | Stock-Options ₂₀₀₃ | | | | Stock-Options ₂₀₀₄ | | | | Total des actions potentielles | Pourcentage du capital dilué ⁽³⁾ |
|---------------------|-------------------------------|---|------------------------|-----------------|-------------------------------|---|------------------------|-----------------|--------------------------------|---|
| | Nombre d'options distribuées | Point de départ d'exercice ⁽¹⁾ | Date ultime d'exercice | Prix d'exercice | Nombre d'options distribuées | Point de départ d'exercice ⁽²⁾ | Date ultime d'exercice | Prix d'exercice | | |
| M. Hervé Brailly | — | 01/07/2004 | 30/06/2013 | € 2,975 | 3 000 | 13/06/2006 | 12/06/2015 | € 3,750 | 60 000 | 0,22% |
| M. François Romagné | — | 01/07/2004 | 30/06/2013 | € 2,975 | 2 000 | 13/06/2006 | 12/06/2015 | € 3,750 | 40 000 | 0,15% |
| M. Stéphane Boissel | 9 000 | 01/07/2004 | 30/06/2013 | € 2,975 | 2 000 | 13/06/2006 | 12/06/2015 | € 3,750 | 220 000 | 0,82% |
| M. Patrick Squiban | — | 01/07/2004 | 30/06/2013 | € 2,975 | 3 000 | 13/06/2006 | 12/06/2015 | € 3,750 | 60 000 | 0,22% |
| M. Jérôme Tiollier | 3 000 | 01/07/2004 | 30/06/2013 | € 2,975 | 2 000 | 13/06/2006 | 12/06/2015 | € 3,750 | 100 000 | 0,37% |

- (1) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.
- (2) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.
- (3) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

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

17.2.4 Autres titres donnant accès au capital

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

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

Les conditions et modalités de ces émissions sont détaillées au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence.

| Nom | BSA 2003 | Total des actions potentielles | Point de départ d'exercice des BSA 2003 | Date ultime d'exercice | Prix d'exercice | Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾ |
|-------------------|----------|--------------------------------|---|------------------------|-----------------|---|
| | | | | | | |
| Philippe Pouletty | 3 000 | 60 000 | 01/07/2004 | 01/07/2008 | € 2,975 | 0,22% |

- (1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émis par la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun autre membre du Conseil de surveillance et aucun membre du Directoire ou du Comité exécutif n'a souscrit de BSA émis par la Société.

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

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 29 mars 2006, a décidé, le 24 avril 2006 d'attribuer gratuitement 751 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro au profit de ses salariés (les « Actions Gratuites₂₀₀₆ »). Ces attributions gratuites d'actions sont détaillées au paragraphe 21.1.4.3 du présent document de référence. Au 31 décembre 2007, il restait 742 000 Actions Gratuites₂₀₀₆ en circulation.

Au 29 février 2008, les membres du Directoire et les autres membres du Comité exécutif bénéficient des actions gratuites suivantes :

| Nom | Actions gratuites | Total des actions potentielles | Date d'acquisition définitive | Juste valeur à la date d'attribution | Pourcentage du capital dilué ⁽¹⁾ |
|---------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| M. Hervé Brailly | 225 000 | 225 000 | 24/04/2008 | € 4,45 | 0,85% |
| M. François Romagné | 140 000 | 140 000 | 24/04/2008 | € 4,45 | 0,53% |
| M. Stéphane Boissel | 125 000 | 125 000 | 24/04/2008 | € 4,45 | 0,47% |
| M. Patrick Squiban | 37 500 | 37 500 | 24/04/2008 | € 4,45 | 0,14% |
| M. Jérôme Tiollier | 70 000 | 70 000 | 24/04/2008 | € 4,45 | 0,26% |

(1) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprise et des autres valeurs mobilières donnant accès au capital émises à la date d'enregistrement du présent document de référence et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

17.3 INTÉRESSEMENT DES SALARIÉS

17.3.1 Intéressement du personnel

Néant.

17.3.2 Plan d'épargne d'entreprise

La Société a mis en place le 29 octobre 2004 un plan d'épargne d'entreprise.

Tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois dans l'entreprise peuvent participer au plan. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, l'intéressement éventuel, l'apport d'actions de l'entreprise, la participation lorsqu'un accord de participation le prévoit, l'abondement de l'entreprise ainsi que par les comptes bloqués arrivés à échéance.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à effectuer un versement d'au minimum 50 euros, le montant total des versements annuels ne pouvant excéder 25% de :

- sa rémunération annuelle brute s'il est salarié et de ses pensions de retraite s'il est retraité ;
- du revenu perçu au titre des fonctions qu'il exerce dans l'entreprise s'il est mandataire social.

L'entreprise doit au minimum prendre à sa charge les frais de fonctionnement du plan. Aucun abondement spécifique autre n'est prévu à la charge de l'entreprise.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du premier jour du septième mois de l'année de versement (soit le 1^{er} juillet), ou du premier jour du quatrième mois du cinquième exercice annuel suivant celui de leur acquisition si l'entreprise a institué un régime de participation aux résultats (soit le 1^{er} avril). Les sommes versées sont affectées à la souscription de titres de l'entreprise et/ou de parts de fonds commun de placement (cinq fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan) suivant le choix exprimé par le salarié. A défaut de choix exprimé par ce-dernier, les sommes versées seront affectées à un Fond commun de placement dédié à cet effet, et désigné dans le Plan.

Au 31 décembre 2007, près de 50% des salariés ont effectué un versement sur ce plan.

CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 ACTIONNAIRES DÉTENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 29 février 2008 :

| Actionnaires | Actions | | Droits de vote | |
|------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| Mandataires sociaux | 742 765 | 2,95 | 742 765 | 2,95 |
| <i>dont membres du :</i> | | | | |
| - <i>Directoire</i> | 721 380 | 2,87 | 721 380 | 2,87 |
| - <i>Conseil de surveillance</i> | 21 385 | 0,08 | 21 385 | 0,08 |
| Salariés hors mandataires sociaux* | 106 643 | 0,42 | 106 643 | 0,42 |
| Novo Nordisk A/S | 4 691 651 | 18,64 | 4 691 651 | 18,64 |
| Sofinnova Capital III FCPR | 2 533 519 | 10,07 | 2 533 519 | 10,07 |
| Groupe Alta | 2 128 500 | 8,46 | 2 128 500 | 8,46 |
| Groupe GIMV | 1 925 000 | 7,67 | 1 925 000 | 7,67 |
| Groupe AXA | 1 608 660 | 6,39 | 1 608 660 | 6,39 |
| Gilde Europe Food & Agribusiness | 1 534 324 | 6,10 | 1 534 324 | 6,10 |
| Fund BV | | | | |
| Groupe Innoveris | 1 280 496 | 5,09 | 1 280 496 | 5,09 |
| Autres actionnaires | 8 714 640 | 34,62 | 8 714 640 | 34,62 |
| Total | 25 170 259 | 100,00 | 25 170 259 | 100,00 |

* *Salariés inscrits au nominatif pur.*

Aucun actionnaire n'a déclaré à l'AMF agir de concert. La Société ne possède pas d'actions d'autocontrôle.

Le groupe Axa, au nom de fonds d'investissement gérés par l'une de ses filiales, a déclaré avoir franchi à la baisse le 6 mars 2008 le seuil statutaire de 6% du capital et des droits de vote de la Société. Le 6 mars 2008, le groupe Axa a déclaré détenir 5,8% du capital et des droits de vote de la Société. Depuis le 1^{er} janvier 2007, aucune autre déclaration de franchissement de seuil statutaire ou légal n'a été transmise à la Société.

A l'occasion d'une recherche par titre au porteur identifiable, réalisée en date du 16 janvier 2008, nous avons constaté moins d'une dizaine d'actionnaires possédant entre 1% et 5% des actions et des droits de vote de la Société

18.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ET DES DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ

A ce jour, il n'existe plus d'engagement de conservation des principaux actionnaires et des dirigeants de la Société.

18.3 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS

Néant.

18.4 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire seul ne détient directement ou indirectement la majorité des droits de vote dans la Société ;
- il n'existe aucun accord entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions des actionnaires de la Société ;
- il n'existe à ce jour aucun accord susceptible d'entraîner un changement dans le contrôle de la Société ; et,

- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient directement ou indirectement plus de 40% des droits de vote de la Société (Novo Nordisk A/S, l'actionnaire détenant la plus importante participation dans le capital, ayant une participation de 19%), susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES

Néant.

CHAPITRE 19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

Les opérations avec des apparentés détaillées en note 23 des annexes aux Comptes selon les Normes IFRS sont présentées ci-dessous.

Convention conclue avec Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire

Monsieur Hervé Brailly a reçu une rémunération fixe mensuelle de 15 210 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié d'un bonus individuel de 80 000 euros pour les objectifs atteints au titre de l'exercice 2006 tels que visés par le comité de rémunération du 19 janvier 2007 et d'un bonus collectif de 10 500 euros au titre de l'exercice 2007.

Monsieur Hervé Brailly bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 3 349 euros.

Par ailleurs, la Société souscrit à une Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC) pour le bénéfice de Monsieur Hervé Brailly. Cette Convention a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage (dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale), aux chefs d'entreprise, mandataires sociaux ne pouvant bénéficier des prestations ASSEDIC. La GSC a été mis en place à compter du 1^{er} avril 2006 suite à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 23 septembre 2005. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 6 261 euros.

Monsieur Hervé Brailly bénéficie également d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a généré une charge de 6 192 euros au titre de l'exercice 2007.

Modifications des contrats de travail des membres du directoire François Romagné et Stéphane Boissel

Le conseil de surveillance en date du 15 mars 2007 a autorisé les modifications de rémunération de Monsieur François Romagné et Monsieur Stéphane Boissel au titre de leur contrat de travail respectif.

- Monsieur François Romagné a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12 245 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié d'un bonus individuel de 40 000 euros pour les objectifs atteints au titre de l'exercice 2006 tels que visés par le comité de rémunération du 19 janvier 2007 et d'un bonus collectif de 8 460 euros au titre de l'exercice 2007.

Monsieur François Romagné bénéficie également d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a généré une charge de 4 599 euros au titre de l'exercice 2007.

- Monsieur Stéphane Boissel a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12 335 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié d'un bonus individuel de 50 000 euros pour les objectifs atteints au titre de l'exercice 2006 tels que visés par le comité de rémunération du 19 janvier 2007 et d'un bonus collectif de 8 460 euros au titre de l'exercice 2007.

Monsieur Stéphane Boissel bénéficie également d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a généré une charge de 7 438 euros au titre de l'exercice 2007.

La Société a souscrit le 1^{er} février 2000 au bénéfice de Monsieur François Romagné un contrat de retraite « Article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la Société. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 2 343 euros.

La Société a souscrit le 2 septembre 2002 au bénéfice de Monsieur Stéphane Boissel un contrat de retraite « Article 83 » auprès de France Vie au taux de 2% de la rémunération brute, dont 1,20% entièrement à la charge de la Société. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 2 475 euros.

Avec Novo Nordisk A/S, actionnaire

Pour une description de l'accord de collaboration voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence ainsi que la note 21 en annexe aux Comptes selon les Normes IFRS.

CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1 COMPTES ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2007 EN NORMES FRANÇAISES

Bilan
(en milliers d'euros)

| | Note | Au 31 décembre | | |
|---|------|----------------|---------------|---------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Actif | | | | |
| Actif immobilisé | | | | |
| Immobilisations incorporelles | 3 | 34 | 46 | 50 |
| Constructions | 4 | 204 | 196 | 34 |
| Installations techniques, matériel et outillage | 4 | 454 | 511 | 415 |
| Autres immobilisations corporelles | | 26 | 56 | 103 |
| Avances et acomptes | | 20 | 376 | 78 |
| Immobilisations financières | | 29 | 39 | 41 |
| Total actif immobilisé | | 766 | 1 224 | 721 |
| Actif circulant | | | | |
| Stocks | 5 | — | — | — |
| Clients et comptes rattachés | 6 | 39 | — | 26 |
| Autres créances | 7 | 4 025 | 6 068 | 8 446 |
| Valeurs mobilières de placement | 8 | 17 692 | 58 501 | 49 286 |
| Disponibilités | 8 | 206 | 1 212 | 784 |
| Total actif circulant | | 21 962 | 65 781 | 58 542 |
| Comptes de régularisation | | | | |
| Charges constatées d'avance | 9 | 1 614 | 2 023 | 2 394 |
| Ecart de conversion actif | | 1 | — | — |
| Total comptes de régularisation | | 1 615 | 2 023 | 2 394 |
| Total de l'actif | | 24 344 | 69 028 | 61 657 |

Bilan
(en milliers d'euros)

| | Note | Au 31 décembre | | |
|---|------|----------------|---------------|---------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Passif | | | | |
| Capitaux propres | | | | |
| Capital | 10 | 745 | 1 249 | 1 259 |
| Prime d'émission | 10 | 38 891 | 79 839 | 80 122 |
| Autres réserves | | — | 40 | 40 |
| Report à nouveau | | (14 236) | (20 192) | (25 028) |
| Résultat de l'exercice | | (5 956) | (4 836) | (7 623) |
| Provisions réglementées | 12 | 222 | 183 | 151 |
| Total capitaux propres | | 19 666 | 56 283 | 48 920 |
| Autres fonds propres | | | | |
| Avances conditionnées | 11 | 2 015 | — | — |
| Total autres fonds propres | | 2 015 | — | — |
| Provisions pour risques et charges | | | | |
| Provisions pour risques et charges | 12 | 62 | — | 51 |
| Pensions et obligations similaires | 12 | 16 | 126 | 180 |
| Total provisions pour risques et charges | | 77 | 126 | 231 |
| Dettes | | | | |
| Emprunts et dettes | 13 | 559 | 3 293 | 2 716 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | | 1 355 | 2 870 | 5 089 |
| Dettes fiscales et sociales | | 649 | 1 191 | 1 343 |
| Autres dettes | | 16 | 340 | 67 |
| Produits constatés d'avance | 14 | 7 | 4 925 | 3 292 |
| Total des dettes | | 2 586 | 12 619 | 12 506 |
| Total du passif | | 24 344 | 69 028 | 61 657 |

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

| | Note | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Chiffre d'affaires | 14 | 1 300 | 6 202 | 8 688 |
| Subventions d'exploitation | | 198 | 353 | 652 |
| Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges | 12 | 62 | 84 | 84 |
| Total des produits d'exploitation | | 1 560 | 6 639 | 9 424 |
| Achats de matières premières et autres approvisionnements | 15 | (858) | (1 938) | (2 509) |
| Variation de stocks de matières premières | 16 | — | — | - |
| Autres achats et charges externes | 17 | (4 724) | (8 077) | (13 364) |
| Impôts taxes et versements assimilés | | (72) | (112) | (172) |
| Salaires et traitements | 18 | (2 288) | (3 222) | (3 718) |
| Charges sociales | 18 | (507) | (831) | (1 801) |
| Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations | 19 | (293) | (289) | (273) |
| Dotations aux provisions sur actifs | 12 | — | — | — |
| Dotations aux provisions pour risques et charges | 12 | (8) | (110) | (54) |
| Autres charges | | (37) | (66) | (140) |
| Total des charges d'exploitation | | (8 787) | (14 645) | (22 031) |
| Résultat d'exploitation | | (7 227) | (8 006) | (12 607) |
| Produits / (charges) financiers, nets | 20 | 285 | 1 198 | 199 |
| Résultat courant avant impôt | | (6 941) | (6 809) | (12 408) |
| Produits / (charges) exceptionnels, nets | 21 | 39 | 50 | (165) |
| Crédit d'impôt recherche | 22 | 946 | 1 922 | 4 950 |
| Résultat de l'exercice | | (5 956) | (4 836) | (7 623) |

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

| | Note | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------|------------------------------|---------------|----------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Flux de trésorerie liés à l'activité | | | | |
| Résultat net comptable | | (5 956) | (4 836) | (7 623) |
| <i>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</i> | | | | |
| Amortissements et provisions | | 313 | 399 | 504 |
| Plus ou moins values sur cession et mises au rebut d'actifs | | — | — | 7 |
| Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité | | (1 614) | 4 882 | (2 301) |
| (Gains) / pertes de change sur compte bancaire en USD | | (6) | 2 | 39 |
| Flux de trésorerie généré par l'activité | | (7 263) | 447 | (9 373) |
| Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement | | | | |
| Acquisitions d'immobilisations | | (108) | (751) | 54 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement | | (108) | (751) | 54 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | | | |
| Produit net de l'émission d'actions | 10 | — | 41 492 | 293 |
| Encaissements provenant de nouveaux emprunts | | 265 | 791 | — |
| Remboursements d'emprunts | | (12) | (161) | (578) |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | 253 | 42 122 | (285) |
| Gains / (pertes) de change sur la trésorerie | | 6 | (2) | (39) |
| Variation de la trésorerie | | (7 112) | 41 816 | (9 643) |
| Trésorerie à l'ouverture | | 25 009 | 17 897 | 59 713 |
| Trésorerie à la clôture | | 17 897 | 59 713 | 50 070 |
| dont : | | | | |
| Disponibilités | | 206 | 1 212 | 784 |
| Valeurs mobilières de placement | | 17 692 | 58 501 | 49 286 |
| Total de la trésorerie à la clôture | | 17 898 | 59 713 | 50 070 |

**Tableau de variation des capitaux propres
(en milliers d'euros)**

| Note | Nombre d'actions | Capital social | Prime d'émission | Réserves et report à nouveau | Autres réserves | Résultat de l'exercice | Provisions réglementées | Total capitaux propres |
|--|---------------------|-------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Solde au 31 décembre 2004 | 745 | 745 | 38 891 | (9 697) | | (5 140) | 210 | 25 009 |
| Affectation du résultat de l'exercice 2004 | — | — | — | (5 140) | | 5 140 | — | — |
| Résultat de l'exercice 2005 | — | — | — | — | | (5 956) | — | (5 956) |
| Dotation nette aux amortissements dérogatoires | — | — | — | — | | — | 12 | 12 |
| Changement de méthode : produits consommés 2 b2 | — | — | — | 956 | | — | — | 956 |
| Changement de méthode : immobilisations incorporelles 2 b1 | — | — | — | (355) | | — | — | (355) |
| Solde au 31 décembre 2005 | 745 | 745 | 38 891 | (14 236) | | (5 956) | 222 | 19 666 |
| Affectation du résultat de l'exercice 2005 | - | - | - | (5 956) | - | 5 956 | - | - |
| Résultat de l'exercice 2006 | - | - | - | - | - | (4 836) | - | (4 836) |
| Emission d'action gratuites | - | - | (40) | - | 40 | - | - | - |
| Augmentation de capital, 29 mars 2006 | 2 247 | 112 | 9 835 | - | - | - | - | 9 947 |
| Introduction en bourse, 3 novembre 2006, offre au public et placement global | 5 542 | 277 | 22 079 | - | - | - | - | 22 356 |
| Introduction en bourse, 3 novembre 2006, augmentation de capital Novo Nordisk) | 1 111 | 56 | 4 925 | - | - | - | - | 4 980 |
| Introduction en bourse, option sur-allocation, 30 novembre 2006 | 831 | 42 | 3 412 | - | - | - | - | 3 454 |
| Exercice BSA, juillet 2006 | 76 | 4 | 222 | - | - | - | - | 226 |
| Exercice BSA, octobre 2006 | 40 | 2 | 59 | - | - | - | - | 61 |
| Exercice BSA, BCE, novembre 2006 | 37 | 2 | 59 | - | - | - | - | 61 |
| Exercice BSA, BCE, décembre 2006 | 197 | 10 | 397 | - | - | - | - | 407 |
| Dotation/ (reprise) nette aux amortissements dérogatoires | - | - | - | - | - | - | (38) | (38) |
| Solde au 31 décembre 2006 | 24 983 | 1 249 | 79 839 | (20 192) | 40 | (4 836) | 184 | 56 283 |
| Affectation du résultat 2006 | - | - | - | (4 836) | - | 4 836 | - | - |
| Résultat de l'exercice 2007 | - | - | - | - | - | (7 623) | - | (7 623) |
| Exercice BCE, Janvier 2007 | 49 | 2 | 72 | - | - | - | - | 74 |
| Exercice BCE, Février 2007 | 80 | 4 | 118 | - | - | - | - | 122 |
| Exercice BCE, Avril 2007 | 18 | 1 | 27 | - | - | - | - | 28 |
| Exercice BCE, Mai 2007 | 36 | 2 | 53 | - | - | - | - | 55 |
| Exercice BSA, Juillet 2007 | 3 | 0 | 9 | - | - | - | - | 10 |
| Exercice BSA, Décembre 2007 | 2 | 0 | 5 | - | - | - | - | 5 |
| Dotation nette aux amortissements dérogatoires | - | - | - | - | - | - | (34) | (34) |
| Solde au 31 décembre 2007 | 25 170 | 1 259 | 80 122 | (25 028) | 40 | (7 623) | 150 | 48 920 |

Notes aux états financiers

1) Faits caractéristiques de l'exercice

Les circonstances qui affectent la comparabilité des exercices présentés sont essentiellement celles décrites ci-dessous.

La Société a bénéficié des exonérations de charges sociales relatives au statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le 1^{er} janvier 2004. Ce régime a pris fin au 31 décembre 2006, conformément aux textes législatifs en vigueur.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

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

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06 et n° 2002-10 relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005.

b) Changements de réglementation et de méthodes comptables

Aucun changement de réglementation ni de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Les modifications dans les méthodes d'évaluation retenues à compter du 1^{er} janvier 2005 lors de la première application de la nouvelle réglementation sur les actifs (Règlement CRC n° 2004-06 relatif à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs), sont présentées ci-après.

Conformément à la réglementation comptable française (PCG, art. 314-1), l'effet des nouvelles méthodes, après impôt exigible, et calculé comme si la nouvelle méthode avait toujours été appliquée, a été imputé dans les capitaux propres au poste « report à nouveau » à l'ouverture de l'exercice 2005.

b1) Traitement des immobilisations incorporelles

En application de la nouvelle réglementation comptable sur les actifs, applicable à compter du 1^{er} janvier 2005, une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

En accord avec cette réglementation, les dépenses de propriété intellectuelle sont comptabilisées en charges en raison de la difficulté d'évaluer avec fiabilité le coût de ces dépenses au moment de la signature du contrat.

b2) Traitement des produits consommés

La Société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, qui a aligné la définition des stocks sur celle de la norme IAS 2, selon laquelle ne peuvent être inscrits dans cette rubrique que les éléments destinés à être vendus en l'état ou à l'issue d'un processus de production, exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche et développement. Toutefois, la part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice doit être inscrite en charges constatées d'avance, en application du Plan Comptable Général.

L'incidence de ce changement de réglementation a eu un impact positif de 956 milliers d'euros sur les capitaux propres à l'ouverture de l'exercice clos le 31 décembre 2005.

c) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

c1) Amortissement économique pour dépréciation

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilisation estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée d'utilisation propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

| | |
|---|--------|
| Agencements et aménagements des constructions | 10 ans |
| Installations techniques, matériel et outillage | 5 ans |
| Matériel et mobilier de bureau | 5 ans |
| Matériel informatique | 3 ans |

c2) Amortissement dérogatoire

Un amortissement fiscal est constaté sur le matériel et outillage affecté à la recherche. Pour les investissements réalisés à ce titre entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007, la Société a opté pour l'application du coefficient dégressif majoré.

En application de la réglementation comptable française, l'avantage fiscal correspondant à l'excédent de l'amortissement fiscal sur l'amortissement économique est porté au passif au compte amortissement dérogatoire, qui est présenté au bilan dans les capitaux propres en « Provisions réglementées ».

d) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

d1) Frais de recherche et de développement

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06 à compter du 1^{er} janvier 2005, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par la Société antérieurement au changement de réglementation.

La Société sous-traite l'essentiel de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

d2) Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées sont évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Ces éléments sont amortis sur la durée de leur utilisation par la Société, selon les coefficients annuels suivants :

| | |
|-----------|-----|
| Brevets | 20% |
| Logiciels | 50% |

e) Disponibilités et placements

Les disponibilités comprennent les espèces et toutes les valeurs qui, en raison de leur nature, sont immédiatement convertibles en espèces pour leur montant nominal.

Les valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont des titres non représentatifs d'une quote-part de capital, dont l'achat constitue un placement de trésorerie transitoire ou permanent, non spéculatif. L'objectif de la Société est d'obtenir une rentabilité minimale mesurée en général en référence à l'EONIA, par la perception d'un revenu (dividendes ou intérêts) et/ou par la réalisation d'une plus-value de la revente.

La Société compare lors de chaque clôture le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement à leur valeur d'inventaire, cette dernière étant pour les SICAV et fonds communs de placement monétaires leur valeur liquidative, pour chaque ligne de titres.

Seules les moins-values latentes affectent le résultat de l'exercice. Elles font l'objet d'une provision pour dépréciation. Les plus-values latentes ne sont pas comptabilisées mais sont néanmoins soumises à l'impôt sur les bénéfices.

f) Impôt sur les bénéfices et crédit d'impôt recherche

L'impôt sur les bénéfices est comptabilisé selon la méthode de l'impôt exigible. Dans cette méthode, la charge d'impôt de l'exercice est le montant dû à l'Etat, le produit d'impôt de l'exercice est le crédit d'impôt octroyé par l'Etat au titre de l'exercice, et il n'est pas tenu compte de l'impôt différé résultant des effets futurs des différences temporaires et déficits fiscaux reportables.

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les bénéfices dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

g) Avances conditionnées et autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les avances reçues de l'Etat comportent généralement une part dont le remboursement est obligatoire, classée en emprunts, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées. Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres ».

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement sont comptabilisées dans le résultat exceptionnel de l'exercice d'octroi.

Depuis janvier 2004 et jusqu'au 31 décembre 2006, la Société a bénéficié du nouveau statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »). A ce titre, elle a bénéficié de réductions de charges de sécurité sociale pour ses salariés affectés principalement à des projets de recherche.

h) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

i) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond exclusivement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques. Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants reçus avant que les critères de reconnaissance du chiffre d'affaires décrits ci-avant ne soient remplis, sont comptabilisés en produits constatés d'avance.

Lorsque les paiements reçus sont soumis à une condition résolutoire, le chiffre d'affaires est comptabilisé et une provision pour risques est constituée à hauteur du chiffre d'affaires dégagé.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

3) Immobilisations incorporelles

Les variations des immobilisations incorporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Logiciels | Brevets | Options sur licences et licences | Total |
|--|------------------|----------------|---|--------------|
| Exercice clos le 31 décembre 2006 | | | | |
| Solde net à l'ouverture | 11 | 23 | — | 34 |
| Acquisitions | 29 | — | — | 29 |
| Amortissements et provisions | (11) | (6) | — | (17) |
| Solde net à la clôture | 29 | 17 | — | 46 |
| Exercice clos le 31 décembre 2007 | | | | |
| Solde net à l'ouverture | 29 | 17 | — | 46 |
| Acquisitions | - | 38 | - | 38 |
| Amortissements et provisions | (6) | (28) | - | (34) |
| Solde net à la clôture | 23 | 27 | - | 50 |

4) Immobilisations corporelles

Les variations des postes constructions et installations techniques, matériel et outillage s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | <u>Constructions</u> | <u>Installations techniques, matériel et outillage</u> | <u>Autres immobilisations corporelles</u> |
|--|----------------------|--|---|
| Exercice clos le 31 décembre 2006 | | | |
| Solde net à l'ouverture | 204 | 454 | 26 |
| Acquisitions | 25 | 288 | 47 |
| Cessions | — | (32) | (1) |
| Amortissements | (33) | (198) | (16) |
| Solde net à la clôture | 196 | 511 | 56 |
| Exercice clos le 31 décembre 2007 | | | |
| Solde net à l'ouverture | 196 | 511 | 56 |
| Acquisitions | - | 128 | 79 |
| Cessions | - | (122) | - |
| Amortissements | (34) | (103) | (32) |
| Dépréciations | (127) | | |
| Solde net à la clôture | 34 | 415 | 103 |

5) Stocks

Néant

6) Clients et comptes rattachés

| | <u>Au 31 décembre</u> | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| Clients – part à court terme | 39 | - | 26 |
| Clients – part long terme | - | - | - |
| Total Clients et comptes rattachés | 39 | - | 26 |

7) Autres créances

Les autres créances s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | <u>Au 31 décembre</u> | | |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| Autres créances — part à court terme | 1 233 | 2 303 | 2 550 |
| Autres créances — part à long terme | 2 792 | 3 765 | 5 896 |
| Total des autres créances | 4 025 | 6 068 | 8 446 |

Les autres créances — part à court terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Avances et acomptes versés aux fournisseurs | 13 | 12 | 138 |
| Crédit de TVA | 397 | 664 | 607 |
| TVA déductible | 63 | 98 | 614 |
| Crédit d'impôt recherche 2002 | 688 | — | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003 | — | 948 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004 | — | — | 897 |
| Subventions et aides publiques | 63 | 90 | 126 |
| Actionnaires – capital appelé | — | 407 | — |
| Autres créances | 9 | 84 | 168 |
| Autres créances — part à court terme | 1 233 | 2 303 | 2 550 |

Au 31 décembre 2007, les subventions et aides publiques à recevoir concernaient essentiellement une aide à recevoir du Ministère de la recherche (121 milliers d'euros) intégralement provisionnée à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2004 (voir Note 12).

Au 31 décembre 2007, figure dans ce poste le crédit d'impôt recherche 2004 remboursable en 2008.

Les autres créances — part à long terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003 | 948 | — | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004 | 897 | 897 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005 | 946 | 946 | 946 |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2006 | — | 1 922 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007 | — | — | 4 950 |
| Autres créances — part à long terme | 2 792 | 3 765 | 5 896 |

Depuis sa création et jusqu'en 2001, la Société a bénéficié d'un remboursement systématique de l'intégralité du Crédit d'Impôt Recherche l'année de sa déclaration, soit l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultats, en raison du statut particulier des sociétés nouvelles, créées à partir du 1^{er} janvier 1999, qui remplissent les conditions fixées par l'article 44 sexies II et III du CGI quant à la nature de leur activité. Ce statut n'étant valable que pour trois ans, le remboursement ne devrait être effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2002 et suivants. Néanmoins, le crédit d'impôt recherche au titre de 2006 a été remboursé à la Société en 2007 suite au changement de législation fiscale dont bénéficient désormais les Jeunes Entreprises Innovantes. Ne bénéficiant plus de ce statut fiscal depuis le 1^{er} janvier 2007, le remboursement du crédit d'impôt recherche de la Société ne devrait être à nouveau effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2007 et suivants.

Ainsi, le crédit d'impôt recherche 2004 devrait être remboursé en 2008 (et a été comptabilisé à ce titre en actifs courants au 31 décembre 2007), le crédit d'impôt recherche 2005 devrait être remboursé en 2009, et le crédit d'impôt recherche 2007 devrait être remboursé en 2011.

8) Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les comptes bancaires courants concernent les comptes en euros et dollars U.S. ouverts auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais.

Les titres de placement sont essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais.

Le montant total des plus-values latentes relatives à ces produits financiers, soit, 444 milliers d'euros au 31 décembre 2005 et 110 milliers d'euros au 31 décembre 2006, et 713 milliers d'euros au 31 décembre 2007 a fait l'objet d'une réintégration fiscale.

9) Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|----------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche | 1 497 | 1 729 | 1 565 |
| Autres charges constatées d'avance | 117 | 294 | 829 |
| Total des charges constatées d'avance | 1 614 | 2 023 | 2 394 |

Comme indiqué en Note 2 b2, la société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, applicable à compter du 1^{er} janvier 2005, exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche. La part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice est désormais inscrite en charges constatées d'avance.

10) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 1 euro, en milliers) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Actions ordinaires de catégorie O | 8 | 24 983 | 25 170 |
| Actions privilégiées de catégorie A | 56 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie B | 145 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie C | 336 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie D | 67 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie Dbis | 133 | — | - |
| Total | 745 | 24 983 | 25 170 |

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Lors de l'assemblée générale mixte du 13 juin 2005, 133 333 actions privilégiées de catégorie D ont été transformées en actions privilégiées de catégorie D bis.

Lors de l'assemblée générale mixte du 29 mars 2006, les actions de catégorie D et D bis ont été réunies dans une catégorie D unique. Lors de cette même assemblée, 112 360 actions privilégiées de catégorie D ont été créées, portant le capital social à 857 394 euros. Lors de cette même assemblée, la valeur nominale de l'action a été divisée par vingt, portant le capital à 17 147 880 actions de valeur nominal 0,05 euros, pour un capital social inchangé de 857 394 euros.

Le 29 août 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 3 810 euros portant le capital social à 861 204 euros.

Le 17 octobre 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 000 euros portant le capital social à 863 204 euros.

Le 3 novembre 2006, suite à l'introduction en bourse de la société, le Directoire a constaté deux augmentations de capital successives de montants respectifs 277 108,40 euros et 55 555,55 euros, portant le capital social à 1 195 867,95 euros.

Le 30 novembre 2006, suite à l'exercice de la clause de sur-allocation dans le cadre de l'introduction en bourse de la société, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 41 566,25 euros, portant le capital social à 1 237 434,20 euros.

Le 15 janvier 2007, suite à l'exercice de différents bons de souscription d'actions, bons de créateurs d'entreprises et options de souscription d'actions en novembre et décembre 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 11 705 euros, portant le capital social à 1 249 139,20 euros au 31 décembre 2006.

Le 12 mars 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en janvier et février 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 6 425 euros, portant le capital social à 1 255 564,20 euros.

Le 1^{er} juin 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en avril et mai 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 710 euros, portant le capital social à 1 258 274,20 euros.

Le 22 janvier 2008, suite à l'exercice d'options de souscription d'actions en juillet et décembre 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 238,75 euros, portant le capital social à 1 258 512,95 euros au 31 décembre 2007.

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

| | BSPCE | BSA | Options de souscription | Total |
|--|---------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| Solde initial — 23 septembre 1999 | — | — | — | — |
| Bons et options émis le 28 avril 2000 | 18 750 | — | — | 18 750 |
| Solde au 31 décembre 2000 | 18 750 | — | — | 18 750 |
| Bons et options émis le 22 décembre 2001 | — | 15 500 | — | 15 500 |
| Solde au 31 décembre 2001 | 18 750 | 15 500 | — | 34 250 |
| Bons et options émis le 15 mai 2002 | 12 750 | — | — | 12 750 |
| Solde au 31 décembre 2002 | 31 500 | 15 500 | — | 47 000 |
| Bons et options émis le 3 juillet 2003 | — | 3 000 | 28 500 | 31 500 |
| Bons et options annulés en 2003 | (1 500) | — | — | (1 500) |
| Solde au 31 décembre 2003 | 30 000 | 18 500 | 28 500 | 77 000 |
| Bons et options annulés en 2004 | (250) | — | (5 250) | (5 500) |
| Bons et options exercés en 2004 | (18 750) | — | — | (18 750) |
| Solde au 31 décembre 2004 | 11 000 | 18 500 | 23 250 | 52 750 |
| Options émises le 13 juin 2005 | — | — | 25 000 | 25 000 |
| Solde au 31 décembre 2005 | 11 000 | 18 500 | 48 250 | 77 750 |
| Bons et options annulés en 2006 | — | — | (4 050) | (4 050) |
| Bons et options exercés en 2006 | (1 865) | (15 500) | (150) | (17 515) |
| Solde au 31 décembre 2006 | 9 135 | 3 000 | 44 050 | 56 185 |
| Bons et options annulés en 2007 | — | — | (121,75) | (121,75) |
| Bons et options exercés en 2007 | (9 135) | — | (238,75) | (9 373,75) |
| Solde au 31 décembre 2007 | - | 3 000 | 43 690 | 46 690 |

Chaque BSA, BSPCE ou option de souscription d'action donne droit à la souscription de vingt actions à créer, compte tenu de la division de la valeur nominale de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006. Au 31 décembre 2007, les 46 690 BSA ou options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 933 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Le 22 décembre 2001, 15 500 BSA₂₀₀₁ ont été autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire en deux tranches distinctes :

- Une tranche de 7 500 BSA₂₀₀₁ d'actions à bons de souscription d'actions (« ABSA ») a été octroyée à Inserm Transfert Initiative SA, actionnaire de la Société.
- Une tranche de 8 000 BSA₂₀₀₁. Parmi ces derniers, 6 000 ont été alloués aux membres du Conseil Scientifique (1 500 pour chacun de ses quatre membres) et 2 000 à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société.

Les 8 000 BSA₂₀₀₁ mentionnés ci-dessus donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 30,49 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 1,525 euros après division du nominal), en tranches annuelles d'1/4, entre le 22 décembre 2002 et le 22 décembre 2006. Ils ont été exercés en totalité au cours de l'année 2006.

Les 7 500 BSA₂₀₀₁ attribués à Inserm Transfert Initiative SA donnent droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 59,50 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 2,975 euros après division du nominal). Ces bons pouvaient être exercés en totalité ou partiellement à compter du premier jour ouvré suivant le 31 décembre 2002 et jusqu'au 22 décembre 2006. Ils ont été exercés en totalité au cours de l'année 2006.

Les 18 750 BSPCE exercés en 2004 étaient des BSPCE₂₀₀₀, provenant des 1,250 BSPCE₂₀₀₀ autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 avril 2000, après division par quinze du nominal décidé par l'Assemblée Générale du 22 décembre 2001. Ces BSPCE₂₀₀₀ ont été attribués à trois employés : Hervé Brailly, François Romagné et Christian Belmont. Ces bons ont été entièrement exercés en 2004.

L'Assemblée Générale Mixte du 22 décembre 2001 a autorisé l'émission de 12 750 BSPCE₂₀₀₁. Ces options ont été attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 15 mai 2002. Leur prix d'exercice est de 1,525 euros par action. Ces options étaient exerçables à tout moment depuis leur autorisation jusqu'au 14 mai 2007 (5 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 14 mai 2006.

1 750 BSPCE₂₀₀₁ ont été annulés consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2003 et 2004. Par ailleurs, respectivement 1 865 et 9 135 BSPCE₂₀₀₁ ont été exercés en 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, il ne restait plus de BSPCE₂₀₀₁ exercable.

Le 1^{er} juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA₂₀₀₃ et 28 500 options de souscription (« Stock-Options₂₀₀₃ »). Les BSA₂₀₀₃ ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les Stock-Options₂₀₀₃ attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1^{er} juillet 2003. Le prix d'exercice des BSA₂₀₀₃ et Stock-Options₂₀₀₃ est de 2,975 euros par action. Les Stock-Options₂₀₀₃ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 30 juin 2013 (10 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 30 juin 2007.

5 421,25 Stock-Options₂₀₀₃ ont été annulées consécutivement à la démission de salariés bénéficiaires en 2004, 2006 et 2007. Par ailleurs, respectivement 150 et 238,75 Stock-Options₂₀₀₃ ont été exercés en 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, il restait 22 690 Stock-Options₂₀₀₃ exercables.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options₂₀₀₄ »). Les Stock-Options₂₀₀₄ ont été attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 13 juin 2005. Le prix d'exercice des Stock-Options₂₀₀₄ est de 75,00 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 3,75 euros après division du nominal). Les Stock-Options₂₀₀₄ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 12 juin 2015 (10 ans). Toutefois, les conditions d'acquisition des droits sont les suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 13 juin 2009.

4 000 Stock-Options₂₀₀₄ ont été annulées consécutivement à la démission d'un salarié bénéficiaire en 2006. Au 31 décembre 2007, il restait 21 000 Stock-Options₂₀₀₄ exerçables.

Les opérations sur les actions gratuites au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« Actions Gratuites₂₀₀₆ »). 751 000 de ces Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril 2006. Les Actions Gratuites₂₀₀₆ seront acquises par le bénéficiaire à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution. S'ensuivra une période d'indisponibilité de deux ans pendant laquelle les actions ne seront pas cessibles.

Conformément au règlement du plan d'actions gratuites, 9 000 Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été reversées au plan consécutivement à la démission de salariés bénéficiaires en 2006 et 3 000 Actions Gratuites₂₀₀₆ suite à la démission en 2007 d'un salarié bénéficiaire.

En dehors de bons de souscription visés dans le tableau précédent, la Société a émis des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive attachés aux actions (ABSA) émises en contrepartie des augmentations de capital. Ces BSA sont arrivés à échéance le jour de l'admission des titres de la Société sur le marché Eurolist d'Euronext Paris en 2006. Ils ne sont plus exerçables.

11) Avances conditionnées, subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Avances conditionnées

Ce poste au bilan s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Oséo-Anvar ADI — 17/02/2000 | 223 | — | — |
| Oséo-Anvar ADI — 17/02/2000 (Conseil Général) | 46 | — | — |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 | 1 255 | — | — |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 91 | — | — |
| Oséo-Anvar EUREKA — 03/12/2003 | 400 | — | — |
| Avances conditionnées | 2 015 | — | — |

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet de plusieurs contrats ou avenants différents avec l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (« Anvar »), devenue Oséo-Anvar en 2006. Oséo-Anvar ayant acté, en 2006, les fins des programmes liés aux financements publics conditionnés ADI et EUREKA, ces avances ont toutes été reclassées en emprunts au 31 décembre 2006.

Subventions reçues des collectivités publiques

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions, et
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

Crédits d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont décrits en Note 22.

12) Provisions

Les provisions et variations de provisions s'analysent comme suit pour chacun des exercices 2005, 2006 et 2007 (en milliers d'euros) :

Exercice clos le 31 décembre 2005

| Provisions réglementées | Montant au 1^{er} janvier 2005 | Augmentations dotations | Diminutions reprises | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2005 |
|--------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|
| Amortissements dérogatoires | 210 | 34 | 22 | — | 222 |
| Total | 210 | 34 | 22 | — | 222 |

| Provisions pour risques et charges | Montant au 1^{er} janvier 2005 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2005 |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| Litiges | 61 | — | — | — | 61 |
| Perte de change | — | 1 | — | — | 1 |
| Pensions et obligations similaires | 8 | 8 | — | — | 16 |
| Total | 69 | 8 | — | — | 77 |

| Provision pour dépréciation | Montant au 1^{er} janvier 2005 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2005 |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| Sur immobilisations incorporelles | 197 | — | 197 | — | — |
| Sur stocks et en cours | 956 | — | 956 | — | — |
| Autres provisions pour dépréciation | 121 | — | — | — | 121 |
| Total | 1 274 | — | 1 153 | — | 121 |
| Total général | 1 554 | 42 | 1 175 | — | |
| Dont dotations et reprises | | | | | |
| D'exploitation | | 8 | 1 | — | |
| Financières | | 1 | — | — | |
| Exceptionnelles | | 34 | 22 | | |

Exercice clos le 31 décembre 2006

| Provisions réglementées | Montant au 1^{er} janvier 2006 | Augmentations dotations | Diminutions reprises | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2006 |
|--------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|
| Amortissements dérogatoires | 222 | 43 | (81) | — | 183 |
| Total | 222 | 43 | (81) | — | 183 |

| Provisions pour risques et charges | Montant au 1^{er} janvier 2006 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2006 |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------------|--|------------------------------------|
| Litiges | 61 | — | (61) | — | — |
| Perte de change | 1 | — | (1) | — | — |
| Pensions et obligations similaires | 16 | 110 | — | — | 126 |
| Total | 77 | 110 | (62) | — | 126 |

| Provisions réglementées | Montant au 1^{er} janvier 2006 | Augmentations dotations | Diminutions reprises | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2006 |
|--|---|------------------------------------|--|--|--|
| Provision pour dépréciation | Montant au 1^{er} janvier 2006 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2006 |
| Provisions pour dépréciation de créances | 121 | — | — | — | 121 |
| Total | 121 | — | — | — | 121 |

Exercice clos le 31 décembre 2007

| Provisions réglementées | Montant au 1^{er} janvier 2007 | Augmentations dotations | Diminutions reprises | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2007 |
|--------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|--|--|
| Amortissements dérogatoires | 183 | 37 | 69 | — | 151 |
| Total | 183 | 37 | 69 | — | 151 |

| Provisions pour risques et charges | Montant au 1^{er} janvier 2007 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2007 |
|---|---|------------------------------------|--|--|--|
| Litiges | — | — | — | — | — |
| Provision pour risques et charges | — | 51 | — | — | 51 |
| Pensions et obligations similaires | 126 | 54 | — | — | 180 |
| Total | 126 | 105 | — | — | 231 |

| Provision pour dépréciation | Montant au 1^{er} janvier 2007 | Augmentations dotations | Diminutions montants utilisés | Diminutions montants non utilisés | Montant au 31 décembre 2007 |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|--|--|--|
| Autres provisions pour dépréciation | 121 | — | — | — | 121 |
| Dépréciation des agencements | — | 127 | — | — | 127 |
| Total | 121 | 127 | — | — | 248 |
| Total général | 430 | 269 | 69 | — | 630 |
| Dont dotations et reprises | | | | | |
| D'exploitation | | 54 | 69 | — | |
| Financières | | — | — | — | |
| Exceptionnelles | | 215 | — | — | |

Les provisions sur immobilisations incorporelles et stocks ont été reprises par le report à nouveau au 1^{er} janvier 2005, dans le cadre des changements de méthodes comptables décrits en Note 2 b.

Provision pour amortissement dérogatoire

Les amortissements dérogatoires sont comptabilisés en application des principes décrits en Note 2 c2.

Provision pour litiges

Depuis 2002, une provision à hauteur de 60 milliers d'euros avait été constatée pour couvrir un litige avec un salarié dont la Société a procédé au licenciement pour faute grave en 2002. Cette somme correspondait à la somme réclamée à la Société par le plaignant auprès du conseil des prud'hommes.

Un premier jugement a été rendu par le conseil des prud'hommes en juin 2005 rejetant la demande de l'ancien salarié. L'ancien salarié a fait appel de cette décision et le jugement d'appel a été rendu en mai 2006, rejetant à

nouveau la demande du plaignant. En l'absence de renvoi en cassation, la Société a repris cette provision au cours de l'exercice 2006.

Pensions et obligations similaires

Les indemnités de fin de carrière constituent le seul régime à prestations définies dont bénéficie le personnel de la Société.

En application de l'article L.123-13 du code de commerce repris par la recommandation CNC 2003 R-01, la société a fait le choix d'inscrire au bilan, sous forme de provision, le montant correspondant à tout ou partie de ces engagements.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Taux d'actualisation | 5,0% | 4,5% | 5,5% |
| Taux d'augmentation annuelle des salaires | 3,0% | 3,0% | 3,0% |

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Valeur actualisée des obligations financées | — | — | — |
| Juste valeur des actifs du régime | — | — | — |
| Valeur actualisée des obligations non financées | 16 | 126 | 180 |
| Pertes actuarielles non reconnues | — | — | — |
| Coût des services passés non reconnu | — | — | — |
| Provision inscrite au bilan | 16 | 126 | 180 |

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Coût des services rendus | 6 | 17 | 44 |
| Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice | 1 | 91 | 4 |
| Coût financier | 1 | 2 | 6 |
| Total | 8 | 110 | 54 |

Provision pour dépréciation de créance sur subvention

Cette provision, d'un montant de 121 millions d'euros, constituée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2004, reflète l'information reçue du Ministère de la Recherche selon laquelle ses ressources disponibles ne permettent pas d'en prévoir la date de versement effectif.

Provision pour dépréciation des immobilisations incorporelles

Comme indiqué en Note 2 b1, la valeur nette comptable de certaines immobilisations incorporelles a été imputée sur les capitaux propres au 1^{er} janvier 2005.

Provision pour dépréciation des stocks

Les stocks ont été dépréciés par voie de provision pour tenir compte de l'estimation par la direction de leur valeur actuelle au 31 décembre 2004. Comme indiqué en Note 2 b2, la Société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2005, exclut désormais que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche.

Provision pour dépréciation des immobilisations corporelles

La société a signé au 4^{ème} trimestre 2007 un protocole foncier afin d'acquérir un ensemble immobilier en prévision d'un déménagement de ses activités vers le 4^{ème} trimestre 2008. En conséquence, la société a déprécié une partie de la valeur nette comptable des agencements des locaux actuellement occupés, pour un montant de 127 milliers d'euro.

Provision pour charges

Une provision de 51 milliers d'euro pour réhabilitation du siège social a été constituée en prévision du déménagement de la société d'ici la fin de l'année 2008. Cette provision est liée à une clause du bail commercial prévoyant une remise en état du bâtiment, qui n'était pas adapté à une activité de laboratoire lors de notre emménagement en 2001.

13) Emprunts et dettes

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|----------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 | 145 | 200 | 438 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 13 | 17 | 39 |
| Emprunt bancaire | 3 | — | — |
| Oséo-Anvar IMF — 20/07/2006 | — | 360 | — |
| Oséo-Anvar EUREKA — 03/12/2003 | — | — | 145 |
| Total à court terme | 161 | 577 | 622 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 | 200 | 1 878 | 1 440 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 18 | 167 | 128 |
| Oséo-Anvar EUREKA — 03/12/2003 | 180 | 671 | 526 |
| Total à long terme | 398 | 2 716 | 2 094 |
| Total des emprunts et dettes | 559 | 3 293 | 2 716 |

Les montants dus à l'Oséo-Anvar représentent la part remboursable sans condition de succès technique ou commercial des aides à l'innovation telles que décrites en Note 11. Les montants présentés à court terme au 31 décembre 2007 sont remboursables en 2008.

14) Chiffre d'affaires et produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2007, les produits constatés d'avance sont principalement afférents aux accords avec Novo Nordisk A/S.

Le chiffre d'affaires provient intégralement des revenus des accords de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S, comptabilisés selon les principes décrits en Note 2 i.

15) Achats de matières premières et autres approvisionnements

Les achats de matières premières et autres approvisionnements comprennent les coûts d'achat auprès de tiers des produits développés par la Société, qui n'a pas de capacité de production. Ces coûts comprennent également les coûts d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et utilisés dans son activité de recherche et développement.

16) Variation de stocks de matières premières

Préalablement à la première application de la nouvelle réglementation sur les actifs au 1^{er} janvier 2005, décrite en Note 2 b2, les achats non consommés à la clôture faisaient l'objet d'une comptabilisation en stocks. Ces stocks étaient dépréciés par voie de provision pour tenir compte de l'estimation par la direction de leur valeur actuelle à la clôture.

17) Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|-------------------------------------|----------------|-----------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Sous-traitance | (2 434) | (4 079) | (8 064) |
| Frais de brevets | (227) | (302) | (185) |
| Frais de licences et options sur licences | (228) | (641) | (808) |
| Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires | (231) | (300) | (362) |
| Location, maintenance et charges d'entretien | (439) | (782) | (924) |
| Frais de déplacements et de congrès | (490) | (678) | (886) |
| Honoraires non scientifiques | (313) | (618) | (920) |
| Marketing, communication et relations publiques | (78) | (207) | (555) |
| Télécommunications | (41) | (76) | (77) |
| Assurance | (38) | (66) | (116) |
| Frais bancaires | (5) | (7) | (15) |
| Autres | (199) | (321) | (454) |
| Autres achats et charges externes | (4 724) | (8 077) | (13 364) |

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique pilote, études de tolérance et autres expériences et modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.).

Les frais de propriété intellectuelle comprennent, d'une part, les dépenses liées aux brevets et demandes de brevets sur les inventions de la Société ainsi que sur les inventions de tiers et, d'autre part, les coûts liés aux options sur licences et licences sur les inventions desdits tiers. Comme indiqué en Note 2 b1, le traitement comptable de ces frais de propriété intellectuelle a été modifié à compter du 1^{er} janvier 2005 suite à l'évolution des règles comptables françaises.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche.

La Société est locataire de ses bureaux (cf. Note 23) et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue son parc informatique.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés.

Pour les exercices clos les 31 décembre 2007, 2006 et 2005, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de personnel intérimaire et des coûts de formation du personnel.

18) Coûts de personnel

La Société employait 85 personnes au 31 décembre 2007, contre respectivement 67 et 54 aux 31 décembre 2006 et 2005.

La Société a obtenu en 2004 le statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »). Ce statut lui permettait, jusqu'au 31 décembre 2006, de bénéficier d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de

recherche. Conformément aux textes législatifs en vigueur, ce statut a pris fin à la clôture de l'exercice précédant le 8ème anniversaire de la Société, soit au 31 décembre 2006.

La Société a fait l'objet d'un contrôle de la part de l'URSSAF en 2005. A l'issue de ce contrôle qui a porté sur les exercices 2002 à 2004, aucun redressement n'a été notifié.

19) Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations

Les dotations aux amortissements et aux provisions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|---|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Dotations aux amortissements sur immobilisations | (293) | (289) | (273) |
| Dotations aux provisions sur immobilisations | — | — | — |
| Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations | (293) | (289) | (273) |

20) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|--------------|------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Produits de cession de valeurs mobilières de placement | 279 | 1 204 | 239 |
| Intérêts sur emprunts | — | — | — |
| Gains / (pertes) de change | 6 | (6) | (40) |
| Agios | — | (8) | — |
| Produits / (charges) financiers, nets | 285 | 1 198 | 199 |

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. ouvert en 2002. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

21) Produits et charges exceptionnels, nets

Les produits et charges exceptionnels s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|---|------------------------------|-----------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Produits exceptionnels | | | |
| Produits sur exercices antérieurs | 20 | 14 | 3 |
| Prix de cession des immobilisations cédées | — | 3 | 46 |
| Reprise sur amortissements dérogatoires | 22 | 81 | 65 |
| Aide Schering sur reprise de l'établissement de Lyon | 40 | — | — |
| Charges exceptionnelles | | | |
| Charges sur exercices antérieurs | (9) | (2) | (14) |
| Valeur nette comptable des immobilisations cédées ou rebutées | — | (3) | (52) |
| Dotation aux amortissements dérogatoires | (34) | (43) | (37) |
| Dotation aux amortissements exceptionnels | — | — | (178) |
| Produits / (charges) exceptionnels, nets | 39 | 50 | (165) |

22) Impôts sur les bénéfiques

Déficits reportables

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 45 615 milliers d'euros au 31 décembre 2007. La base active nette d'imposition différée inclut également des différences temporaires passives pour un montant de 945 milliers d'euros.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

En application des principes décrits en Note 2 f, aucun impôt différé n'est comptabilisé dans les comptes de la Société.

La Société a fait l'objet de deux contrôles fiscaux en 2004 et 2005. Le contrôle de 2004 était un contrôle général de l'impôt sur les Sociétés pour les exercices clos les 31 décembre 2000, 2001 et 2002. Le contrôle de 2005 a porté spécifiquement sur la conformité des modalités de facturation aux règles de l'Union européenne en matière de TVA. Aucun redressement ayant une incidence sur sa trésorerie n'a été notifié à la Société à l'issue de ces deux contrôles, qui ont réduit le montant des déficits fiscaux reportables de 92 milliers d'euros.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche. Conformément au principe décrit en Note 2f, le Crédit d'Impôt Recherche est comptabilisé au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt et de sa comptabilisation au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005 | 946 | — | |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2006 | — | 1 922 | |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007 | - | - | 4 950 |
| Crédit d'impôt recherche | 946 | 1 922 | 4 950 |

23) Engagements

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d'approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture de l'une des substances actives utilisées par la Société. Outre l'obligation contractuelle d'exclusivité et d'engagement d'achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d'une indemnité de rupture de 250 milliers d'euros en cas d'arrêt anticipé du contrat.

La Société a signé en octobre 2007 un contrat de développement et de production avec la société SIGMA ALDRICH division SAFIC PROLIGO, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une des substances actives utilisées par la Société. A l'achèvement de la dernière phase de développement, si la société choisit de confier la fabrication du produit à un tiers, elle sera redevable d'une indemnité de rupture de 5 millions d'euros diminué des sommes déjà versées par celle-ci à SAFIC dans le cadre de ce contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec ECS, filiale de la Société Générale, et Dell Computers, pour la location de son matériel informatique. Le montant des redevances futures à ce titre s'analysait comme suit au 31 décembre 2007 :

- Obligations envers ECS : 34 milliers d'euro
- Obligations envers Dell : 44 milliers d'euro

La Société prend en location des locaux à Marseille, Lyon et Nantes. Les locaux de Nantes font l'objet d'un contrat cadre avec le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en contrepartie d'un paiement annuel de 13 milliers d'euros toutes taxes comprises. Ce contrat arrive à échéance le 1^{er} avril 2006.

Obligations au titre des contrats de crédit bail

La société a contracté avec Sogelease, filiale de la Société Générale, pour le financement de matériels de laboratoire.

Le montant des redevances futures à ce titre s'élevait au 31 décembre 2007 à 1 019 milliers d'euro.

Les locaux de Marseille et Lyon font l'objet de baux commerciaux à long terme, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial d'une durée de 9 ans le 1er février 2001. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur environ 800 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel était fixé à 86 051 euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités. Compte-tenu du déménagement programmé de la Société pour la fin de l'année 2008, il devrait être mis fin à ce contrat dans le courant de l'année 2008.
- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial le 31 juillet 2006. Le contrat porte sur environ 304 mètres carrés dans lesquels sont installés des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel était fixé à 41 055 euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités. Compte-tenu du déménagement programmé de la Société pour la fin de l'année 2008, ce contrat de bail ne devrait pas être renouvelé.
- Lyon : la Société a conclu un bail commercial d'une durée de 9 ans le 1er septembre 2005. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur 324 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait

l'objet d'une actualisation annuelle automatique à la date anniversaire du contrat, sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel est fixé à 136 595 euros, hors taxes mais y compris la plupart des charges pour la fourniture d'utilités.

Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure, dans le cadre de ses opérations courantes, des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

24) Evénements postérieurs à la clôture

La Société a décidé de créer un Etablissement Pharmaceutique, filiale à 100% de la Société. Le dossier est en cours de constitution. La constitution de cette filiale sera faite et acceptée sous réserve de la réalisation des deux conditions suspensives suivantes : l'autorisation d'ouverture délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé d'une part et l'inscription à l'ordre des pharmaciens, section B, d'autre part.

Dans sa délibération en date du 12 juillet 2007, le Conseil Municipal de la Ville de Marseille a approuvé le protocole foncier de cession à Innate Pharma d'une parcelle d'environ 10 000 m² ainsi que d'un ensemble immobilier d'environ 3 000 m² existant sur cette parcelle pour un montant de 1,5 million d'euros. La Société envisage de réaliser des travaux de rénovation et de transformation du bâtiment pour un montant d'environ 4,8 millions d'euros. La Société a obtenu un accord de financement pour cette opération auprès de Sogebail, et a accepté cette proposition en date du 8 janvier 2008. Les actes notariés de cession du bâtiment et de crédit bail immobilier sont en cours de préparation, la signature de ces actes devrait intervenir vers la fin du 1^{er} trimestre 2008.

Le 31 janvier 2008, Novo Nordisk A/S, actionnaire de la Société et partenaire stratégique de celle-ci dans le développement de l'une de ses trois plate-formes de produits, celle de la pharmacologie des cellules Natural Killers ("NK"), a annoncé son intention de sortir du champ de la cancérologie. Cette décision, même si elle n'implique pas la fin de l'accord de collaboration et de licence en cours, qui continue dans les domaines thérapeutiques autre que le cancer, dont l'inflammation, nécessite que les conditions contractuelles existantes entre les deux parties soient rediscutées et, probablement, renégociées partiellement. A la date d'arrêt des comptes par le Directoire, soit le 13 mars 2008, des discussions en ce sens avec Novo Nordisk A/S étaient en cours mais n'avaient pas encore abouties.

Au cours du premier trimestre, la Société a créé une filiale aux Etats-Unis.

20.2 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS CLOS AU 31 DÉCEMBRE 2007 EN NORMES FRANÇAISES

20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les Comptes Annuels en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs les 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 2007, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société INNATE PHARMA, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

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

1. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France. Ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

2. Justification de nos 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 :

Règles et principes comptables

Les notes 2b1, 2d et 2d1 de l'annexe exposent le traitement comptable appliqué aux immobilisations incorporelles et aux frais de recherche et développement engagés par votre société.

La note 2b2 décrit le traitement comptable des produits consommés dans le cadre des activités de recherche et développement.

La note 2i expose les règles et méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et les prestations 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 fournies dans les notes annexes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 2d1 de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de l'avancement des travaux de recherche et développement lors de la comptabilisation des charges de sous-traitance concernées. Nos travaux ont consisté à apprécier le caractère raisonnable des données et hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations, et à vérifier

l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le degré d'avancement et l'appliquer au coût total du contrat.

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.

3. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire 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 de capital (ou des droits de vote) vous ont été communiquées dans le rapport de gestion

Fait à Marseille, le 13 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA

Membre de PKF INTERNATIONAL

Guy CASTINEL

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT

Philippe WILLEMIN

20.2.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées pour l'exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

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. 225-88 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. 225-58 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 effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Contrats de location longue durée d'un véhicule de direction pour les membres du Directoire:

- Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire : le montant pris en charge par votre société au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 6.192 euros ;
- Monsieur François Romagné, membre du Directoire : le montant pris en charge par votre société au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 4.599 euros ; et
- Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire : le montant pris en charge par votre société au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 7.438 euros.

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

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.

Modifications des contrats de travail des membres du Directoire

Le Conseil de Surveillance du 15 mars 2007 a autorisé la modification des contrats de travail des membres du Directoire selon les termes suivants :

- Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, a reçu une rémunération fixe mensuelle de 15.210 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié en 2007, d'un bonus individuel de 80.000 euros, au titre de l'exercice 2006, tels que visés par le comité de rémunération du 19 Janvier 2007, et d'un bonus collectif de 10.500 euros.
- Monsieur François Romagné, membre du Directoire, a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12.245 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié en 2007, d'un bonus individuel de 40.000 euros, au titre de l'exercice 2006, tels que visés par le comité de rémunération du 19 Janvier 2007, et d'un bonus collectif de 8.460 euros.
- Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire, a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12.335 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1^{er} janvier 2007 et a bénéficié en 2007, d'un bonus individuel de 50.000 euros, au titre de l'exercice 2006, tels que visés par le comité de rémunération du 19 Janvier 2007, et d'un bonus collectif de 8.460 euros.

Souscription au profit de Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, à une Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprises (GSC)

Cette convention a été autorisée par le Conseil de Surveillance du 23 septembre 2005.

Elle a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage, dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale. La GSC a été mise en place à compter du 1er avril 2006. Le montant pris en charge par la société au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 6.261 euros.

Souscription au profit de Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, d'un contrat retraite « article 83 »

Monsieur Herbé Brailly, Président du Directoire, bénéficie d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de votre société.

Le montant pris en charge par votre société au titre de l'exercice 2007 s'est élevé à 3.349 euros.

Marseille, le 13 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA
Membre de PKF INTERNATIONAL

Guy CASTINEL

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT

Philippe WILLEMIN

20.3 COMPTES SELON LES NORMES IFRS AU 31 DÉCEMBRE 2007

Bilan (en milliers d'euros)

| | Note | Au 31 décembre | | |
|---|------|----------------|---------------|---------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Actif | | | | |
| Actif courant | | | | |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 4 | 2 585 | 6 159 | 2 482 |
| Instruments financiers courants | 4 | 15 757 | 53 664 | 48 301 |
| Créances courantes et charges constatées d'avance | 5 | 2 866 | 4 450 | 4 812 |
| Total actif courant | | 21 209 | 64 273 | 55 595 |
| Actif non courant | | | | |
| Autres débiteurs non courants | 6 | 2 792 | 3 765 | 5 896 |
| Immobilisations corporelles | 7 | 707 | 774 | 1 517 |
| Autres actifs immobilisés | | 59 | 442 | 145 |
| Total actif non courant | | 3 558 | 4 982 | 7 558 |
| Total de l'actif | | 24 766 | 69 255 | 63 153 |
| Passif | | | | |
| Passif courant | | | | |
| Dettes opérationnelles | 8 | 2 030 | 9 452 | 9 670 |
| Passifs financiers | 9 | 169 | 585 | 826 |
| Provisions | 10 | 61 | - | 51 |
| Total passif courant | | 2 260 | 10 037 | 10 546 |
| Passif non courant | | | | |
| Subventions et financements publics conditionnés | 13 | 2 015 | — | — |
| Passifs financiers | 9 | 411 | 2 723 | 2 821 |
| Avantages au personnel | 11 | 16 | 126 | 180 |
| Total passif non courant | | 2 442 | 2 849 | 3 001 |
| Capitaux propres | | | | |
| Capital et réserves revenant aux actionnaires de la Société | | | | |
| Capital social | 12 | 745 | 1 249 | 1 259 |
| Prime d'émission | | 39 089 | 81 265 | 82 808 |
| Résultats non distribués | | (14 084) | (20 213) | (26 256) |
| Résultat de l'exercice | | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Autres éléments du résultat global | 4 | 444 | 110 | 713 |
| Total des capitaux propres revenant aux actionnaires de la Société | | 20 065 | 56 369 | 49 606 |
| Total du passif | | 24 766 | 69 255 | 63 153 |

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

| | Note | Exercice clos les 31 décembre | | |
|---|------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Revenus des accords de collaboration et de licence | 21 | 1 300 | 6 195 | 8 688 |
| Prestations de services accessoires | | — | 7 | — |
| Financements publics de dépenses de recherche | 13 | 1 144 | 2 275 | 5 602 |
| Produits opérationnels | | 2 444 | 8 477 | 14 290 |
| Achats consommés de matières, produits et fournitures | 15 | (944) | (2 201) | (2 766) |
| Coûts de propriété intellectuelle | 14 | (489) | (943) | (993) |
| Autres achats et charges externes | 15 | (4 106) | (6 907) | (12 007) |
| Charges de personnel autres que des paiements en actions | 16 | (2 795) | (4 053) | (5 573) |
| Paiements en actions | 17 | (214) | (1 187) | (1 260) |
| Amortissements et dépréciations | | (293) | (236) | (587) |
| Autres produits et charges, nets | 18 | (19) | (189) | (195) |
| Charges opérationnelles nettes | | (8 859) | (15 716) | (23 381) |
| Résultat opérationnel | | (6 415) | (7 239) | (9 091) |
| Produits / (charges) financiers, nets | 19 | 286 | 1 198 | 173 |
| Résultat avant impôts sur le résultat | | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Charge d'impôt sur le résultat | 20 | — | — | — |
| Résultat de l'exercice | | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Résultats par action revenant aux actionnaires de la Société : | | | | |
| (en € par action) | | | | |
| — de base | 24 | (0,41)* | (0,34) | (0,36) |
| — dilué | 24 | (0,41)* | (0,34) | (0,36) |

* : pro forma pour tenir compte de la division du nominal de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

| | Note | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|---------------|------------------------------|-----------------|----------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles | | | | |
| Résultat de l'exercice | | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Élimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités opérationnelles : | | | | |
| Amortissements et dépréciations | | 301 | 298 | 536 |
| Provisions pour charges et engagements sociaux | 10, 11 | — | 49 | 105 |
| Paiements en actions | 17 | 214 | 1 187 | 1 260 |
| (Plus) / moins-values de cession d'actifs | | — | — | 7 |
| Variations du fonds de roulement : | | | | |
| Créances courantes et charges constatées d'avance | | (1 268) | (1 584) | (362) |
| Autres débiteurs non courants | | (258) | (974) | (2 131) |
| Dettes opérationnelles | | (109) | 7 425 | 222 |
| Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations ⁽¹⁾ | | (7 249) | 360 | (9 282) |
| Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement | | | | |
| Acquisition d'actifs immobilisés | | (111) | (370) | (1 296) |
| Variation des autres actifs immobilisés | | (1) | (382) | 304 |
| Acquisition d'instruments financiers courants | 4 | (5 359) | (99 449) | — |
| Cession d'instruments financiers courants | | 4 041 | 61 209 | 5 966 |
| | | | | — |
| Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement | | (1 430) | (38 992) | 4 974 |
| Flux de trésorerie liés aux activités de financement ⁽²⁾ | | | | |
| Produit net de l'émission d'actions | | — | 41 493 | 293 |
| Encaissements provenant de nouveaux passifs financiers | 13 | 265 | 881 | 1 047 |
| Remboursements de passifs financiers | | (16) | (169) | (708) |
| Trésorerie nette provenant des activités de financement | | 249 | 42 206 | 631 |
| Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie | | (8 430) | 3 574 | (3 677) |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture | | 11 015 | 2 585 | 6 159 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture ⁽³⁾ | | 2 585 | 6 159 | 2 482 |
| <i>(1) Flux financiers décaissés</i> | | (8) | (7) | — |
| <i>(2) Acquisitions par location-financement sans incidence de trésorerie</i> | | — | (1) | (1 089) |
| <i>(3) Ne tient pas compte des instruments financiers courants</i> | | 15 757 | 53 664 | 48 301 |

**Tableau de variation des capitaux propres
(en milliers d'euros)**

| | Note | Nombre d'actions | Capital social | Prime d'émission | Réserves et report à nouveau | Résultat de l'exercice | Autres éléments du résultat global | Total revenant aux actionnaires de la Société |
|---|------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------|---|--|
| Solde au 31 décembre 2005 | | 745 | 745 | 39 089 | (14 084) | (6 129) | 444 | 20 065 |
| Affectation du résultat 2005 | | — | — | — | (6 129) | 6 129 | — | — |
| Paiements en actions | 17 | — | — | 1 187 | — | — | — | 1 187 |
| Résultat de l'exercice 2006 | | — | — | — | — | (6 042) | — | (6 042) |
| Augmentation de capital, 29 mars 2006 | | 2 247 | 112 | 9 835 | — | — | — | 9 947 |
| Introduction en bourse, 3 novembre 2006, offre au public et placement global | | 5 542 | 277 | 22 079 | — | — | — | 22 356 |
| Introduction en bourse, 3 novembre 2006, augmentation de capital Novo Nordisk | | 1 111 | 56 | 4 925 | — | — | — | 4 980 |
| Introduction en bourse, option sur-allocation, 30 novembre 2006 | | 831 | 42 | 3 412 | — | — | — | 3 454 |
| Exercice BSA, juillet 2006 | | 76 | 4 | 223 | — | — | — | 227 |
| Exercice BSA, octobre 2006 | | 40 | 2 | 59 | — | — | — | 61 |
| Exercice BSA, BCE, novembre 2006 | | 37 | 2 | 59 | — | — | — | 61 |
| Exercice BSA, BCE, décembre 2006 | | 197 | 10 | 397 | — | — | — | 407 |
| Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente | 4 | — | — | — | — | — | (334) | (334) |
| Solde au 31 décembre 2006 | | 24 983 | 1 249 | 81 265 | (20 213) | (6 042) | 110 | 56 369 |
| Affectation du résultat 2006 | | — | — | — | (6 042) | 6 042 | — | — |
| Paiements en actions | 17 | — | — | 1 260 | — | - | — | 1 260 |
| Résultat de l'exercice 2007 | | — | — | - | — | (8 918) | — | (8 918) |
| Exercice BCE, Janvier 2007 | | 49 | 2 | 72 | — | — | — | 74 |
| Exercice BCE, Février 2007 | | 80 | 4 | 118 | — | — | — | 122 |
| Exercice BCE, Avril 2007 | | 18 | 1 | 27 | — | — | — | 28 |
| Exercice BCE, Mai 2007 | | 36 | 2 | 53 | — | — | — | 55 |
| Exercice BSA, Juillet 2007 | | 3 | 0 | 9 | — | — | — | 10 |
| Exercice BSA, Décembre 2007 | | 2 | 0 | 5 | — | — | — | 5 |
| Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente | 4 | — | — | — | — | — | 603 | 603 |
| Solde au 31 décembre 2007 | | 25 170 | 1 259 | 82 808 | (26 256) | (8 918) | 713 | 49 606 |

Notes aux états financiers

1) La Société

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

Au 31 décembre 2007, la Société avait sept produits principaux en développement, aucun d'entre eux n'étant encore commercialisé.

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

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

Ces états financiers selon les normes IFRS ont été arrêtés par le Directoire le 13 mars 2008. Ils ne sont pas soumis à l'approbation de l'Assemblée générale.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les états financiers annuels de la Société ont été établis conformément au référentiel de normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards — IFRS) tel qu'adopté dans l'Union européenne. Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers disponibles à la vente évalués à leur juste valeur.

Lors de l'élaboration des états financiers conformément aux normes IFRS, la Société est amenée à procéder à certaines estimations et à retenir certaines hypothèses susceptibles d'avoir une incidence sur les montants des actifs et des passifs, des engagements hors bilan et des produits et des charges présentés pour la période concernée. Des estimations sont notamment utilisées, sans que la liste soit exhaustive, pour la détermination de la durée des amortissements, des provisions ainsi que pour l'évaluation de l'avantage résultant de paiements en actions. Ainsi les résultats réels pourront-ils différer de ces estimations.

La norme IFRS 7 Instruments financiers : informations à fournir et amendements complémentaires à IAS 1, Présentation des états financiers — Informations sur le capital, est entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2007. IFRS 7 introduit de nouvelles informations sur les instruments financiers. Cette norme n'a pas d'impact sur le classement et l'évaluation des instruments financiers de la Société.

La direction de la Société n'a pas évalué à ce jour les incidences détaillées de la norme IFRS 8 Secteurs opérationnels, applicable à compter du 1^{er} janvier 2009. Néanmoins, la Société devra consécutivement à l'adoption de IFRS 8 faire évoluer son information sectorielle pour se conformer à l'information présentée dans le reporting interne utilisé par la Direction.

La Société n'a pas adopté par anticipation l'interprétation IFRIC 8 Champ d'application d'IFRS 2, applicable aux exercices ouverts à compter du 1^{er} mai 2006. La direction estime que cette interprétation, qui précise les modalités de transactions au sein d'un groupe de sociétés, n'aura pas d'incidence sur les comptes de la Société selon les normes IFRS.

Les interprétations suivantes ont été publiées et approuvées par l'Union Européenne mais ne s'appliquent pas aux activités de la Société :

- IFRIC 7 Application de l'approche du retraitement dans le cadre d'IAS 29, Information financière dans les économies hyperinflationnistes

- IFRIC 9 Réévaluation des dérivés incorporés.
- IFRIC 10 Information financière intermédiaire et pertes de valeur (dépréciation).
- IFRIC 11 Actions propres et transactions intra-groupe.

b) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses. Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée de vie estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte entre leur durée de vie propre et de la durée du contrat de location.

La Société estime que d'une façon générale, compte tenu de l'activité, les immobilisations ne sont pas décomposables en composants répondant aux critères suivants :

- durée réelle d'utilisation différente de celle de la structure
- remplacement au cours de la durée d'utilisation

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

| | |
|---|--------|
| Agencements et aménagements des constructions | 10 ans |
| Installations techniques, matériel et outillage | 5 ans |
| Matériel et mobilier de bureau | 5 ans |
| Matériel informatique | 3 ans |

c) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et si
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, et sur la disponibilité des ressources techniques, financières et humaines nécessaires à cet achèvement, aucune immobilisation incorporelle développée ou acquise par la Société n'a été comptabilisée à ce jour.

d) Trésorerie et équivalents de trésorerie et Instruments financiers courants

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement dont l'échéance recommandée est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de la caisse, des dépôts à vue dans les banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Dans le bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

Les instruments financiers courants sont constitués d'OPCVM dynamiques soumis à un risque de changement de valeur et dont l'échéance conseillée est généralement supérieure à trois mois. L'objectif de performance de ces placements est de surperformer l'EONIA. Ils sont mobilisables à tout moment et certains d'entre eux présentent une garantie en capital à l'échéance. Ces OPCVM sont comptabilisés en tant que titres disponibles à la vente.

La Société classe ses placements selon l'une des trois catégories suivantes : titres de transaction, placements détenus jusqu'à l'échéance fixe et titres disponibles à la vente.

Les titres qui sont acquis essentiellement dans le but de générer des profits liés à des variations de prix à court terme sont classés en disponibilités sous une rubrique « titres de transaction ». Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les placements à échéance fixe que la direction a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à l'échéance sont classés sous une rubrique « placements détenus jusqu'à l'échéance ». Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les titres disponibles à la vente sont ceux qui ne sont ni des titres de transaction, ni des placements à échéance fixe. Les placements dont l'échéance n'est pas déterminée, aisément cessibles par la Société pour faire face à un besoin de trésorerie ou en réponse à une variation des taux d'intérêt, sont classés en « titres disponibles à la vente ».

Les placements à échéance fixe sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les titres disponibles à la vente, comprenant principalement des titres négociables, sont valorisés à leur juste valeur à la clôture de l'exercice. Pour les placements cotés sur des marchés actifs, la juste valeur est déterminée en référence au cours acheteur en bourse. Les gains et pertes sur titres disponibles à la vente sont enregistrés dans les capitaux propres en autres éléments du résultat global jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, date à laquelle le montant antérieurement reconnu dans les capitaux propres est inclus dans le résultat de l'exercice.

La direction détermine le classement approprié de ses placements à la date d'acquisition et revoit celui-ci sur une base régulière dans les conditions strictes prévues par la norme IAS 39.

e) Impôt sur les bénéfices

Les impôts différés sont constatés selon la conception étendue et selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées à l'amortissement des immobilisations corporelles, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôt différé.

A son stade de maturité, la Société est déficitaire et cette situation devrait perdurer jusqu'à la commercialisation des ses premiers candidats-médicaments.

f) Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent des subventions octroyées sous forme de crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. N'étant pas subordonnées au paiement d'impôts, ces subventions sont constatées en produit opérationnels, dès lors que les dépenses de recherche éligibles ont été réalisées. Les sociétés bénéficiant d'une exonération temporaire d'impôt sur les sociétés peuvent, pendant les trois premières années de leur création, obtenir la restitution immédiate du crédit d'impôt recherche.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

g) Autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 13.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions liées à des actifs sont présentées au bilan en produits constatés d'avance, et reprises en produits linéairement sur la durée de vie des actifs amortissables ainsi financés.

Depuis janvier 2004 et jusqu'à décembre 2006, la Société a bénéficié du statut de Jeune Entreprise Innovante, (« JEI »). A ce titre, elle a bénéficié de réductions de charges de sécurité sociale pour ses salariés affectés principalement à des projets de recherche.

h) Avantages accordés aux salariés autres que les paiements en actions

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Par ailleurs, la Société a mis en place une retraite complémentaire dite « article 83 » destinée au collège cadre. Ce régime à cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2,0% du salaire annuel, dont 1,2% pris en charge par l'employeur et 0,8% pris en charge par l'employé.

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés, conformément aux conseils d'actuaire qualifiés effectuant une revue annuelle de la valorisation de ces plans. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux d'intérêts des obligations à long terme du secteur privé (« Euro zone AA rated corporate bonds + 10 years »). Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charges de l'exercice.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

i) Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les biens objets de contrats de location financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du

contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée la plus courte de la durée d'utilisation et de la durée du contrat.

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

j) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

k) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 21). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et la Société n'a pas d'engagements de développements futurs. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine.

l) Paiements en actions

Depuis sa création la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions. En application de la norme IFRS 2, l'incidence sur le résultat des rémunérations en actions octroyées aux employés et aux personnes physiques fournisseurs de services a été comptabilisée en résultat à compter de l'exercice 2004.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable. La juste valeur des actions gratuites attribuées le 24 avril 2006 a été déterminée en référence à la valeur de l'action lors de l'augmentation du capital du 29 mars 2006.

La détermination de la juste valeur des options et des actions gratuites intègre les conditions d'acquisition des droits, la probabilité moyenne de rotation du personnel et la probabilité que les actions de la société soient cotées sur un marché public de capitaux au moment de l'émission des options ou des actions gratuites, comme décrit en Note 17. La juste valeur des options et des actions gratuites est comptabilisée en charges sur la période d'acquisition des droits. Les autres facteurs pris en considération sont également présentés en Note 17.

m) Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut uniquement les gains et pertes sur titres disponibles à la vente jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, selon les principes décrits en Note 2 d.

n) Information sectorielle

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société provient exclusivement d'accords de collaboration et de licence. Les travaux de recherche et développement engagés par la Société dans le cadre de ces accords ou indépendamment d'eux sont à un stade précoce d'avancement, et la Société ne prévoit pas de commercialisation de ses candidat-médicaments avant 2012. En conséquence, la Société opère sur un seul segment, la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. L'intégralité des actifs et de la perte opérationnelle présentée est localisée en France.

o) Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence

Lorsque la Société consent des engagements de recherche et développement futurs, les revenus sont différés sur la durée estimée de son implication. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre, le taux de rotation du personnel et, jusqu'au 1^{er} novembre 2006, la probabilité d'introduction future sur un marché public de capitaux.

3) Gestion des risques financiers et juste valeur

Risques financiers : la stratégie de placement des excédents de trésorerie de la Société consiste à ne prendre aucun risque sur de capital et d'essayer de dépasser la performance de certains taux monétaires de référence comme le taux Eonia (taux de rémunération des dépôts interbancaires). Pour ce faire, la Société contracte auprès d'institutions financières de premier plan certains instruments de placement bénéficiant, à la maturité de l'instrument ou selon certaines fenêtres trimestrielles, de garanties en matière de rendement ou de capital.

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments, fixé par le Directoire et validé par le Conseil de Surveillance, est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas directement d'instruments financiers dérivés.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de change, le risque de liquidité, le risque de taux d'intérêt et le risque de crédit.

Risque de change : la Société est aujourd'hui peu exposée au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro. Au cours des trois derniers exercices comptables, les revenus de la Société ont été versés en euros et la majeure partie de ses dépenses a été facturée en euros. Cette situation pourrait toutefois changer si la Société développait ses activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si la Société parvient à commercialiser des produits aux Etats-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. La Société n'a encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

Risque de liquidité : historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir Note 12). La Société n'a pas encore eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle. Cette situation va changer avec le financement par crédit-bail de son futur siège social. A ce jour, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires. Dans le cadre des placements de sa trésorerie, la Société peut bénéficier de certaines

garanties en capital et en performance. Ces garanties sont généralement associées à des contraintes de liquidité obligeant la Société à rester investie jusqu'à une certaine échéance afin de pouvoir bénéficier de celles-ci.

Risque de taux d'intérêt et de prix : l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les instruments financiers courants. Il s'agit, de part la nature de son activité et de son stade de maturité, des principaux éléments tangibles de son patrimoine à ce jour. Ces éléments (voir Note 4) sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable. Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de la trésorerie et des instruments financiers courants de la Société, et donc sur ses produits financiers. La politique de la Société en matière de placement de trésorerie privilégie les placements sans risque en capital. A ce jour, la crise dite des « supprimes » qui a affecté les marchés financiers monétaires en 2007 n'a pas eu d'impact négatif sur le capital placé par la Société.

Le tableau suivant présente la sensibilité des produits financiers de la Société à une variation de 50 points de base de taux d'intérêt au cours des exercices clos aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 (en millions d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Encours moyen de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants³ | 21,8 | 39,0 | 55,3 |
| Produits financiers sur 50 points de base | 0,1 | 0,2 | 0,3 |
| Charges financières sur 50 points de base | (0,1) | (0,2) | (0,3) |

Risque de crédit : selon l'expérience de la Société, le versement de certains financements publics de dépenses de recherche est soumis à un risque de crédit (voir Note 13 et Note 18). Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

4) Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

En matière de gestion de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants, la Société privilégie les placements sans risque en capital. En l'absence de revenus récurrents, les disponibilités de la Société sont placées sur des échéances correspondant au rythme de décaissement de ses dépenses prévisionnelles.

Les gains ou pertes réalisés au cours d'un exercice fiscal par la cession de titres de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'instruments financiers courants sont comptabilisés en produits financiers ou charges financières au cours de l'exercice. Les gains latents sur ces instruments sont comptabilisés en « Autres éléments du résultat global » dans les capitaux propres de la Société. Les pertes latentes sur ces instruments font l'objet d'une provision pour dépréciation.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont destinés à couvrir les besoins de financement de la Société à court terme.

³ Pour les besoins de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique entre le solde cumulé de ces postes à l'ouverture et à la clôture de l'exercice.

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Comptes bancaires courants | 206 | 1 212 | 784 |
| Titres de placements disponibles à la vente | 2 379 | 4 947 | 1 697 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 2 585 | 6 159 | 2 482 |

Comptes bancaires courants : Il s'agit des disponibilités figurant en comptes euros et dollars U.S. ouverts auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais. Le Société acquiert régulièrement des dollars U.S. uniquement pour faire face à ses futures dépenses dans cette devise. Aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007, le solde du compte en dollars US de la Société s'élevait à respectivement 73, 738 et 324 milliers de dollars U.S.

Titres de placement disponibles à la vente : Aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007, les titres de placement disponibles à la vente étaient essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais. Ces OPCVM sont des OPCVM monétaires, dont l'objectif de gestion est d'offrir un rendement proche de l'EONIA, taux interbancaire de référence.

Instruments financiers courants

Les instruments financiers courants sont destinés à couvrir les besoins de financement de la Société à plus long terme. La maturité initiale de ces placements peut être supérieure à douze mois. Les instruments financiers courants de maturité longue bénéficient de garantie en capital et, pour certains instruments et sous certaines conditions, de rendement minimum garanti.

Aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007, les instruments financiers courants de la Société étaient tous placés auprès de la société de gestion Crédit Agricole Asset Management (« CAAM »). Le tableau suivant donne la juste valeur des instruments financiers courants détenus par la Société aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|-----------------------|---------------|---------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| CAAM - IP Fund | 10 318 | — | — |
| CAAM - CLAM Trésor March 2005 | — | — | — |
| CAAM - CLAM 6 Mois | 1 327 | — | — |
| CAAM - TRESO CLUB | 4 112 | 7 832 | 7 869 |
| CAAM - TRESO 3 MOIS | — | 11 157 | 5 806 |
| CAAM - TRESO SEPTEMBRE | — | 10 096 | 10 320 |
| CAAM - TRESO EONIA | — | 388 | — |
| CAAM - TRESO 9 | — | 4 081 | 4 157 |
| CAAM - IP FUND 2009 | — | 20 109 | 20 149 |
| Instruments financiers courants | 15 757 | 53 664 | 48 301 |

La juste valeur des instruments financiers courants s'apprécie par rapport à la dernière valeur liquidative de l'année de ces instruments. Le tableau suivant détaille les valeurs liquidatives des instruments financiers courants détenus au 31 décembre 2007, le jour de leur acquisition et le jour de leur dernière valorisation en 2007 :

| <u>En euros par unité d'OPCVM</u> | <u>Valeur liquidative le jour de l'acquisition</u> | <u>Dernière valeur liquidative de décembre 2007</u> | <u>Juste valeur retenue</u> |
|-----------------------------------|--|---|-----------------------------|
| CAAM - IP FUND 2009 | 10 000,00 | 10 074,64 | 10 074,64 |
| CAAM - TRESO 3 MOIS | 929 786,40 | 967 637,83 | 967 637,83 |
| CAAM - TRESO SEPTEMBRE | 10 096,33 | 10 319,63 | 10 319,63 |
| CAAM - TRESO CLUB | 10 443,05 | 10 492,19 | 10 492,19 |
| CAAM - TRESO 9 | 10 201,90 | 10 392,58 | 10 392,58 |

Le tableau suivant montre l'évolution du poste « Autres éléments du résultat global », qui correspond au gain latent de l'exercice sur les instruments financiers courants comptabilisé dans les capitaux propres de la Société, aux 31

décembre 2005, 2006 et 2007 (en milliers d'euros), instrument financier courant par instrument financier courant ; cette plus-value latente est comprise dans la juste valeur des instruments financiers courants :

| | 31 décembre | | |
|--|--------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| CAAM - IP Fund | — | — | — |
| CAAM - CLAM Tréso March 2005 | — | — | — |
| CAAM - CLAM 6 Mois | 21 | — | — |
| CAAM - TRESO CLUB | 112 | — | 37 |
| CAAM - TRESO 3 MOIS | — | — | 227 |
| CAAM - TRESO SEPTEMBRE | — | — | 223 |
| CAAM - TRESO EONIA | — | 1 | — |
| CAAM - TRESO 9 | — | — | 77 |
| CAAM - IP FUND 2009 | 311 | 109 | 149 |
| Instruments financiers courants | 444 | 110 | 713 |

La variation du poste « Autres éléments du résultat global » s'analyse ainsi :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| A l'ouverture de l'exercice | 215 | 444 | 110 |
| Variation de la juste valeur des instruments | (57) | (1 532) | 430 |
| Recyclage dans le compte de résultat dans le poste « Produits / (Charges) financiers, nets » | 286 | 1 198 | 173 |
| A la clôture de l'exercice | 444 | 110 | 713 |

Certains des instruments financiers courants détenus par la Société bénéficient en outre d'une valeur minimum garantie par la société de gestion CAAM. La valeur minimum garantie correspond, le cas échéant, à la valeur liquidative constatée à une certaine date dans la vie de l'OPCVM. Elle ne sera garantie que si la Société conserve l'OPCVM jusqu'à une certaine échéance, qui varie en fonction des OPCVM. Le tableau suivant présente les écarts entre les valeurs minimum garanties et les valeurs liquidatives pour les instruments financiers courants détenus par la Société au 31 décembre 2007, ainsi que les dates jusqu'auxquelles la Société devra conserver les OPCVM afin de bénéficier de la valeur minimum garantie indiquée :

| <u>En euros par unité d'OPCVM</u> | <u>Dernière valeur liquidative de décembre 2007</u> | <u>Valeur minimum garantie</u> | <u>Echéances pour bénéficiaire de la valeur minimum garantie</u> |
|--|--|---------------------------------------|---|
| CAAM – IP FUND 2009 | 10 074,64 | 10 301,83 | 26/12/2008 |
| CAAM TRESO 3 MOIS | 967 637,83 | Néant | Néant |
| CAAM - TRESO SEPTEMBRE | 10 319,63 | 10 299,26 | 28/03/2008 et 26/09/2008 |
| CAAM - TRESO CLUB | 10 492,19 | 10 628,37 | 24/04/2009 |
| CAAM - TRESO 9 FCP | 10 392,58 | 10 422,30 | 25/07/2008 |

Le tableau ci-dessous compare les gains latents comptabilisés en « Autres éléments du résultat global » et les gains latents non comptabilisés mais calculés en fonction de la valeur minimum garantie pour les instruments financiers courants détenus par la Société au 31 décembre 2007 et constatés depuis le 1^{er} janvier 2007 (en milliers d'euros) :

| | <u>Gain latent comptabilisé en « Autres éléments du résultat global »</u> | <u>Gain latent à la valeur minimum garantie (non comptabilisé)</u> | <u>Différence</u> |
|-----------------------------------|---|--|-------------------|
| <u>En euros par unité d'OPCVM</u> | <u>A</u> | <u>B</u> | <u>B - A</u> |
| CAAM – IP FUND 2009 | 149 | 495 | 346 |
| CAAM TRESO 3 MOIS | 227 | 227 | - |
| CAAM - TRESO SEPTEMBRE | 223 | 223 | - |
| CAAM - TRESO CLUB | 37 | 139 | 102 |
| CAAM - TRESO 9 FCP | 77 | 88 | 11 |
| Total | 713 | 1 172 | 459 |

5) **Créances courantes et charges constatées d'avance**

Les créances courantes et charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | <u>31 décembre</u> | | |
|--|--------------------|--------------|--------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| Avances et acomptes versés aux fournisseurs | — | — | 138 |
| Créances clients | — | — | 26 |
| Crédit de TVA | 460 | 664 | 1 102 |
| Subventions et aides publiques | — | 90 | — |
| Charges constatées d'avance | 118 | 294 | 793 |
| Autres créances | 103 | 723 | 291 |
| Crédit d'impôt recherche 2002 | 688 | — | — |
| Crédit d'impôt recherche 2003 | — | 948 | — |
| Crédit d'impôt recherche 2004 | — | — | 897 |
| Consommables de laboratoire payés d'avance | 1 497 | 1 730 | 1 565 |
| Créances et charges constatées d'avance | 2 866 | 4 450 | 4 812 |

Au 31 décembre 2006, les subventions et aides publiques à recevoir étaient constituées d'une partie d'avance remboursable Oséo-Anvar destinée à couvrir une partie des frais engagés par la Société dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, réalisée le 1^{er} novembre 2006 (voir Note 12). Selon les principes décrits en Note 2 g, les subventions à recevoir sont inscrites à l'actif lorsque les conditions fixées pour leur versement sont substantiellement remplies.

La valeur nette comptable des Créances courantes et charges constatées d'avance est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

6) **Autres débiteurs non courants**

Les autres débiteurs non courants s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | <u>Au 31 décembre</u> | | |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2003 | 948 | — | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004 | 897 | 897 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005 | 946 | 946 | 946 |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2006 | — | 1 922 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007 | — | — | 4 950 |
| Crédit d'impôt recherche | 2 792 | 3 765 | 5 896 |

Depuis sa création et jusqu'en 2001, la Société a bénéficié d'un remboursement systématique de l'intégralité du Crédit d'Impôt Recherche l'année de sa déclaration, soit l'année suivant celle de son enregistrement au compte de résultats, en raison du statut particulier des sociétés nouvelles, créées à partir du 1^{er} janvier 1999, qui remplissent les conditions fixées par l'article 44 sexies II et III du CGI quant à la nature de leur activité. Ce statut n'étant valable que pour trois ans, le remboursement ne devrait être effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2002 et suivants. Néanmoins, le crédit d'impôt recherche au titre de 2006 a été remboursé à la Société en 2007 suite au changement de législation fiscale dont bénéficient désormais les Jeunes Entreprises Innovantes. Ne bénéficiant plus de ce statut fiscal depuis le 1^{er} janvier 2007, le remboursement du crédit d'impôt recherche de la Société ne devrait être à nouveau effectif qu'à l'issue d'un délai de trois ans pour les crédits d'impôt au titre des exercices 2007 et suivants.

Ainsi, le crédit d'impôt recherche 2004 devrait être remboursé en 2008 (et a été comptabilisé à ce titre en actifs courants au 31 décembre 2007), le crédit d'impôt recherche 2005 devrait être remboursé en 2009, et le crédit d'impôt recherche 2007 devrait être remboursé en 2011.

La juste valeur des Autres débiteurs non courants, déterminée sur la base de l'actualisation des flux futurs de trésorerie au taux Euribor 3 mois plus une marge bancaire (« spread ») de 200 points de base, s'élevait respectivement à 2 647 milliers d'euros, 3 451 milliers d'euros, 5 191 milliers d'euros aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007.

7) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | <u>Constructions</u> | <u>Matériel, outillage et autres immobilisations corporelles</u> | <u>Total des immobilisations corporelles</u> |
|--|----------------------|--|--|
| Exercice clos le 31 décembre 2006 | | | |
| Solde net à l'ouverture | 204 | 503 | 707 |
| Acquisitions | 25 | 345 | 370 |
| Cessions | — | (29) | (29) |
| Amortissements | (33) | (240) | (273) |
| Solde net à la clôture | 196 | 578 | 774 |
| Exercice clos le 31 décembre 2007 | | | |
| Solde net à l'ouverture | 196 | 578 | 774 |
| Acquisitions | — | 1 296 | 1 296 |
| Cessions | — | (17) | (17) |
| Amortissements | (34) | (375) | (409) |
| Depreciation | (127) | — | (127) |
| Solde net à la clôture | 35 | 1 482 | 1 517 |

La société a signé au 4^{ème} trimestre 2007 un protocole foncier afin d'acquérir un ensemble immobilier en prévision d'un déménagement de ses activités vers le 4^{ème} trimestre 2008. En conséquence, la société a déprécié une partie de la valeur nette comptable des agencements des locaux actuellement occupés, pour un montant de 127 milliers d'euro.

Le tableau ci-dessus inclut des actifs acquis au moyen de contrats de location financement pour lesquels la Société est preneuse. Le tableau suivant résume l'incidence de ces actifs dans les immobilisations corporelles (en milliers d'euros) :

| | <u>Au 31 décembre</u> | | |
|---|-----------------------|-------------|--------------|
| | <u>2005</u> | <u>2006</u> | <u>2007</u> |
| Coût — contrats de location financement | 47 | 49 | 1 138 |
| Amortissements cumulés | 24 | 34 | 169 |
| Valeur nette comptable | 23 | 15 | 1 307 |

Les immobilisations financées en crédit bail garantissent les financements qui y sont adossées.

La Société va se porter acquéreur, au premier trimestre 2008, d'un ensemble immobilier comprenant une parcelle de terrain d'une surface d'environ 10 000 m² et un immeuble à rénover d'une surface d'environ 3 000 m². Cet ensemble fera l'objet d'une réhabilitation en 2008. Au 31 décembre 2007, les frais engagés au titre de cette acquisition et de la réhabilitation s'élevaient à 75 millions d'euros, comptabilisés en « immobilisations en cours ».

8) Dettes opérationnelles

Ce poste s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Fournisseurs | 1 341 | 2 896 | 5 089 |
| Dettes fiscales et sociales | 597 | 1 191 | 1 222 |
| Produits constatés d'avance | 32 | 5 365 | 3 358 |
| Autres dettes opérationnelles | 60 | — | — |
| Total | 2 030 | 9 452 | 9 670 |

La valeur comptable des dettes opérationnelles est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

Comme indiqué ci-dessous, les produits constatés d'avance au 31 décembre 2006 comme au 31 décembre 2007 étaient principalement afférents aux accords avec Novo Nordisk A/S (en milliers d'euros - pour plus de détails, voir Note 21) :

| | Note | 31 décembre | | |
|--|-------------|--------------------|--------------|--------------|
| | | 2005 | 2006 | 2007 |
| Subventions régionales pour l'acquisition de matériel de laboratoire | 13 | 24 | — | — |
| AlloStem (subvention européenne) | 13 | 7 | 13 | — |
| Mugen (subvention européenne) | 13 | — | 29 | — |
| ANR – Humice | 13 | — | 73 | — |
| Cancer-immunotherapy (subvention européenne) | 13 | — | 52 | 66 |
| Deminap (subvention Ministère Industrie) | 13 | — | 226 | — |
| Novo Nordisk A/S – Accord de licence | | — | 4 972 | 3 293 |
| Produits constatés d'avance | | 32 | 5 365 | 3 358 |

9) Passifs financiers

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Passifs financiers à court terme | | | |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 | 145 | 200 | 438 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 13 | 17 | 39 |
| Oséo-Anvar EUREKA — 03/12/2003 | — | — | 145 |
| Emprunts bancaires | 3 | — | — |
| Location-financements | 8 | 8 | 204 |
| Oséo-Anvar IMF — 20/07/2006 | — | 360 | — |
| Total | 169 | 585 | 826 |
| | | | |
| | Au 31 décembre | | |
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Passifs financiers à long terme | | | |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 | 200 | 1 878 | 1 440 |
| Oséo-Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 18 | 167 | 127 |
| Oséo-Anvar EUREKA — 03/12/2003 | 180 | 671 | 526 |
| Location-financements | 13 | 7 | 728 |
| Total | 411 | 2 723 | 2 821 |

| Passifs financiers à court terme | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Total des passifs financiers | 580 | 3 309 | 3 647 |

Les financements reçus d'Oséo-Anvar comptabilisés en passifs financiers sont des avances remboursables en cas de succès. Elles ne sont pas porteuses d'intérêt. Les succès techniques des programmes faisant l'objet de ces financements ayant été constaté par Oséo-Anvar, la Société devra rembourser ces avances, qui sont dès lors assimilées à des emprunts.

Les locations financement concernent essentiellement du matériel de laboratoire.

Echéanciers

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers (remboursement du principal uniquement) :

| Echéancier des passifs financiers | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Total |
|---|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 | 438 | 670 | 770 | — | — | 1 878 |
| Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) | 39 | 60 | 69 | — | — | 167 |
| Oséo-Anvar EUREKA - 03/12/2003 | 145 | 200 | 200 | 126 | — | 671 |
| Location-financements | 204 | 206 | 214 | 222 | 86 | 931 |
| Total | 826 | 1 135 | 1 252 | 348 | 86 | 3 647 |

Le tableau suivant présente l'échéancier des flux contractuels (principal et intérêts) des emprunts :

| Echéancier des passifs financiers | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Total |
|---|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 | 438 | 670 | 770 | — | — | 1 878 |
| Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) | 39 | 60 | 69 | — | — | 167 |
| Oséo-Anvar EUREKA - 03/12/2003 | 145 | 200 | 200 | 126 | — | 671 |
| Location-financements | 238 | 231 | 231 | 231 | 86 | 1 017 |
| Total | 860 | 1 160 | 1 269 | 356 | 86 | 3 733 |

Détail des avances remboursables Oséo-Anvar

Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 : financement d'un programme d'innovation intitulé : « Développement de médicaments anti-cancéreux et de procédés de thérapie cellulaire utilisant l'immunité lymphoïde non conventionnelle ».

| | En milliers d'euros |
|---|----------------------------|
| Montant total : | 2 223 |
| Montant versé : | 2 223 |
| Montant remboursé : | - 345 |
| Valeur nette comptable au 31 décembre 2007 : | 1 878 |

Oséo-Anvar ADI - 15/02/2002 : aide complémentaire octroyée par Oséo-Anvar, sur des fonds mis à la disposition de l'agence par le Département des Bouches-du-Rhône, sur le financement d'un programme d'innovation intitulé : « Développement de médicaments anti-cancéreux et de procédés de thérapie cellulaire utilisant l'immunité lymphoïde non conventionnelle ».

| | En milliers d'euros |
|---|----------------------------|
| Montant total : | 198 |
| Montant versé : | 198 |
| Montant remboursé : | - 31 |
| Valeur nette comptable au 31 décembre 2007 : | 167 |

Oséo–Anvar EUREKA - 03/12/2003 : financement d'un projet innovant dénommé : « Faisabilité du développement d'un anticorps monoclonal thérapeutique immuno-stimulateur des cellules NK ».

| | En milliers d'euros |
|---|----------------------------|
| Montant total : | 745 |
| Montant versé : | 671 |
| Montant remboursé : | — |
| Valeur nette comptable au 31 décembre 2007 : | 671 |

Location financement

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement (paiements minimaux au titre des loyers) est la suivante (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | |
|--|-----------------------|--------------|
| | 2006 | 2007 |
| A échéance d'un an | 5 | 238 |
| A échéance entre 1 an et 5 ans | 11 | 779 |
| A échéance supérieure à 5 ans | — | — |
| Valeur nominale des dettes liées aux contrats de location financement | 16 | 1 017 |
| Charge financière future sur les contrats de location financement | (1) | (86) |
| Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement | 15 | 931 |

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement peut être analysée comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | |
|--|-----------------------|-------------|
| | 2006 | 2007 |
| A échéance d'un an | 8 | 203 |
| A échéance entre 1 an et 5 ans | 7 | 728 |
| A échéance supérieure à 5 ans | — | — |
| Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement | 15 | 931 |

Juste valeur des passifs financiers

La juste valeur des passifs financiers, déterminée sur la base de l'actualisation des flux futurs de trésorerie au taux Euribor 3 mois plus une marge bancaire (« spread ») de 200 points de base, s'élevait respectivement à 2 957 milliers d'euros et 3 283 milliers d'euros aux 31 décembre 2006 et 2007. Au 31 décembre 2005, les conditions de remboursement des passifs financiers n'étaient pas connues.

10) Provisions

Une provision de 51 milliers d'euro pour réhabilitation du siège social a été constituée en 2007 en prévision du déménagement de la Société d'ici la fin de l'année 2008. Cette provision est liée à une clause du bail commercial prévoyant une remise en état du bâtiment, qui n'était pas adapté à une activité de laboratoire lors de notre emménagement en 2001.

11) Avantages au personnel

Comme indiqué en Note 2 h, la Société a évalué pour la première fois au 31 décembre 2002, le montant des avantages au personnel (engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite), et a estimé sur cette base la valeur de ces mêmes engagements au 1^{er} janvier et au 31 décembre 2001, sans dégager d'écart actuariel, ce dernier étant présumé non significatif. Pour mémoire, ces indemnités ne seront dues qu'aux salariés quittant l'entreprise de façon concomitante à leur départ en retraite.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

| | Au 31 décembre | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | 2006 | 2007 |
| <i>Hypothèses économiques</i> | | |
| Taux d'actualisation | 4,5% | 5,5% |
| Taux d'augmentation annuelle des salaires | 3,0% | 3,0% |
| <i>Hypothèses démographiques</i> | | |
| Type de départ à la retraite | à l'initiative du salarié | à l'initiative du salarié |
| Taux de charges sociales et fiscales | 40% | 44,37% |
| Age de départ à la retraite | | |
| - Cadre | 64 ans | 64 ans |
| - Non cadres | 62 ans | 62 ans |
| Table de mortalité | INSEE TD/TV 2002-2004 | INSEE TD/TV 2003-2005 |
| Mobilité annuelle | | |
| | Ensemble du personnel | Ensemble du personnel |
| 16-24 ans | 15% | 15% |
| 25-29 ans | 12% | 12% |
| 30-34 ans | 9% | 9% |
| 34-39 ans | 6% | 6% |
| 40-44 ans | 3% | 3% |
| 45-49 ans | 1% | 1% |
| +50 ans | 0% | 0% |

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

| | Au 31 décembre | | |
|---|----------------|------------|------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Valeur actualisée des obligations financées | — | — | — |
| Juste valeur des actifs du régime | — | — | — |
| Valeur actualisée des obligations non financées | 16 | 126 | 180 |
| Pertes actuarielles non reconnues | — | — | — |
| Coût des services passés non reconnu | — | — | — |
| Provision inscrite au bilan | 16 | 126 | 180 |

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

| | Au 31 décembre | | |
|---|----------------|------------|-----------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Coût des services rendus | 6 | 17 | 44 |
| Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice | 1 | 91 | 4 |
| Coût financier | 1 | 2 | 6 |
| Total | 8 | 110 | 54 |

Le montant total des cotisations comptabilisées en charges de l'exercice, au titre de régimes à cotisations définies, s'est élevé à 378 milliers d'euros pour l'exercice 2007 (273 milliers d'euros pour l'exercice 2006 et 208 milliers d'euros pour l'exercice 2005).

12) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007 s'analyse comme suit (division du nominal par vingt intervenue en mars 2006 ; nombre d'actions de valeur nominale 1,00 euros avant division du nominal par vingt et 0,05 euro après division du nominal par vingt ; en milliers d'actions) :

| | Au 31 décembre | | |
|--|-----------------------|---------------|---------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Actions ordinaires de catégorie O | 8 | 24 983 | 25 170 |
| Actions privilégiées de catégorie A | 56 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie B | 145 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie C | 336 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie D | 67 | — | - |
| Actions privilégiées de catégorie Dbis | 133 | — | - |
| Total | 745 | 24 983 | 25 170 |

Ces totaux s'entendent hors Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (« BSPCE ») et options de souscription octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, notamment salariées de la Société. Au 31 décembre 2007, le capital social sur une base entièrement diluée serait de 26 846 milliers d'actions (de valeur nominale 0,05 euro) en tenant compte des BSA, BSPCE et options de souscription émis.

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

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la Société depuis sa création le 23 septembre 1999 :

| | Nombre d'actions | Valeur nominale | Prime d'émission | Juste valeur de l'action |
|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 23 septembre 1999 — Création | 37 500 | 1,02 | — | 1,02 |
| 28 février 2000 — Augmentation de capital | 2 550 | 1,02 | — | 1,02 |
| Solde au 28 février 2000 | 40 050 | 1,02 | | 1,02 |
| 28 avril 2000 — Augmentation de capital | 38 700 | 1,02 | 29,47 | 30,49 |
| Solde au 28 avril 2000 | 78 750 | 1,02 | | 30,49 |
| 27 mars 2001 — Exercice de bons de souscription d'actions | 108 900 | 1,02 | 29,47 | 30,49 |
| Solde au 27 mars 2001 | 187 650 | 1,02 | | 30,49 |
| 22 décembre 2001 — Conversion en euros | | -0,02 | | |
| 22 décembre 2001 — Solde après division du nominal | 187 650 | 1,00 | | |
| 22 décembre 2001 — Augmentation de capital | 2 500 | 1,00 | 29,49 | 30,49 |
| Solde au 22 décembre 2001 | 190 150 | 1,00 | | |
| 3 juillet 2002 — Augmentation de capital | 336 134 | 1,00 | 58,50 | 59,50 |
| Solde au 3 juillet 2002 | 526 284 | 1,00 | | |
| 28 février 2004 — Exercice d'options de souscription d'actions | 18 750 | 1,00 | — | 1,00 |
| Solde au 28 février 2004 | 545 034 | 1,00 | | |
| 19 mars 2004 — Augmentation de capital | 66 667 | 1,00 | 74,00 | 75,00 |
| Solde au 19 mars 2004 | 611 701 | 1,00 | | |
| 22 juillet 2004 — Augmentation de capital | 133 333 | 1,00 | 74,00 | 75,00 |
| Solde au 22 juillet 2004 | 745 034 | 1,00 | | |
| 29 mars 2006 — Augmentation de capital | 112 360 | 1,00 | 88,00 | 89,00 |
| 29 mars 2006 — Division du nominal par vingt | 17 147 880 | 0,05 | | |
| Solde au 29 mars 2006 | 17 147 880 | 0,05 | | 4,45 |

| | <u>Nombre d'actions</u> | <u>Valeur nominale</u> | <u>Prime d'émission</u> | <u>Juste valeur de l'action</u> |
|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 29 août 2006 * — Exercice de bons de souscription d'actions | 76 200 | 0,05 | 2,925 | 2,975 |
| Solde au 29 août 2006 | 17 224 080 | 0,05 | | |
| 17 octobre 2006 * — Exercice de bons de souscription d'actions | 40 000 | 0,05 | 1,475 | 1,525 |
| Solde au 17 octobre 2006 | 17 264 080 | 0,05 | | |
| 3 novembre 2006 * — Augmentation de capital | 5 542 168 | 0,05 | 4,45 | 4,50 |
| 3 novembre 2006 * — Augmentation de capital | 1 111 111 | 0,05 | 4,45 | 4,50 |
| Solde au 3 novembre 2006 | 23 917 359 | 0,05 | | 4,50 |
| 30 novembre 2006 * — Augmentation de capital | 831 325 | 0,05 | 4,45 | 4,50 |
| Solde au 30 novembre 2006 | 24 748 684 | 0,05 | | 4,50 |
| 15 janvier 2007 * — Exercice de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprise et de stock-options | 234 100 | 0,05 | | |
| Solde au 31 décembre 2006 | 24 982 784 | 0,05 | | |
| 12 mars 2007 * — Exercice de bons de souscription d'actions | 128 500 | 0,05 | | |
| 1 juin 2007 * — Exercice de bons de souscription d'actions | 54 200 | 0,05 | | |
| 22 janvier 2008 * — Exercice de stock-options | 4 775 | 0,05 | | |
| Solde au 31 décembre 2007 | 25 170 259 | 0,05 | | |

* Date du Directoire constatant l'augmentation de capital.

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

En février 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 18 750 euros pour être porté de 526 284 euros à 545 034 euros, consécutivement à l'exercice de BSPCE.

Lors de l'assemblée générale mixte du 19 mars 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 66 667 euros pour être porté de 545 034 euros à 611 701 euros.

Lors de l'assemblée générale mixte du 22 juillet 2004, le capital social a été augmenté d'un montant de 133 333 euros pour être porté de 611 701 euros à 745 034 euros.

Lors de l'assemblée générale mixte du 13 juin 2005, 133 333 actions privilégiées de catégorie D ont été transformées en actions privilégiées de catégorie D bis.

Lors de l'assemblée générale mixte du 29 mars 2006, les actions de catégorie D et D bis ont été réunies dans une catégorie D unique. Lors de cette même assemblée, 112 360 actions privilégiées de catégorie D ont été créées, portant le capital social à 857 394 euros. Lors de cette même assemblée, la valeur nominale de l'action a été divisée par vingt, portant le capital à 17 147 880 actions de valeur nominal 0,05 euros, pour un capital social inchangé de 857 394 euros.

Le 29 août 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 3 810 euros portant le capital social à 861 204 euros.

Le 17 octobre 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 000 euros portant le capital social à 863 204 euros.

Le 3 novembre 2006, suite à l'introduction en bourse de la société, le Directoire a constaté deux augmentations de capital successives de montants respectifs 277 108,40 euros et 55 555,55 euros, portant le capital social à 1 195 867,95 euros.

Le 30 novembre 2006, suite à l'exercice de la clause de sur-allocation dans le cadre de l'introduction en bourse de la société, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 41 566,25 euros, portant le capital social à 1 237 434,20 euros.

Le 15 janvier 2007, suite à l'exercice de différents bons de souscription d'actions, bons de créateurs d'entreprises et stock-options en novembre et décembre 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 11 705 euros, portant le capital social à 1 249 139,20 euros au 31 décembre 2006.

Le 12 mars 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en janvier et février 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 6 425 euros, portant le capital social à 1 255 564,20 euros.

Le 1 juin 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en avril et mai 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 710 euros, portant le capital social à 1 258 274,20 euros.

Le 22 janvier 2008, suite à l'exercice de stock-options en juillet et décembre 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 238,75 euros, portant le capital social à 1 258 512,95 euros au 31 décembre 2007.

Les opérations sur les bons de souscription d'actions, bons de créateurs d'entreprises et options de souscription d'actions au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

| | BSPCE | BSA | Options de souscription | Total |
|--|---------------|---------------|------------------------------------|---------------|
| Solde initial — 23 septembre 1999 | — | — | — | — |
| Bons et options émis le 28 avril 2000 | 18 750 | — | — | 18 750 |
| Solde au 31 décembre 2000 | 18 750 | — | — | 18 750 |
| Bons et options émis le 22 décembre 2001 | — | 15 500 | — | 15 500 |
| Solde au 31 décembre 2001 | 18 750 | 15 500 | — | 34 250 |
| Bons et options émis le 15 mai 2002 | 12 750 | — | — | 12 750 |
| Solde au 31 décembre 2002 | 31 500 | 15 500 | — | 47 000 |
| Bons et options émis le 3 juillet 2003 | — | 3 000 | 28 500 | 31 500 |
| Bons et options annulés en 2003 | (1 500) | — | — | (1 500) |
| Solde au 31 décembre 2003 | 30 000 | 18 500 | 28 500 | 77 000 |
| Bons et options annulés en 2004 | (250) | — | (5 250) | (5 500) |
| Bons et options exercés en 2004 | (18 750) | — | — | (18 750) |
| Solde au 31 décembre 2004 | 11 000 | 18 500 | 23 250 | 52 750 |
| Options émises le 13 juin 2005 | — | — | 25 000 | 25 000 |
| Solde au 31 décembre 2005 | 11 000 | 18 500 | 48 250 | 77 750 |
| Bons et options annulés en 2006 | — | — | (4 050) | (4 050) |
| Bons et options exercés en 2006 | (1 865) | (15 500) | (150) | (17 515) |
| Solde au 31 décembre 2006 | 9 135 | 3 000 | 44 050 | 56 185 |
| Bons et options annulés en 2007 | - | - | (121,25) | (121,25) |
| Bons et options exercés en 2007 | (9 135) | - | (238,75) | (9373,75) |
| Solde au 31 décembre 2007 | - | 3 000 | 43 690 | 46 690 |

Chaque BSA, BSPCE ou option de souscription d'action donne droit à la souscription de vingt actions à créer, compte tenu de la division de la valeur nominale de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006. Au 31 décembre 2007, les 46 690 BSA ou options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 933 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Le 22 décembre 2001, 15 500 BSA₂₀₀₁ ont été autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire en deux tranches distinctes :

- Une tranche de 7 500 BSA₂₀₀₁ d'actions à bons de souscription d'actions (« ABSA ») a été octroyée à Inserm Transfert Initiative SA, actionnaire de la Société.
- Une tranche de 8 000 BSA₂₀₀₁. Parmi ces derniers, 6 000 ont été alloués aux membres du Conseil Scientifique (1 500 pour chacun de ses quatre membres) et 2 000 à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société.

Les 8 000 BSA₂₀₀₁ mentionnés ci-dessus donnaient droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 30,49 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 1,525 euros après division du nominal), en tranches annuelles d'¹/₄, entre le 22 décembre 2002 et le 22 décembre 2006. Ils ont été exercés en totalité au cours de l'année 2006.

Les 7 500 BSA₂₀₀₁ attribués à Inserm Transfert Initiative SA donnaient droit à la souscription d'actions nouvelles au prix de 59,50 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 2,975 euros après division du nominal). Ces bons pouvaient être exercés en totalité ou partiellement à compter du premier jour ouvré suivant le 31 décembre 2002 et jusqu'au 22 décembre 2006. Ils ont été exercés en totalité au cours de l'année 2006.

Les 18 750 BSPCE exercés en 2004 étaient des BSPCE₂₀₀₀, provenant des 1,250 BSPCE₂₀₀₀ autorisés par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 28 avril 2000, après division par quinze du nominal décidé par l'Assemblée Générale du 22 décembre 2001. Ces BSPCE₂₀₀₀ ont été attribués à trois employés : Hervé Brailly, François Romagné et Christian Belmant. Ces bons ont été entièrement exercés en 2004.

L'Assemblée Générale Mixte du 22 décembre 2001 a autorisé l'émission de 12 750 BSPCE₂₀₀₁. Ces options ont été attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 15 mai 2002. Leur prix d'exercice est de 30,49 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 1,525 euros après division du nominal). Ces options étaient exerçables à tout moment depuis leur autorisation jusqu'au 14 mai 2007 (5 ans). Toutefois, leur exercice était soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 14 mai 2006.

1 750 BSPCE₂₀₀₁ ont été annulés consécutivement à la démission des salariés bénéficiaires en 2003 et 2004. Par ailleurs, respectivement 1 865 et 9 135 BSPCE₂₀₀₁ ont été exercés en 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, il ne restait plus de BSPCE₂₀₀₁ exerçable.

Le 1er juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA₂₀₀₃ et 28 500 options de souscription (« Stock-Options₂₀₀₃ »). Les BSA₂₀₀₃ ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les Stock-Options₂₀₀₃ attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1^{er} juillet 2003. Le prix d'exercice des BSA₂₀₀₃ et Stock-Options₂₀₀₃ est de 59,50 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 2,975 euros après division du nominal). Les Stock-Options₂₀₀₃ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 30 juin 2013 (10 ans). Toutefois, leur exercice est soumis aux conditions suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 30 juin 2007.

5 421,25 Stock-Options₂₀₀₃ ont été annulées consécutivement à la démission de salariés bénéficiaires en 2004, 2006 et 2007. Par ailleurs, respectivement 150 et 238,75 Stock-Options₂₀₀₃ ont été exercés en 2006 et 2007. Au 31 décembre 2007, il restait 22 690 Stock-Options₂₀₀₃ exerçables.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options₂₀₀₄ »). Les Stock-Options₂₀₀₄ ont été attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 13 juin 2005. Le prix d'exercice des Stock-Options₂₀₀₄ est de 75,00 euros par action (avant division du nominal par vingt, soit 3,75 euros après division du nominal). Les Stock-Options₂₀₀₄ peuvent être exercées à tout moment à compter de leur autorisation jusqu'au 12 juin 2015 (10 ans). Toutefois, les conditions d'acquisition des droits sont les suivantes :

- Jusqu'à 25% peuvent être exercées à compter du premier anniversaire de leur émission.
- Pour le solde de 75%, les options sont exerçables en nombre proportionnel à la durée du contrat de travail du salarié écoulée entre le premier anniversaire de leur émission et le 13 juin 2009.

4 000 Stock-Options₂₀₀₄ ont été annulées consécutivement à la démission d'un salarié bénéficiaire en 2006. Au 31 décembre 2007, il restait 21 000 Stock-Options₂₀₀₄ exerçables.

Les opérations sur les actions gratuites au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« Actions Gratuites₂₀₀₆ »). 751 000 de ces Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril

2006. Les Actions Gratuites₂₀₀₆ seront acquises par le bénéficiaire à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution. S'ensuivra une période d'indisponibilité de deux ans pendant laquelle les actions ne seront pas cessibles.

Conformément au règlement du plan d'actions gratuites, 9 000 Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été reversées au plan consécutivement à la démission de salariés bénéficiaires en 2006 et en 2007.

L'incidence sur les états financiers 2006, 2005 et 2004 des paiements fondés sur des actions est présentée en Note 17.

En dehors de bons de souscription visés dans le tableau précédent, la Société a émis des bons de souscription d'actions à des fins de protection anti-dilutive attachés aux actions (ABSA) émises en contrepartie des augmentations de capital. Ces BSA sont arrivés à échéance le jour de l'admission des titres de la Société sur le marché Eurolist de NYSE-Euronext à Paris en 2006. Ils ne sont plus exerçables.

13) Subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Subventions et financements publics conditionnés

Ce poste au bilan s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

| | Au 31 décembre | | |
|---|-----------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Oséo – Anvar ADI — 17/02/2000 | 223 | — | — |
| Oséo – Anvar ADI — 17/02/2000 (Conseil Général) | 46 | — | — |
| Oséo – Anvar ADI — 15/02/2002 | 1 255 | — | — |
| Oséo – Anvar ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) | 91 | — | — |
| Oséo – Anvar EUREKA — 03/12/2003 | 400 | — | — |
| Subventions et financements publics conditionnés | 2 015 | — | — |

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet de plusieurs contrats ou avenants différents avec l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (« Anvar »), devenue Oséo-Anvar en 2006. Oséo-Anvar ayant acté, en 2006, les fins des programmes liés aux financements publics conditionnés ADI et EUREKA, ces avances ont toutes été reclassées en emprunts au 31 décembre 2006 (voir Note 9).

Subventions d'investissements ou d'exploitation et crédit d'impôt recherche

Subventions d'investissement

Subvention d'investissement de la Région PACA du 5 juillet 2001

Objet : financement partiel (à hauteur de 15%) de l'installation d'un laboratoire de recherche et développement propre à la Société.

Cette subvention, d'un montant de 115 milliers d'euros, est comptabilisée en produits au même rythme que l'amortissement des immobilisations financées, soit entre cinq ans et dix ans. Au bilan, cette subvention a été enregistrée comme un actif courant en produits constatés d'avance (Note 8). Au compte de résultat, elle a été enregistrée en autres produits et charges, net (Note 18).

Financements publics de dépenses de recherche

Le montant des subventions d'exploitation et du crédit d'impôt recherche présentés au compte de résultat sur la ligne « financements publics de dépenses de recherche » s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Subvention de la région PACA du 30 juillet 2003 | 3 | — | — |
| Subvention Allostem de la Commission Européenne | 20 | 4 | 13 |
| Subvention TB VAC de la Commission Européenne | 83 | — | — |
| Subvention Mugen de la Commission Européenne | 80 | 62 | 79 |
| Subvention Oséo – Anvar (recrutement d'un ingénieur stagiaire) | 5 | — | — |
| Assedic (recrutement d'un responsable des affaires juridiques) | 7 | — | — |
| Subvention ANR (projet Humice) | — | 68 | 113 |
| Subvention ANR (projet Picostim) | — | 53 | 49 |
| Subvention Cancer immunotherapy | — | 54 | 132 |
| Subvention Deminap | — | 112 | 266 |
| Crédit d'impôt recherche | 946 | 1 922 | 4 950 |
| Financements publics de dépenses de recherche | 1 144 | 2 275 | 5 602 |

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2f, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé au sein des produits opérationnels au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

| | Exercices clos les 31 décembre | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005 | 946 | — | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2006 | — | 1 922 | — |
| Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007 | — | — | 4 950 |
| Crédit d'impôt recherche | 946 | 1 922 | 4 950 |

Subventions d'exploitation

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions,
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

14) Coûts de propriété intellectuelle

Les coûts de propriété intellectuelle s'analysent comme suit (en milliers euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Licences | (141) | (572) | (717) |
| Options sur licences | (96) | (69) | (91) |
| Autres frais sur brevets | (252) | (302) | (185) |

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|-----------------------------------|------------------------------|-------|-------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Coûts de propriété intellectuelle | (489) | (943) | (993) |

Pour l'acquisition de droits de propriété intellectuelle auprès de tiers, et en dehors des acquisitions de brevets, la Société conclut trois types différents d'accords :

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

15) Achats consommés de matières, produits et fournitures, autres achats et charges externes

Les achats consommés de matières, produits et fournitures comprennent principalement le coût d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et consommés au cours de l'exercice.

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|----------------|-----------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Sous-traitance | (2 402) | (4 080) | (8 065) |
| Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires | (170) | (300) | (362) |
| Locations, maintenance et charges d'entretien | (485) | (782) | (924) |
| Frais de déplacements et de congrès | (451) | (678) | (886) |
| Honoraires non scientifiques | (343) | (618) | (920) |
| Marketing, communication et relations publiques | (139) | (207) | (555) |
| Télécommunications | (41) | (76) | (77) |
| Assurance | (38) | (66) | (116) |
| Frais bancaires | (6) | (7) | (15) |
| Autres | (31) | (93) | - |
| Jetons de présence | - | - | (87) |
| Autres achats et charges externes | (4 106) | (6 907) | (12 007) |

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique, études de tolérance et autres expériences modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). Les coûts correspondants sont enregistrés en sous-traitance.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche et développement.

A ce jour, la Société est locataire de ses bureaux (cf. Note 22) et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue son parc informatique.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés. Ces services vont de la conception de site web à l'organisation de conférences de presse.

Pour les exercices clos le 31 décembre 2006 et 2007, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de formation du personnel ainsi que les charges liées au personnel intérimaire employé par la Société.

16) Charges de personnel autres que les paiements en actions

La Société employait 85 personnes au 31 décembre 2007, contre respectivement 67 et 54 aux 31 décembre 2006 et 2005.

La Société a obtenu en 2004 le statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »). Ce statut lui permettait, jusqu'au 31 décembre 2006, de bénéficier d'exemptions de cotisations sociales pour les employés travaillant sur les projets de recherche. Conformément aux textes législatifs en vigueur, ce statut a pris fin à la clôture de l'exercice précédant le 8^{ème} anniversaire de la Société, soit au 31 décembre 2006.

La Société a fait l'objet d'un contrôle de la part de l'URSSAF en 2005. A l'issue de ce contrôle qui a porté sur les exercices 2002 à 2004, aucun redressement n'a été notifié.

17) Paiements en actions

Les paiements en actions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|-----------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| BSA 2001 | 1 | 1 | |
| BSCPE 2001 | 3 | 8 | |
| ESOP 2003 | 48 | 88 | |
| BSA 2003 | 5 | 5 | 2 |
| ESOP 2004 | 156 | 248 | 88 |
| Actions gratuites 2006 | — | 838 | 1 170 |
| Paiements en actions | 214 | 1 187 | 1 260 |

Les principales hypothèses utilisées pour la détermination de la charge résultant de paiements en actions par application du modèle Black-Scholes de valorisation des options ont été les suivantes :

| | <u>Antérieurement à 2005</u> | 2005 |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------|
| <i>Rendement en dividende :</i> | <i>Néant</i> | <i>Néant</i> |
| <i>Volatilité :</i> | <i>55%</i> | <i>60%</i> |
| <i>Taux d'intérêt sans risque :</i> | <i>3%</i> | <i>3%</i> |

Les prix d'exercice, durée de vie estimée et juste valeur des actions sous-jacentes à la date d'émission des options ont été utilisées pour la valorisation de chaque catégorie de rémunérations en actions. La rotation moyenne pondérée du personnel a été estimée à 1% et les probabilités suivantes d'introduction sur un marché boursier ont été utilisées pour chaque catégorie d'options lors de l'émission :

- 5% pour les options émises en 2000 (BSPCE₂₀₀₀),
- 20% pour les options émises en 2001 (BSA₂₀₀₁) et 2002 (BSPCE₂₀₀₁),
- 30% pour les options émises en 2003 (BSA₂₀₀₃ and ESOP₂₀₀₃),

- 50% pour les options émises en 2005 (ESOP₂₀₀₄).
- 75% pour les actions gratuites attribuées en 2006 (Actions gratuites 2006).

L'information détaillée sur le nombre d'options par catégories et les prix d'exercice est présentée en Note 12.

18) Autres produits et charges, nets

Les autres produits et charges, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Impôts et taxes | (72) | (114) | (172) |
| Immobilisations mises au rebut | - | (3) | - |
| Provision pour dépréciation | - | (48) | - |
| Autres | 53 | 64 | (23) |
| Autres produits et charges | (19) | (189) | (195) |

La provision pour dépréciation comptabilisée en 2006 se rapporte à une subvention du Ministère de la Recherche dont le solde n'a, à ce jour, pas été versé à la Société.

19) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

| | 31 décembre | | |
|--|-------------|--------------|------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Intérêts sur emprunts et locations financement | - | - | - |
| Gains / (pertes) de change | 6 | (2) | (39) |
| Revenus et produits de cession d'actifs financiers | 280 | 1 200 | 212 |
| Produits / (charges) financiers, nets | 286 | 1 198 | 173 |

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

Les revenus et produits de cession d'actifs financiers sont essentiellement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement. Aucun intérêt significatif n'a été reçu.

La Société n'a pas versé d'intérêt significatif au cours des exercices présentés.

20) Impôts sur les bénéfices

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 45 615 milliers d'euros au 31 décembre 2007. La base active nette d'imposition différée inclut également des différences temporaires actives pour un montant de 1 820 milliers d'euros.

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

En application des principes décrits en Note 2 g, aucun impôt différé n'est comptabilisé dans les comptes de la Société.

La Société a fait l'objet de deux contrôles fiscaux en 2004 et 2005. Le contrôle de 2004 était un contrôle général de l'impôt sur les sociétés pour les exercices clos les 31 décembre 2000, 2001 et 2002. Le contrôle de 2005 a porté spécifiquement sur la conformité des modalités de facturation aux règles de l'Union européenne en matière de TVA. Aucun redressement ayant une incidence sur sa trésorerie n'a été notifié à la Société à l'issue de ces deux contrôles, qui ont réduit le montant des déficits fiscaux reportables de 92 milliers d'euros.

21) Revenus des accords de collaboration et de recherche

Il s'agit essentiellement des revenus liés aux accords stratégiques signés avec novo Nordisk A/S en novembre 2003 (revenus de 2005) et en mars 2006, ainsi que des revenus liés à l'accord de licence signé avec Clinical Data, Inc. en novembre 2006.

Les revenus 2007 liés à l'accord stratégique signé avec Novo Nordisk A/S en mars 2006 se composent des éléments suivants :

- Du financement de recherche et développement entre janvier et décembre 2007,
- D'un paiement forfaitaire à la signature de l'accord, reçu intégralement en 2006 mais dont la comptabilisation sera étalée sur la durée initialement prévue pour la partie collaboration de l'accord, soit trois ans, et
- De paiements d'étape correspondant au franchissement avec succès d'étapes dans le développement pré-clinique des candidats-médicaments IPH 2201 (précédemment IPH 22XX) et IPH23XX.

22) Engagements

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes. Les obligations chiffrées en la matière sont gardées confidentielles pour des raisons commerciales.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d'approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une l'une des substances actives utilisées par la Société. Outre l'obligation contractuelle d'exclusivité l'engagement d'achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d'une indemnité de rupture 250 milliers d'euros en cas d'arrêt anticipé du contrat.

La Société a signé en octobre 2007 un contrat de développement et de production avec la société SIGMA ALDRICH division SAFIC PROLIGO, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une des substances actives utilisées par la Société. A l'achèvement de la dernière phase de développement, si la Société choisit de confier la fabrication du produit à un tiers, elle sera redevable d'une indemnité de rupture de 5,0 millions d'euros diminuée des sommes déjà versées par celle-ci à SAFIC dans le cadre de ce contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec ECS, filiale de la Société Générale, et Dell Computers, pour la location de son matériel informatique. Au 31 décembre 2007, le montant des redevances futures dues à ECS et Dell Computers s'élevait à respectivement 34 et 44 milliers d'euros.

La Société prend en location des locaux à Marseille, Lyon et Nantes. Les locaux de Nantes font l'objet d'un contrat cadre avec le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en contrepartie d'un paiement annuel de 13 milliers d'euros toutes taxes comprises. Ce contrat est arrivé à échéance le 1^{er} avril 2006.

Les locaux de Marseille et Lyon font l'objet de baux commerciaux à long terme, dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial d'une durée de 9 ans le 1er février 2001. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur environ 800 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel était fixé à 86 milliers d'euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités. Compte-tenu du déménagement programmé de la Société pour la fin de l'année 2008, il devrait être mis fin à ce contrat dans le courant de l'année 2008.
- Marseille : la Société a conclu un contrat de bail commercial le 31 juillet 2006. Le contrat porte sur environ 304 mètres carrés dans lesquels sont installés des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation automatique au début de chaque année civile sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel était fixé à 41 milliers d'euros, hors taxes et fourniture de la plupart des utilités. Compte-tenu du déménagement programmé de la Société pour la fin de l'année 2008, ce contrat de bail ne devrait pas être renouvelé.
- Lyon : la Société a conclu un bail commercial d'une durée de 9 ans le 1^{er} septembre 2005. La Société peut mettre fin au contrat lors de chacune des deux premières échéances triennales avec un préavis de 6 mois. Le contrat porte sur 324 mètres carrés dans lesquels sont installés un laboratoire et des bureaux. Le loyer fait l'objet d'une actualisation annuelle automatique à la date anniversaire du contrat, sur la base d'un indice de prix spécifique. Pour l'exercice 2007, le loyer annuel était fixé à 137 milliers d'euros, hors taxes mais y compris la plupart des charges pour la fourniture d'utilités.

Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure dans le cadre de ses opérations courantes des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

A l'été 2007, la Société a conclu avec la Ville de Marseille un protocole foncier en vue de la cession par cette dernière à la Société d'un ensemble immobilier constitué d'un bâtiment à rénover d'environ 3 000 mètres carrés et d'un terrain d'environ 10 000 mètres carrés et situé à Marseille-Luminy. Les actes notariés relatifs à cette acquisition n'ont pas encore été signés.

23) Relations avec les parties liées

Membres du Directoire et du Comité exécutif

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux cinq membres du comité exécutif de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en milliers d'euros):

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|--------------|--------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Salaires et autres avantages à court terme | 574 | 707 | 1015 |
| Cotisations de retraite complémentaire | 7 | 8 | 12 |
| Paiements en actions | 100 | 795 | 917 |
| Rémunération des membres du comité exécutif | 681 | 1 510 | 1 987 |

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 17.

Membres du Conseil de Surveillance

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2007, et pour la première année, des jetons de présence, d'un montant de 87 milliers d'euros, ont été versés aux membres indépendants du Conseil de Surveillance.

Novo Nordisk A/S est membre du Conseil de Surveillance. Le 28 mars 2006, nous avons signé accord stratégique de collaboration et de licence avec cette société. Cet accord, mutuellement exclusif, concerne le développement de produits ciblant l'une des plate-formes de la Société, à savoir la pharmacologie des cellules Natural Killers (« NK »). Cet accord comprend des droits et obligations pour les deux parties. En vertu de ce contrat, la Société reçoit des revenus décrits en Note 21 ci-dessus.

Divers

Au 31 décembre 2007, la Société n'a pas observé de lien de direction et/ou capitalistique entre les principaux fournisseurs utilisés en 2007 et les membres de son Conseil de Surveillance, de son Directoire et de son Comité Exécutif.

24) Résultats par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. Ce calcul prend en compte l'incidence de la division par vingt du nominal de l'action intervenue le 29 mars 2006.

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|------------------------------|---------|---------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Résultat de l'exercice | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers) | 14 901 | 17 769 | 25 082 |
| Résultat de base par action (€ par action) | (0,41) | (0,34) | (0,36) |

Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif. Ce calcul prend en compte l'incidence de la division par vingt du nominal de l'action intervenue le 29 mars 2006. Aux 31 décembre 2005, 2006 et 2007, les bons de souscription d'actions et les options de souscription d'actions n'ont pas d'effet dilutif.

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|---|-------------------------------------|-------------|-------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Résultat de l'exercice | (6 129) | (6 042) | (8 918) |
| Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers) | 14 901 | 17 769 | 25 082 |
| Ajustement pour effet dilutif des bons et options de souscription d'actions | — | — | - |
| Résultat dilué par action (€ par action) | (0,41) | (0,34) | (0,36) |

25) Evénements postérieurs à la clôture

La Société a décidé de créer un Etablissement Pharmaceutique, filiale à 100% de la Société. Le dossier est en cours de constitution. La constitution de cette filiale sera faite et acceptée sous réserve de la réalisation des deux conditions suspensives suivantes : l'autorisation d'ouverture délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé d'une part et l'inscription à l'ordre des pharmaciens, section B, d'autre part.

Dans sa délibération en date du 12 juillet 2007, le Conseil Municipal de la Ville de Marseille a approuvé le protocole foncier de cession à Innate Pharma d'une parcelle d'environ 10 000 m2 ainsi que d'un ensemble immobilier d'environ 3 000 m2 existant sur cette parcelle pour un montant de 1,5 million d'euros. La Société envisage de réaliser des travaux de rénovation et de transformation du bâtiment pour un montant d'environ 4,8 millions d'euros. La Société a obtenu un accord de financement pour cette opération auprès de Sogebail et a accepté cette proposition en date du 8 janvier 2008. Les actes notariés de cession du bâtiment et de crédit bail immobilier sont en cours de préparation, la signature de ces actes devrait intervenir vers la fin du 1^{er} trimestre 2008.

Le 31 janvier 2008, Novo Nordisk A/S, actionnaire de la Société et partenaire stratégique de celle-ci dans le développement de l'une de ses trois plate-formes de produits, celle de la pharmacologie des cellules Natural Killers ("NK"), a annoncé son intention de sortir du champ de la cancérologie. Cette décision, même si elle n'implique par la fin de l'accord de collaboration et de licence en cours, qui continue dans les domaines thérapeutiques autre que le cancer, dont l'inflammation, nécessite que les conditions contractuelles existantes entre les deux parties soient rediscutées et, probablement, renégociées partiellement. A la date d'arrêt des comptes par le Directoire, soit le 13 mars 2008, des discussions en ce sens avec Novo Nordisk A/S étaient en cours mais n'avaient pas encore abouties.

Au cours du premier trimestre, la Société a créé une filiale aux Etats-Unis.

26) Rapprochement entre les normes IFRS et les principes comptables français

Les états financiers de la Société préparés selon les normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards - IFRS) diffèrent sur certains points de ceux établis selon les principes comptables français, référentiel applicable compte tenu de la domiciliation de la Société. Les principales différences sont présentées dans le tableau en page suivante, ainsi que des commentaires sur certains ajustements ayant une incidence sur le résultat de l'exercice et les capitaux propres (en milliers d'euros).

| | 31 décembre 2005 | Résultat net | Variation du capital social | Variation de la prime d'émission | Variation des résultats non distribués | Autres | 31 décembre 2006 |
|--|-----------------------------|-------------------------|--|---|---|---------------|-----------------------------|
| Exercice clos le 31 décembre 2006 | | | | | | | |
| Capitaux propres selon les principes comptables français | 19 666 | (4 836) | 504 | 40 948 | 40 | (38) | 56 283 |
| Provisions réglementées | — | (38) | — | — | — | 38 | — |
| Licences et options sur licences | (23) | — | — | — | — | — | (23) |
| Contrats de location financement | 2 | (1) | — | — | — | — | 0 |
| Subventions d'investissement | (24) | 20 | — | — | — | — | (4) |
| Païement en actions | — | (1 187) | — | 1 187 | — | — | — |
| Païement en actions | — | — | — | 40 | (40) | — | — |
| Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente | 444 | — | — | — | — | (334) | 110 |
| Capitaux propres selon les normes IFRS | 20 065 | (6 042) | 504 | 42 175 | — | (334) | 56 369 |

| Exercice clos le 31 décembre 2007 | 31 décembre 2006 | Résultat Net | Variation du capital social | Variation de la prime d'émission | Variation des résultats non distribués | Autres | 31 décembre 2007 |
|--|-----------------------------|-------------------------|--|---|---|---------------|-----------------------------|
| Capitaux propres selon les principes comptables français | 56 283 | (7 623) | 9 | 283 | — | (32) | 48 920 |
| Provisions réglementées | | | | | | | |
| Licences et options sur licences | - | (32) | — | — | — | 32 | — |
| Contrats de location financement | (23) | - | — | — | — | — | (23) |
| Subventions d'investissement | 0 | - | — | — | — | — | (1) |
| Frais d'augmentation de capital | (4) | (2) | — | — | — | — | (6) |
| Paiement en actions | — | (1 260) | — | 1 260 | — | — | — |
| Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente | 110 | — | — | — | — | 603 | 713 |
| Fournitures de recherche payées d'avance | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | | | | | 1 |
| Capitaux propres selon les normes IFRS | 56 369 | (8 918) | 9 | 1 543 | — | 603 | 49 606 |

Les provisions réglementées constituées en application de la législation fiscale dans les comptes établis selon les principes comptables français ne remplissent les conditions d'inscription au bilan décrites en Note 2 k. En conséquence, elles sont extournées dans les comptes préparés selon les normes IFRS.

Tous les contrats de location sont traités comme des contrats de location simple dans les comptes sociaux établis selon les principes comptables français. Comme indiqué en Note 2 j, les contrats de location de matériel qui transfèrent substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété des biens sont qualifiés de contrats de location financement dans les comptes établis selon les normes IFRS.

Dans les états financiers préparés selon les principes comptables français, les subventions d'investissement peuvent être comptabilisées dans le résultat de l'exercice d'octroi ou linéairement sur la durée de vie de l'immobilisation financée. La première méthode a été retenue par la Société pour la reconnaissance de la subvention d'investissement accordée par la Région PACA le 5 juillet 2001 (cf. Note 12). Dans les comptes préparés selon les normes IFRS, les subventions d'investissement sont rapportées en résultat linéairement sur la durée de vie des biens financés, comme indiqué en Note 2 h.

Les normes IFRS requièrent que les coûts externes supplémentaires et directement attribuables à une transaction sur instruments de capitaux propres, tels que les frais d'augmentation de capital, soient déduits des capitaux propres. Ce traitement est optionnel en application des principes comptables français, et la Société a choisi de comptabiliser ces frais en charges des exercices clos les 31 décembre 2000, 2002 et 2004.

La norme IFRS 2 "Paiements fondés sur des actions", que la Société a adopté par anticipation en 2004, requiert la comptabilisation d'une charge pour les paiements fondés sur des instruments de capitaux propres en contrepartie de biens ou de services reçus par la Société. Ces transactions ne sont pas comptabilisées dans les comptes établis selon les principes comptables français.

Les profits latents sur actifs financiers disponibles à la vente ne sont pas comptabilisés en application des principes comptables français, seules les pertes latentes étant provisionnées au sein du résultat financier. Dans les comptes préparés selon les normes IFRS, les profits latents provenant de la variation de juste valeur des actifs financiers disponibles à la vente sont comptabilisés directement dans les capitaux propres au sein des autres éléments du résultat global.

Comme indiqué en Note 2b2, la Société a changé de méthode au 1^{er} janvier 2005 pour la comptabilisation des produits pharmaceutiques et autres fournitures utilisés dans ses programmes de recherche. La part non consommée de ces fournitures à la clôture de l'exercice est désormais inscrite en charges constatées d'avance, tant dans les comptes préparés selon les principes comptables français qu'en application des normes IFRS. Selon les normes IFRS, l'effet d'un changement de méthode comptable est comptabilisé en ajustant les réserves à l'ouverture de la première période comparative présentée, alors que cet effet est imputé sur le report à nouveau de l'exercice du changement selon les principes comptables français.

Le compte de résultat par fonction se présente comme suit (en milliers d'euros) :

| | Exercice clos le 31 décembre | | |
|--|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 2005 | 2006 | 2007 |
| Revenus des accords de collaboration et de licence | 1 300 | 6 202 | 8 688 |
| Financements publics de dépenses de recherche | 1 144 | 2 275 | 5 602 |
| Produits opérationnels | 2 444 | 8 477 | 14 290 |
| Dépenses de recherche et développement | (7 224) | (12 648) | (19 313) |
| Frais généraux | (1 635) | (3 069) | (4 068) |
| Charges opérationnelles nettes | (8 859) | (15 717) | (23 381) |
| Résultat opérationnel | (6 415) | (7 240) | (9 091) |
| Produits / (charges) financiers, nets | 286 | 1 198 | 173 |
| Résultat de l'exercice | (6 129) | (6 042) | (8 918) |

20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SELON LES NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Innate Pharma et dans le cadre des informations publiées dans son document de référence, nous avons effectué un audit des comptes de la société Innate Pharma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2007, établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes ont été établis sous la responsabilité du Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France. Ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'établissement des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

A notre avis, les comptes tels qu'ils sont joints au présent rapport, établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, donnent une image fidèle du patrimoine et de la situation financière de la société Innate Pharma au 31 décembre 2007, ainsi que du résultat de la société pour l'exercice clos à cette date.

Fait à Marseille, le 13 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT

Membre de PKF INTERNATIONAL

Guy CASTINEL

Philippe WILLEMIN

20.5 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

Voir paragraphes 20.1 et 20.3 et l'annexe 4 relative au document d'information de l'article 222-7 du règlement général de l'AMF du présent document de référence.

20.6 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES

Néant.

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

Depuis sa création, la Société n'a réalisé aucun bénéfice et n'a donc distribué aucun dividende.

Politique de distribution

La Société prévoit de continuer à réaliser des pertes substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et de développement se poursuivent. Elle ne sera en conséquence pas en mesure de distribuer des dividendes dans un futur proche.

Délai de prescription

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

20.8 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

La Société n'est partie à aucune procédure judiciaire ou arbitrale en cours susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois une incidence sur son activité, sa situation financière, ses perspectives, son résultat et son développement.

20.9 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE

La Société va se porter acquéreur auprès de la ville de Marseille de terrains et de bâtiments qui lui permettront, après d'importants travaux de rénovation, de transférer, en 2008, son siège social et ses laboratoires dans un bâtiment d'environ 3 000 m² situé à Luminy, au sud de Marseille.

Le montant de l'acquisition, hors frais, est de 1,5 million d'euros. Le montant des travaux de rénovation et de transformation est estimé à environ 4,8 millions d'euros. La Société devrait signer avec Sogebail, filiale de la Société Générale, un contrat de crédit bail portant sur 6,5 millions d'euros, soit l'intégralité du montant de l'acquisition, des travaux estimés ci-dessus et des frais afférents à l'acquisition. Le contrat de crédit bail serait d'une durée de 12 ans. La Société dispose d'une option d'achat de l'ensemble des bâtiments et terrains pour la somme de 1 euro à l'échéance du contrat.

Le 31 janvier 2008, Novo Nordisk A/S, actionnaire de la Société et partenaire stratégique de celle-ci dans le développement de l'une de ses trois plate-formes de produits, celle de la pharmacologie des cellules Natural Killers ("NK"), a annoncé son intention de sortir du champ de la cancérologie. Cette décision, même si elle n'implique pas la fin de l'accord de collaboration et de licence en cours, qui continue dans les domaines thérapeutiques autre que le cancer, dont l'inflammation, nécessite que les conditions contractuelles existantes entre les deux parties soient rediscutées et, probablement, renégociées partiellement. A la date d'arrêt des comptes par le Directoire, soit le 13 mars 2008, des discussions en ce sens avec Novo Nordisk A/S étaient en cours mais n'avaient pas encore abouties.

CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

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

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)

Au 31 décembre 2007, le capital social est fixé à 1 258 512,95 euros.

Il est divisé en 25 170 259 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro.

Les actions de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

En vertu d'une autorisation de l'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 26 juin 2007, le Directoire peut mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société, dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF. Pour ce programme de rachat d'actions, le prix maximal d'achat par action a été fixé 10 euros et le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme ne pourra pas dépasser 10 millions d'euros. Il a été décidé également que la Société ne pourra en aucun cas détenir directement ou indirectement plus de 10% de son capital social. L'autorisation de mise en œuvre du programme de rachat d'actions a été donnée au Directoire pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée générale mixte du 26 juin 2007. Elle prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée générale du 30 mai 2006 au Directoire du 30 mai 2006 sous sa dix-septième résolution.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun programme de rachat des actions de la Société n'a été mis en œuvre.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions

La Société a émis 3 000 bons de souscription d'actions permettant de souscrire au total 60 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 0,24% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 29 février 2008.

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscription d'actions en circulation au 29 février 2008 :

| Date d'émission | BSA autorisés | BSA émis | Bénéficiaires | BSA exercés | BSA en circulation | Nombre d'actions à émettre d'une valeur nominale de €0,05 | Prix de souscription par action en euros | Date d'expiration |
|----------------------------|---------------|----------|-------------------|-------------|--------------------|---|--|-------------------|
| 04/07/2003 (BSA 2003-1) | 3 000 | 3 000 | Philippe Pouletty | 0 | 3 000 | 60 000 | €2,975 | 01/07/2008 |

21.1.4.2 Options d'achat ou de souscription d'actions

Au 29 février 2008, le nombre d'options en circulation était de :

- 22 690 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 1^{er} juillet 2003 ; l'exercice de toutes ces options donnerait lieu à l'émission de 453 800 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euros ; ces options sont exerçables à un prix de 2,975 euros ; sur les 23 050 initialement autorisées, 238,75 options donnant lieu à l'émission de 4 775 actions ont été exercées en 2007 et 121,25 options ont été radiées.
- 21 000 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 22 juillet 2004 ; l'exercice de toutes les options entraînerait l'émission de 420 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro ; ces options sont exerçables à un prix de 3,75 euros ;

Ainsi, au 29 février 2008, les 43 690 options en circulation au titre de ces deux plans d'options de souscription d'actions permettraient globalement de souscrire à 873 800 actions nouvelles.

Les tableaux ci-dessous présentent la situation de ces deux plans d'options de souscription au 29 février 2008 :

PLAN 2003

| | |
|--|------------------------------|
| Date de l'Assemblée générale | 1 ^{er} juillet 2003 |
| Date du Comité de direction ⁽¹⁾ | 1 ^{er} juillet 2003 |
| Nombre d'options autorisées | 28 500 |
| Nombre d'options attribuées | 28 500 |
| Nombre d'options caduques | 5 421,25 ⁽²⁾ |
| Nombre d'options exercées | 388,75 |
| Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option | 20 ⁽³⁾ |
| Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux : | |
| - mandataires sociaux, soit Stéphane Boissel | 180 000 |
| - dix premiers attributaires salariés non mandataires sociaux, dont | 222 000 |
| - Jérôme Tiollier | 60 000 |
| Point de départ d'exercice des options ⁽⁴⁾ | 01/07/2004 |
| Date ultime d'exercice | 30/06/2013 |
| Prix de souscription par action | €2,975 |
| Nombre d'actions souscrites au 29 février 2008 | 7 775 |
| Solde des actions pouvant être souscrites au 29 février 2008 | 453 800 |

(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée, avant sa transformation en société anonyme le 13 juin 2005.

(2) Options devenues caduques à la suite du départ de cinq salariés de la Société.

(3) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.

(4) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

PLAN 2005

| | |
|--|-------------------|
| Date de l'Assemblée générale | 22 juillet 2004 |
| Date du Comité de direction ⁽¹⁾ | 13 juin 2005 |
| Nombre d'options autorisées | 25 000 |
| Nombre d'options attribuées | 25 000 |
| Nombre d'options caduques | 4 000 |
| Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option | 20 ⁽²⁾ |
| Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux : | |
| — mandataires sociaux, dont | 140 000 |
| — Hervé Brailly | 60 000 |
| — François Romagné | 40 000 |
| — Stéphane Boissel | 40 000 |
| — dix premiers attributaires salariés non-mandataires sociaux, dont | 302 000 |
| — Patrick Squiban | 60 000 |
| — Jérôme Tiollier | 40 000 |
| Point de départ d'exercice des options ⁽³⁾ | 13/06/2006 |
| Date ultime d'exercice | 12/06/2015 |
| Prix de souscription par action | €3,75 |
| Nombre d'actions souscrites au 29 février 2008 | 0 |
| Solde des actions pouvant être souscrites au 29 février 2008 | 420 000 |

(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée. Le Comité de direction s'est tenu le 13 juin 2005, juste avant la tenue de l'assemblée générale du même jour décidant la transformation.

(2) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.

(3) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

21.1.4.3 Attribution gratuites d'actions

Par décision du Directoire en date du 24 avril 2006 et conformément à la délégation de pouvoir donnée à cet effet par l'Assemblée générale des actionnaires réunie le 29 mars 2006, la Société a attribué gratuitement 751 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro en application des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce :

| Date d'émission | Attributions gratuites autorisées | Nombre d'actions attribuées gratuitement | Nombre d'actions pouvant encore être attribuées | Juste valeur à la date d'attribution | Bénéficiaires | Date d'acquisition définitive |
|-----------------|---|--|---|---|--|----------------------------------|
| 24/04/2006 | 800 000 | 742 000 ⁽¹⁾ | 58 000 | € 4,45 | Salariés (y compris dirigeants de la Société titulaires d'un contrat de travail) ⁽²⁾ | 24/04/2008 |

(1) Un total de 751 000 actions gratuites avaient été attribuées par le Directoire le 24 avril 2006. Suite à la démission de salariés en 2006 et 2007, un total de 9 000 actions gratuites ont été remises au plan, conformément au règlement de celui-ci.

(2) Les émissions de titres donnant accès au capital de la Société réalisées au profit des dirigeants sont détaillées dans le tableau récapitulatif figurant au paragraphe 17.2 du présent document de référence.

Conformément aux dispositions légales, ces actions ne seront définitivement émises au profit de leurs bénéficiaires qu'aux termes d'une période de deux ans à compter de leur attribution. En outre, les actions seront soumises, à compter de leur attribution définitive, à une obligation de conservation de deux années conformément au minimum exigé par la loi.

Ainsi, au 29 février 2008, compte-tenu de l'annulation des actions gratuites des salariés ayant quitté la Société, les actions gratuites en circulation s'élevaient à 742 000.

21.1.4.4 Récapitulatif du capital potentiel

Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription d'actions émis (60 000), des options de souscription attribuées (873 800), non exercés, ou encore en conséquence des actions attribuées gratuitement (742 000), soit 1 675 800, représentent environ 6,24% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes au 29 février 2008.

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et des bons de souscription d'actions émis ainsi que les actions gratuites attribuées au 29 février 2008 :

| | Options de souscription d'actions | | Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise | Bons de souscription d'actions | Attributions gratuites d'actions |
|--|--|---------------------------|---|---------------------------------------|---|
| Date de l'Assemblée générale | 01/07/2003 | 22/07/2004 | 22/12/2001 | 01/07/2003 | 29 mars 2006 |
| Date du Directoire ou du Comité de Direction | 01/07/2003 | 13/06/2005 | 15/05/2002 | — | 24 avril 2006 |
| Nombre d'options/de bons/d'actions autorisé(e)s | 28 500 | 25 000 | 12 750 | 3 000 | 800 000 |
| Nombre d'options attribuées/de bons émis/d'actions attribuées | 28 500 | 25 000 | 12 750 | 3 000 | 751 000 |
| Point de départ d'exercice des options/ des bons | 01/07/2004 ⁽⁴⁾ | 13/06/2006 ⁽⁵⁾ | 15/05/2002 | 01/07/2004 | N/A |
| Date ultime d'exercice | 30/06/2013 | 12/06/2015 | 15/05/2007 | 01/07/2008 | N/A |
| Date d'acquisition définitive des actions | N/A | N/A | N/A | N/A | 24/04/2008 |
| Prix de souscription par action | € 2,975 | € 3,750 | € 1,525 | € 2,975 | N/A |
| Nombre de dirigeants concernés ⁽²⁾ | 1 | 3 | 0 | 1 | 3 |
| Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées / bons émis (valeur nominale €0,05) / nombre d'actions attribuées gratuites à la date d'attribution (A) | 570 000 | 500 000 | 255 000 | 60 000 | 751 000 |
| Nombre d'options/ bons exercés au 29 février 2008 | 388,75 | 0 | 11 000 | 0 | N/A |
| Nombres d'actions souscrites au 29 février 2008 (B) | 7 775 | 0 | 220 000 | 0 | N/A |
| Nombre d'options/ bons caduques / actions gratuites perdues | 5 421,25 ⁽³⁾ | 4 000 | 1 750 | 0 | 9 000 ⁽⁶⁾ |
| Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options / bons devenus caducs ou perte d'actions gratuites (C) | 108 425 | 80 000 | 35 000 | 0 | 9 000 |
| Solde des actions pouvant être souscrites au 29 février 2008 (A-B-C) | 453 800 | 420 000 | 0 | 60 000 | 742 000 |

(*) Les nombres et données par titre ont été retraités afin de refléter la division de la valeur nominale des actions par 15 par l'Assemblée générale extraordinaire du 22 décembre 2001, et la division de la valeur nominale des actions par 20 par l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mars 2006.

(1) Pour les émissions antérieures au 13 juin 2005, date de la transformation de la société en société anonyme, l'organe compétent pour user des délégations était le Comité de direction.

(2) Membres du Directoire ou du Conseil de surveillance tels que figurant aux paragraphes 14.1.1 et 14.1.2 du présent document de référence.

(3) Options annulées à la suite du départ de salariés de la Société avant leur exercice.

(4) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois un an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

(5) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois un an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

(6) Actions gratuites perdues à la suite du départ de salariés de la Société avant la date d'attribution définitive des actions.

21.1.5 Capital social autorisé mais non émis

Le tableau ci-dessous présente les délégations données au Directoire par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société

| | Délégations données au Directoire par l'assemblée générale | Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros) | Durée de la délégation⁽¹⁾ |
|-----|---|--|---|
| 1. | Augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription | 1,2 million d'euros ⁽²⁾ | 26 mois |
| 2. | Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription et par appel public à l'épargne | 1,2 million d'euros, dont 881 325,35 euros non utilisés ⁽²⁾ <i>(318 674,65 euros ont été utilisés dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société)</i> | 26 mois |
| 3. | Augmentation de capital dans la limite annuelle de 10% à un prix fixé librement par le Directoire dans le cadre de l'utilisation de la délégation visée au point 2. | 10% du capital social ⁽²⁾ | 26 mois |
| 4. | Augmentation du nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions visées aux points 1. et 2. | 15% de l'émission initiale ⁽²⁾ | 26 mois |
| 5. | Augmentation de capital en vue de rémunérer des apports en nature | 10% du capital social ⁽²⁾ | 26 mois |
| 6. | Emission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créances | 50 millions d'euros | 26 mois |
| 7. | Augmentation de capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres | 1,2 millions d'euros ⁽²⁾ | 26 mois |
| 8. | Emission de BSA au bénéfice de membres du Conseil de surveillance et des consultants ayant une relation contractuelle en cours au jour de l'Assemblée | 200.000 BSA représentant à terme une augmentation de capital de 10.000 euros | 18 mois |
| 9. | Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre au profit du personnel salarié et dirigeants | 1 300 000 actions gratuites représentant à terme une augmentation de capital de 65.000 euros | 38 mois |
| 10. | Augmentation de capital au bénéfice de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique susceptibles d'investir dans un placement privé | 500 000 d'euros | 18 mois |
| 11. | Augmentation de capital au bénéfice de sociétés industrielles ou commerciales du secteur pharmaceutique/biotechnologique susceptibles d'investir dans un placement privé | 300 000 euros | 18 mois |

(1) A compter de la date de l'assemblée générale mixte du 30 mai 2006, à l'exception des délégations visées aux points 8 à 12, pour laquelle la durée court à compter de l'Assemblée générale mixte du 26 juin 2007.

(2) Ces autorisations s'imputent sur un plafond global de 1,2 million d'euros de la deuxième résolution de l'Assemblée générale extraordinaire du 30 mai 2006.

Dans le cadre de l'introduction en bourse, le Directoire a fait usage de la délégation prévue dans la deuxième résolution les 17 octobre et 3 novembre 2006, en décidant de réaliser une augmentation de capital d'un montant de 24 939 756 euros, prime d'émission comprise, par émission de 5 542 168 actions au prix de 4,50 euros par action, soit une augmentation de capital de 277 108,40 euros et une prime d'émission de 24 662 647,60 euros.

Par ailleurs, le Directoire, ayant consenti le 17 octobre 2006 à Bryan Garnier & Co, et Société Générale (les « Etablissements garants » dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société) une option leur permettant d'augmenter le montant de l'augmentation de capital ci-dessus, a fait usage, le 30 novembre 2006, de la délégation

prévue dans la quatrième résolution, en décidant de réaliser une augmentation de capital d'un montant de 3 740 962,50 euros, prime d'émission comprise, par émission de 831 325 actions nouvelles supplémentaires d'une valeur nominale de 0,05 euro chacune, au prix de 4,50 euros correspondant au prix applicable à l'Offre pour l'émission des actions nouvelles offertes au public, soit une augmentation de capital de 41 566,25 euros et une prime d'émission de 3 699 396,25 euros.

21.1.6 Promesses d'achat et de ventes

Néant.

21.1.7 Evolution du capital jusqu'au 13 mars 2008

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis le 1er janvier 2004 jusqu'au 13 mars 2008 :

| Date de réalisation définitive de l'opération | Opération | Qualité des actionnaires | Nombre d'actions émises | Valeur nominale des actions émises | Valorisation unitaire des actions émises | Montant nominal de l'augmentation de capital | Prime globale d'émission | Montants successifs du capital | Nombre cumulé successif d'actions composant le capital | Valeur nominale des actions |
|---|---|--|-------------------------|------------------------------------|--|--|--------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| 20/03/2004 et 23/03/2004 | Augmentation de capital (exercice de BSPCE –AGE 28/02/2000) | Mandataires sociaux et salariés Dont : - Hervé Brailly - François Romagné | 18 750 | €1 | €1 | €18 750 | €0 | €545 034 | 545 034 | €1 |
| 29/03/2004 | Augmentation de capital (émission d'ABSA) | Partenaire industriel (Novo Nordisk) | 66 667 | €1 | €75* | €66 667 | €4 933 358 | €611 701 | 611 701 | €1 |
| 22/07/2004 | Augmentation de capital (émission d'ABSA) | Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers | 133 333 | €1 | €75* | €133 333 | €9 866 642 | €745 034 | 745 034 | €1 |
| 29/03/2006 | Division de la valeur nominale (20 actions nouvelles pour 1 ancienne) | | — | — | — | — | — | €745 034 | 14 900 680 | €0,05 |
| 14/04/2006 | Augmentation de capital (émission d'ABSA) | Partenaire industriel (Novo Nordisk) | 2 247 200 | €0,05 | €4,45** | €112 360 | €9 887 680 | €857 394 | 17 147 880 | €0,05 |
| 29/08/2006*** | Augmentation de capital (exercice de BSA) | Partenaire financier | 76 200 | €0,05 | €2,975 | €3 810 | €222 885 | €861 204 | 17 224 080 | €0,05 |
| 17/10/2006*** | Augmentation de capital (exercice de BSA) | Mandataire social | 40 000 | €0,05 | €1,525 | €2 000 | €59 000 | €863 204 | 17 264 080 | €0,05 |
| 03/11/2006 | Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires) | Investisseurs institutionnels et public | 5 542 168 | €0,05 | €4,50 | €277 108,40 | €24 662 647,6 | €1 140 312,40 | 22 806 248 | €0,05 |
| 03/11/2006 | Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires) | Partenaire industriel (Novo Nordisk) | 1 111 111 | €0,05 | €4,50 | €55 555,55 | €4 944 443,95 | €1 195 867,95 | 23 917 359 | €0,05 |
| 30/11/2006 | Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires) | Investisseurs institutionnels et public | 831 325 | €0,05 | €4,50 | €41 566,25 | €3 699 396,25 | €1 237 434,20 | 24 748 684 | €0,05 |
| 15/01/2007*** | Augmentation de capital (exercice de BSA, de BSPCE et de stock-options) | Salariés et consultants | 234 100 | €0,05 | Divers | €11 705,00 | €456 638,49 | 1 249 139,20 | 24 982 784 | €0,05 |
| 12/03/2007*** | Augmentation de capital (exercice de BSPCE) | Salariés et consultants | 128 500 | €0,05 | Divers | €6 425,00 | €189 471,98 | 1 255 564,20 | 25 111 284 | €0,05 |

| Date de réalisation définitive de l'opération | Opération | Qualité des actionnaires | Nombre d'actions émises | Valeur nominale des actions émises | Valorisation unitaire des actions émises | Montant nominal de l'augmentation de capital | Prime globale d'émission | Montants successifs du capital | Nombre cumulé successif d'actions composant le capital | Valeur nominale des actions |
|---|---|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|--|--|--------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|
| 01/06/2007*** | Augmentation de capital (exercice de BSPCE) | Salariés | 54 200 | €0,05 | Divers | €2 710,00 | €79 917,36 | 1 258 274,20 | 25 165 484 | €0,05 |
| 22/01/2008*** | Augmentation de capital (exercice de stock-options) | Salariés | 4 775 | €0,05 | Divers | €238,75 | €13 966,88 | 1 258 512,95 | 25 170 259 | €0,05 |

* correspondant à une valorisation de 3,75 euros pour une action de 0,05 euro de valeur nominale.

** correspondant à une valorisation de 89 euros pour une action de 1 euro de valeur nominale.

*** constatation de l'augmentation de capital par le Directoire

21.1.8 Nantissement

21.1.8.1 Nantissement d'actions de la Société

Néant.

21.1.8.2 Nantissement d'actifs de la Société

Néant.

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- de procéder, pour son compte ou pour le compte de tiers, à toutes opérations de recherche, de développement, d'études, de mise au point de procédés de production et de commercialisation de produits d'intérêt pharmaceutique ;
- l'inscription ou la concession de tout brevet ou licence se rapportant directement ou indirectement à son activité ;
- plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques ou juridiques, financières, civiles ou commerciales, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tous objets similaires, connexes ou complémentaires.

21.2.2 Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts)

21.2.2.1 Directoire (articles 14 à 16 des statuts)

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance.

Membres du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par le Conseil de surveillance. Les membres du Directoire sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires. Ils peuvent être de nationalité française ou étrangère.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du Directoire et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La durée du mandat des membres du Directoire est de trois ans renouvelables. En cas de vacance, le Conseil de Surveillance doit pourvoir le poste vacant dans un délai de deux mois. Le remplaçant est nommé pour le temps qui reste à courir jusqu'au renouvellement du Directoire.

Président du Directoire

Le Directoire élit parmi ses membres un Président pour la durée de son mandat de membre du Directoire. Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Le Conseil de Surveillance peut attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire, qui portent alors le titre de directeur général.

Réunions et pouvoirs du Directoire

Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur la convocation de son Président ou du membre du Directoire délégué à cet effet.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de Surveillance et aux Assemblées Générales de même, le cas échéant, que dans la limite des restrictions de pouvoirs arrêtées par le Conseil de Surveillance.

21.2.2.2 Conseil de surveillance (articles 17 à 21 des statuts)

Membres du Conseil de surveillance

Le Directoire est contrôlé par un Conseil de surveillance composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Les membres du Conseil de surveillance sont nommés pour une durée de deux ans renouvelables parmi les personnes physiques ou morales actionnaires par l'Assemblée Générale Ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action Innate pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le Conseil de surveillance et d'en diriger les débats.

Le Président du Conseil de surveillance rend compte dans un rapport à l'assemblée générale joint au rapport de gestion du Directoire des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société. (Voir annexes 2 et 3 du présent document de référence).

Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisés par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. Il est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

Comités

Le Conseil de Surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

21.2.2.3 Censeurs (article 23 des statuts)

L'Assemblée Générale Ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée d'un an renouvelable.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative.

21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions (article 12 des statuts)

Chaque action de la Société donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires.

La Société n'a émis aucune action conférant à leur titulaire des droits privilégiés par rapport à ceux attachés aux autres actions.

Les statuts ne contiennent aucune disposition restreignant les droits attachés aux actions.

21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes

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

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)

21.2.5.1 Convocation et conditions d'admission (articles 27 à 30 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé ou du Comité d'entreprise en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent des actions de la Société soit d'une association d'actionnaires de la Société.

Un avis de réunion est publié au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) au moins 35 jours avant la réunion d'une Assemblée. Outre les mentions relatives à la Société, il indique notamment l'ordre du jour de l'Assemblée et le texte des projets de résolutions qui y seront présentées.

La convocation est faite, quinze jours au moins avant la date de l'Assemblée, par un avis inséré, d'une part, dans un journal d'annonces légales du département du siège social et, d'autre part, dans le BALO. Les titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de la dernière en date des insertions de l'avis de convocation sont convoqués individuellement. Lorsqu'une Assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée est convoquée six jours au moins à l'avance, dans les mêmes formes que la première.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société trois jours ouvrés au moins avant la réunion de l'Assemblée;
- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt, dans les conditions prévues par la loi, de l'attestation de participation délivrée par un intermédiaire habilité trois jours avant la date de l'Assemblée.

21.2.5.2 Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales applicables.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de

naissance ou l'année de constitution, l'adresse, et la nationalité des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et donnant accès au capital, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

21.2.5.3 Droits de vote (article 32 des statuts)

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

21.2.5.4 Droits de vote double

Néant.

21.2.5.5 Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou réglementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme dans les formes prévues par les Statuts et dans un délai de cinq jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS

L'accord de collaboration avec Novo Nordisk A/S est décrit au paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence.

CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

En application de l'article 28 du règlement n°809/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- Les comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2006 avec le rapport des commissaires aux comptes y afférent, figurant respectivement en 20.3 et 20.4.1 du document de référence n°R.07-0037 enregistré auprès de l'AMF le 19 avril 2007 sont incorporés par référence au présent document.
- Les comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2005 avec le rapport des commissaires aux comptes y afférent, figurant respectivement en 20.3 et 20.4. du document de base d'introduction n°I.06-0102 enregistré auprès de l'AMF le 19 juin 2006 sont incorporés par référence au présent document.

Le responsable de l'information est :

Stéphane Boissel
Innate Pharma S.A.
121, Ancien Chemin de Cassis
13009 Marseille
Tel : (+33) 4 96 19 05 50
e-mail : investisseurs@innate-pharma.fr

CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Non applicable.

ANNEXES

ANNEXE 1
RAPPORT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE FONCTIONNEMENT DU CONSEIL
ET SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ

Rapport du Président du Conseil de Surveillance
sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil
ainsi que les procédures de contrôle interne

En application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce, le Président du Conseil de Surveillance vous rend compte, dans le présent rapport établi à cet effet pour l'exercice clos le 31 décembre 2007, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de Surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place par Innate Pharma. (« Innate Pharma » ou « la Société »).

Ce rapport a été examiné par le Conseil de Surveillance dans sa séance du 13 mars 2008. Il a été présenté au Comité d'audit pour information.

Ce rapport a été élaboré en s'appuyant sur les recommandations de place, notamment celles de l'AFEP/MEDEF, du comité juridique de l'ANSA, du cadre conceptuel sur le contrôle interne publié par l'AMF en 2007 mais également de la position de l'AMF sur les aménagements de ce cadre conceptuel pour les valeurs moyennes et petites (« VaMPs ») telle que publiée le 9 janvier 2008.

Il est le résultat d'une analyse réalisée en collaboration avec le Directoire et les différents acteurs du contrôle interne au sein de la Société.

Les Commissaires aux comptes vous exposeront dans un rapport, joint à leur rapport général, leurs observations sur ce rapport pour celles des procédures de contrôle interne qui sont relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

CHAPITRE 1 PRÉPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE
SURVEILLANCE AU COURS DE L'EXERCICE 2007

La Société Innate Pharma est une société anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance. A ce titre, elle relève des dispositions des articles L. 225-57 à L. 225-93 du Code de Commerce.

1.1 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DE LA DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ :
DIRECTOIRE ET COMITÉ EXÉCUTIF

Le Directoire d'Innate Pharma est composé de trois membres nommés pour une durée de trois ans renouvelable. Cependant, les mandats des membres du Directoire régulièrement nommés pour six ans par le Conseil de Surveillance le 13 juin 2005 en vertu des dispositions statutaires alors applicables (qui prévoyaient alors un mandat de six ans) se poursuivront jusqu'à leur terme initialement prévu c'est-à-dire jusqu'à l'assemblée générale annuelle qui sera amenée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Au cours de l'exercice 2007, les membres du Directoire étaient :

- Hervé Brailly, Président du Directoire, Directeur général,
- François Romagné, Directeur scientifique, Directeur général adjoint, et
- Stéphane Boissel, Directeur financier, Directeur général adjoint.

Au cours de l'exercice 2007, le Directoire s'est réuni onze fois avec un taux moyen de présence de 96 %. Depuis le début de l'exercice 2008, le Directoire s'est réuni 2 fois avec un taux moyen de présence de 100%.

Le Directoire est en charge de la gestion de la Société qu'il représente. Il définit la stratégie de développement de la Société et met en œuvre ses orientations commerciales et financières en relation avec les acteurs opérationnels. Il présente trimestriellement ses travaux au Conseil de Surveillance.

Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de la Société conformément à l'objet social et dans la limite des pouvoirs expressément attribués par la loi au Conseil de Surveillance et aux assemblées d'actionnaires. Les membres du Directoire se tiennent informés quotidiennement sur tout sujet relatif à leur domaine spécifique de compétence.

Le Directoire est notamment compétent pour la détermination, la mise en place et le contrôle de la stratégie de la Société, la nomination des personnes clés, la communication externe et la politique générale de l'entreprise.

Les membres du Directoire sont nommés, conformément à la loi par le Conseil de Surveillance. Conformément aux statuts de la Société, ils sont également révocables individuellement par le Conseil de Surveillance

Le Comité exécutif de la Société est composé de membres ayant une expérience significative en stratégie, en gestion financière, en pilotage de projets de recherche et développement ainsi qu'en négociation d'accords de collaboration industrielle et commerciale dans le domaine des entreprises innovantes en général et en biotechnologie en particulier. Le Comité exécutif se réunit au moins une fois par mois et traite de tous les sujets intéressant la gestion de la Société, et notamment son niveau d'exposition aux risques.

Au cours de l'exercice 2007, les membres du Comité exécutif étaient :

- Hervé Brailly,
- François Romagné,
- Stéphane Boissel,
- Patrick Squiban, Directeur médical,
- Jérôme Tiollier, Directeur du développement pré-clinique et pharmaceutique.

Une description plus précise des attributions du Directoire et du Comité exécutif ainsi que leurs compositions sont données au paragraphe 14.1 du Document de Référence. Le Directoire et le Comité exécutif sont les responsables de la mise en place et de la mise à jour de la cartographie des risques et de sa présentation aux membres du Conseil de Surveillance, qui l'évaluera chaque année à compter de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Les membres du Directoire et du Comité exécutif ne sont actuellement pas liés par des liens familiaux, ni entre eux ni avec aucun membre du Conseil de Surveillance, des Comités Scientifique, d'Audit ou des Rémunérations et des nominations.

Le Conseil de Surveillance fixe la rémunération des membres du Directoire et du Comité exécutif.

Les rémunérations et avantages en nature éventuels des membres du Directoire et du Comité exécutif sont détaillés au paragraphe 15.1 du Document de Référence. La part fixe de la rémunération est distinguée de la part variable, dont les mécanismes sont explicités. Pour fixer la rémunération et avantages en nature éventuels des membres du Directoire et du Comité exécutif, le Conseil de Surveillance, assisté dans cette tâche par le Comité des rémunérations et des nominations, prend notamment en compte la performance d'ensemble de la Société, les performances collectives et individuelles des dirigeants ainsi que les pratiques en vigueur dans les sociétés de taille et de maturité comparables du secteur des biotechnologies, en France et à l'étranger.

1.2 COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de Surveillance est aujourd'hui composé de sept membres, élus pour deux ans, dont quatre représentants des principaux actionnaires de la Société et trois membres indépendants.

Au sens de la Société, un membre du Conseil de Surveillance est un membre indépendant lorsque :

- Ses liens avec la Société ne peuvent compromettre sa liberté de jugement, et
- Il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 1% des droits de vote de la Société.

Le Président du Conseil de Surveillance est aujourd'hui un membre indépendant. La Société ne disposant pas de filiale et n'étant pas contrôlée par un groupe, les mandats éventuellement détenus par les membres du Conseil de

Surveillance dans d'autres sociétés (tels que décrits au paragraphe 14.1 du Document de Référence) sont indépendants de leurs fonctions au sein du Conseil de Surveillance de la Société.

Au cours de l'exercice 2007, les membres du Conseil de Surveillance étaient :

- Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance (indépendant) depuis le 26 juin 2007,
- Jean Deléage, membre à titre individuel mais représentant les intérêts de la société d'investissement Alta Partners, actionnaire de la Société,
- Novo Nordisk A/S, représentée par Terje Kalland, depuis le 26 juin 2007,
- Frank Mörich (indépendant),
- Sofinnova Partners, actionnaire de la Société, représentée par Denis Lucquin,
- Philippe Pouletty (indépendant),
- Frank Bulens, membre à titre individuel mais représentant les intérêts de la société d'investissement GIMV, actionnaire de la Société.
- Philippe Desmarescaux était Président du Conseil de Surveillance (indépendant) jusqu'au 15 mars 2007, date du dernier Conseil de Surveillance qu'il ait eu à présider.

Les missions principales du Conseil de Surveillance sont les suivantes :

- Discussion des orientations stratégiques,
- Désignation des membres du Directoire,
- Examen des comptes annuels et des comptes semestriels,
- Revue du budget annuel (en décembre, pour l'année suivante) et du budget révisé (en septembre, pour l'année en cours), et
- Examen des rapports des comités de gouvernance.

Le Conseil de Surveillance se réunit autant que de besoin et au moins une fois par trimestre. Au cours de l'exercice 2007, le Conseil de Surveillance s'est réuni sept fois avec un taux moyen de présence de 88 %. Depuis le début de l'exercice 2008, le Conseil de Surveillance s'est réuni 1 fois avec un taux moyen de présence de 100%.

Au cours de l'exercice 2007, les principaux thèmes abordés par le Conseil de Surveillance ont été le développement clinique des candidat-médicaments IPH 1101 et IPH 2101, le développement pré-clinique des autres candidat-médicaments (et notamment IPH 1201 et IPH 31XX), les opportunités de croissance externe et la stratégie de partenariat des plate-formes de produits T gamma delta et TLR.

Le Conseil de Surveillance a également examiné en 2007 les travaux et les recommandations faites par les comités de gouvernance en matière de stratégie de recherche et développement (Comité scientifique), de recrutement et de politique de rémunération (Comité des rémunérations et des nominations), de principes comptables et de contrôle interne (Comité d'audit) et de stratégie de croissance externe (Comité des transactions).

Le Conseil de Surveillance a procédé le 13 mars 2008 à son autoévaluation pour les travaux menés en 2007. Cette autoévaluation a été coordonnée par le Président du Conseil de Surveillance sur la base d'un questionnaire établi par la Société.

Pour préparer la réunion de conseil, il est envoyé aux membres, dans les jours qui précèdent le conseil, un ordre du jour détaillé ainsi que le rapport du Directoire sur l'activité depuis le dernier conseil et tout autre document nécessaire ou utile à la consultation ou pour la prise de décisions en Conseil de Surveillance.

A l'issue des réunions de conseils, un projet de procès-verbal est rédigé par un secrétaire désigné durant la réunion du conseil. Ce projet de procès-verbal est envoyé aux membres avec la documentation de réunion du prochain conseil. Il est approuvé et signé après corrections des membres, le cas échéant.

Depuis 2007, la Société verse des jetons de présence aux membres indépendants du Conseil de Surveillance. L'enveloppe totale de jetons de présence votée lors de l'assemblée générale mixte du 26 juin 2007 de la Société était de 150 000 euros. Les règles d'attribution ont été discutées en Comité des rémunérations et des nominations et ensuite approuvées par le Conseil de Surveillance du 11 décembre 2007. En plus d'une somme forfaitaire annuelle commune à l'ensemble des attributaires, chaque administrateur est éligible à des paiements en fonction de sa participation au Conseil de Surveillance d'une part et comités formés par celui-ci (voir paragraphe 1.3 du présent rapport) d'autre part.

Le tableau suivant donne les montants versés à chacun des membres indépendants du Conseil de Surveillance au titre de 2007 :

| En euros | Jetons de présence 2007 |
|-------------------|--------------------------------|
| Gilles Brisson | 32 500 |
| Frank Morich | 25 500 |
| Philippe Pouletty | 29 000 |
| Total | 87 000 |

Pour la distribution des jetons de présence, la recommandation du Comité des rémunérations et des transactions s'est notamment basée sur les pratiques de marché, telle que connues et détaillées par les membres du Comité des rémunérations et des nominations, et par l'information extérieure collectée par la Société et mise à la disposition du Comité des rémunérations et des nominations.

Par ailleurs, l'un des membres indépendants du Conseil de Surveillance, Monsieur Frank Morich, était jusqu'au 31 décembre 2006 rémunéré dans le cadre d'un contrat de consultance, en rémunération du temps passé hors des sessions de Conseil de Surveillance à discuter des options stratégiques avec les membres du Comité exécutif. Sa rémunération annuelle maximum en vertu de ce contrat était de 20 000 euros. Un autre membre du Conseil de Surveillance, Monsieur Philippe Pouletty, s'est vu attribuer des bons de souscription d'actions en 2001 et 2003 lui donnant droit de souscrire respectivement à 40 000 et 60 000 actions nouvelles, soit un total de 100 000 actions nouvelles. A ce jour, Monsieur Philippe Pouletty a exercé l'intégralité des 40 000 bons de souscription d'actions attribués en 2001.

Suivant l'autorisation donnée par l'assemblée générale mixte du 26 juin 2007 de création de bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 200 000 actions nouvelles, le Directoire envisage, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations et après avis du Conseil de Surveillance du 11 décembre 2007, de distribuer en 2008 199 998 bons de souscription d'actions (BSA2008) donnant droit à la souscription d'autant d'actions nouvelles aux membres indépendants du Conseil de Surveillance ainsi qu'aux membres du Comité scientifique, selon la répartition suivante :

| En nombre de bons de souscription d'actions | BSA₂₀₀₈ |
|--|---------------------------|
| Membres du Conseil de Surveillance | |
| Gilles Brisson | 47 059 |
| Frank Morich | 35 294 |
| Philippe Pouletty | 23 529 |
| Total membres du Conseil de Surveillance | 105 882 |
| Membres du Comité scientifique | |

| | |
|---|----------------|
| Bernard Malissen | 23 529 |
| David Raulet | 23 529 |
| Stephan Kaufman | 23 529 |
| Philip Greenberg | 23 529 |
| Total membres du Comité scientifique | 94 118 |
| Total des BSA₂₀₀₈ | 199 998 |

Pour cette distribution de bons de souscription d'actions (BSA₂₀₀₈), la recommandation du Comité des rémunérations et des transactions s'est notamment basée sur les pratiques de marché, telle que connues et détaillées par les membres du Comité des rémunérations et des nominations, et par l'information extérieure collectée par la Société et mise à la disposition du Comité des rémunérations et des nominations.

1.3 COMITÉS DE GOUVERNANCE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Ces comités sont les suivants :

- Un Comité d'audit, créé en 2002, composé de trois membres, dont un membre indépendant du Conseil de Surveillance et deux consultants externes choisis pour leurs compétences reconnues respectivement dans le domaine des normes comptables et du contrôle interne. Les consultants externes sont liés à la Société par un contrat de consultance.
- Le Comité d'audit se réunit au minimum deux fois par an, après l'audit des comptes mais avant le Directoire arrêtant les comptes semestriels et annuels et avant le premier Conseil de Surveillance suivant les clôtures semestrielles et annuelles. Les principales missions du Comité d'audit sont l'examen des comptes semestriels et annuels, les pratiques de contrôle interne et le choix (à échéance de leur mandat) et la rémunération des commissaires aux comptes. Le sujet du contrôle interne est un sujet récurrent du Comité d'audit.
- Un compte rendu du Comité d'audit, signé par un membre, est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance avec la documentation de conseil, dans le cadre de la réunion du conseil suivant la réunion du Comité d'audit. Par ailleurs, un membre du Comité d'audit intervient durant le Conseil de Surveillance pour rendre compte des principales conclusions du Comité d'audit. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.1 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité d'audit s'est réuni trois fois avec un taux moyen de présence de 66 %. Depuis le début de l'exercice 2008, le Comité d'audit s'est réuni une fois avec un taux de participation de 100%.

- Un Comité des rémunérations et des nominations, qui était composé en 2007 de quatre membres, dont trois membres du Conseil de Surveillance (dont deux membres indépendants) et le Président du Directoire (qui n'assiste pas aux discussions le concernant).
- Les principales missions du Comité des rémunérations et des nominations sont l'examen de la politique de rémunération de la Société, et notamment l'évolution de la masse salariale globale, la description des objectifs collectifs (de la Société) et individuels (des membres du Comité exécutif), la rémunération des membres du Comité exécutif et la politique de distribution de bons de souscription d'actions, de stock-options et d'actions gratuites.
- Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit autant que de besoin. Un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des rémunérations et des nominations. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.2 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni trois fois avec un taux moyen de présence de 100%. Depuis le début de l'exercice 2008, le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni une fois avec un taux moyen de présence de 100%.

- Le Comité scientifique, qui était composé en 2007 de quatre membres externes à la Société.
- Le Comité scientifique analyse les programmes de recherche et développement en cours au sein de la Société ainsi que tout projet d'expansion significative dans son domaine scientifique ou dans un domaine connexe. Il émet un rapport qui est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance, avec la documentation du conseil, dans le cadre de la réunion du conseil suivant la réunion du Comité scientifique. Le Président du Comité scientifique est censeur au Conseil de Surveillance. Il peut intervenir lors du Conseil de Surveillance notamment pour donner lecture du rapport du dernier Comité scientifique. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.3 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité scientifique s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 100%. Il n'y a pas eu de réunion du Comité scientifique depuis le début de l'exercice 2008.

- Le Comité des transactions, créé en 2007, était composé en 2007 de trois membres du Conseil de Surveillance, dont deux membres indépendants.
- Le Comité des transactions a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« business » et « corporate ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés). Un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des transactions.

Au cours de l'exercice 2007, le Comité des transactions s'est réuni trois fois avec un taux moyen de présence de 78%. Depuis le début de l'exercice 2008, le Comité des transactions s'est réuni une fois avec un taux moyen de présence de 100%.

1.4 RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de Surveillance a adopté, le 15 mars 2007, un règlement intérieur fixant notamment ses règles de fonctionnement ainsi que celles de ses comités. Le Règlement intérieur, qui a été modifié le 11 décembre 2007, figure en annexe 3 du Document de Référence.

CHAPITRE 2 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

2.1 DÉFINITION ET OBJECTIFS DU CONTRÔLE INTERNE

Dans la Société, le contrôle interne est un processus mis en place par le Conseil de Surveillance, les membres du Directoire, le Comité exécutif, l'encadrement et le personnel destiné à maîtriser les risques liés aux opérations et à l'information comptable et financière dans le but notamment de (i) fournir des outils de gestion de la politique générale d'entreprise aux dirigeants, (ii) fournir une information comptable et financière fiable aux actionnaires et au public et (iii) se conformer aux lois et règlement applicables.

Néanmoins, le processus de contrôle interne de la Société repose essentiellement sur des moyens humains. Ainsi, s'il peut donner une assurance raisonnable, il n'a pas vocation à garantir de façon absolue la maîtrise des risques touchant la Société.

2.2 POLITIQUE DE LA SOCIÉTÉ EN MATIÈRE DE CONTRÔLE INTERNE

La Société, de création récente (en 1999) et nouvellement cotée (en 2006), inscrit sa démarche de contrôle interne dans un processus d'amélioration continue et, pour ce faire, elle entend non seulement se conformer, dans la mesure de sa taille et de ses moyens, à la législation en vigueur, au cadre conceptuel du contrôle interne publié par l'AMF en 2007, mais également aux recommandations éventuelles contenues dans les rapports annuels de l'AMF sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne.

Pour mener à bien cette politique, elle décline une stratégie en trois étapes :

- La réalisation d'un diagnostic afin d'évaluer son environnement de contrôle existant. Cette étape a été réalisée en 2007.

- La réalisation d'une cartographie des risques et l'évaluation des actions de maîtrise de ces risques. Cette étape a été réalisée en 2007 et va devenir un exercice annuel récurrent.
- En s'appuyant sur son système qualité existant, certifié ISO 9001 - 2000 depuis 2005, le renforcement des procédures de contrôle interne a été effectué, avec notamment :
- La prise en compte des processus non couverts actuellement par le système qualité (comme la comptabilité, les finances, la propriété intellectuelle, etc.),
- L'analyse préliminaire des risques opérationnels de tous les processus, et
- L'évaluation des dispositifs de contrôle existants et la mise en place des plans d'actions visant à les compléter, le cas échéant.

2.3 RESPONSABILITÉS EN MATIÈRE DE CONTRÔLE INTERNE

Le Conseil de Surveillance de la Société est, par sa mission, le premier acteur du contrôle interne.

Le Comité d'Audit, le Comité Scientifique, le Comité des rémunérations et des nominations et le Comité des transactions sont les principaux outils dont dispose le Conseil de Surveillance dans sa mission de contrôle interne.

A ce jour, la Société ne dispose pas de service de contrôle interne dédié. La responsabilité du contrôle interne a été confiée au Directeur Administratif et Financier (fonction nouvellement créée en 2008) et au Manager, Système Qualité, sous la responsabilité du Directeur Général Adjoint et Directeur Financier, membre du Directoire.

2.4 CARTOGRAPHIE DES RISQUES LIÉS AUX OPÉRATIONS ET À L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE ET ACTIONS DE MAÎTRISE

A l'occasion de son introduction en bourse en 2006, la Société a effectué une revue de l'ensemble de ses risques opérationnels. Les risques ainsi inventoriés ont été discutés avec des conseils externes, avocats, banquiers-conseils et commissaires aux comptes, afin d'évaluer leur pertinence et leur matérialité.

Durant l'exercice 2007, Innate Pharma a mandaté une société de consultance afin de l'aider à mettre en place un dispositif de contrôle interne approprié, en commençant par l'établissement d'une véritable cartographie des risques. Cette première étape a permis la mise à jour et l'évaluation des risques inhérents (ou bruts) de la Société. Les actions de maîtrise de ces risques ont ensuite été identifiées puis évaluées par le Comité exécutif selon un système standard de cotation défini par les consultants de la Société. Un niveau de risque résiduel a ainsi été déterminé sur la base duquel le Comité exécutif effectuera désormais les arbitrages nécessaires et engagera les plans appropriés de réduction des risques.

Cette cartographie, les actions de maîtrise et leur cotation ont ensuite été discutés avec les commissaires aux comptes, avec le Comité d'audit et avec le Conseil de Surveillance le 13 mars 2008. La cartographie, les actions de maîtrise des différents risques et la cotation de ces actions de maîtrise feront l'objet d'une revue annuelle par les acteurs concernés, et notamment par le Conseil de Surveillance.

Dans le cadre d'une approche complémentaire de l'approche décrite ci-dessus car partant directement des actions de contrôle en place, la Société s'appuie également sur les travaux effectués par ses commissaires aux comptes et sur leurs recommandations discutées annuellement en Comité d'audit et en Conseil de Surveillance.

Enfin, la Société analyse son environnement de contrôle sur la base des questionnaires publiés par l'AMF en 2007 en annexe du cadre conceptuel sur le contrôle interne et repris dans le texte traitant de la position de l'AMF sur les aménagements de ce cadre conceptuel pour les valeurs moyennes et petites (« VaMPs ») publié le 9 janvier 2008. Les résultats de cette analyse ont été présentés au Comité d'audit et au Conseil de Surveillance.

Les risques liés aux opérations tels qu'identifiés à ce jour sont présentés au paragraphe 4 du Document de Référence. Les principales familles de risques liés aux opérations sont les suivantes :

- Les risques liés au développement des produits (retards, arrêts, etc.),
- Les risques liés à la politique de partenariat,

- Les risques liés à la croissance de l'activité, et
- Les risques liés à la politique de financement de l'activité.

La Société distingue trois types de risques liés à l'information comptable et financière :

- Les risques liés à l'élaboration des comptes et à la production de données financières, qui peuvent naître de différents types de dysfonctionnements, issus des processus comptables et financiers eux-mêmes.
- Les risques liés à la publication des informations financières, tant au niveau de la sélection des indicateurs et de l'élaboration des supports que de la communication financière elle-même.
- Les risques de marché liés aux risques de change sur les dépenses opérationnelles et aux variations de taux d'intérêts concernant la trésorerie et les instruments financiers.

2.5 IMPLÉMENTATION DES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

Procédures de contrôle interne relatives aux processus opérationnels

La Société est entrée dès sa création dans une démarche qualité qui l'a conduite à être certifiée ISO 9001 - 2000 pour ses activités de recherche et développement de médicaments dans le domaine de l'immunothérapie en juillet 2005. Cette certification, maintenue en 2007, couvre les processus suivants :

- Politique et objectifs,
- Maîtrise des documents et des enregistrements,
- Ressources humaines, management des compétences,
- Evaluation et amélioration du Système,
- Recherche et développement (pré-clinique et clinique),
- Opérations pharmaceutiques,
- Achats,
- Animalerie,
- Gestion des équipements, qualification et métrologie,
- Informatique.

Les différentes étapes de développement d'un candidat-médicament doivent répondre à des pré-requis qui sont décrits dans les procédures relatives à la maîtrise des activités de recherche et développement (pré-clinique et clinique) et des opérations pharmaceutiques. Le passage des bornes de développement est soumis à l'approbation du Comité exécutif.

Cette organisation du système qualité est le premier élément du contrôle interne de ses risques opérationnels. La Société a privilégié en 2007 le renforcement de l'approche processus sur le périmètre des processus prioritaires pour la fiabilité de son information comptable et financière. Les processus opérationnels feront l'objet d'une attention plus particulière en 2008.

Procédures de contrôle interne relatives à l'information comptable et financière

Facteurs organisationnels concourant à la limitation des risques

La Société considère que les risques en matière de gestion financière sont aujourd'hui limités pour les raisons suivantes :

- La Société dispose de plusieurs sites mais n'a pas de filiale et dispose d'une seule comptabilité, donc elle ne publie pas de comptes consolidés et les pièces comptables sont utilisées par un nombre limité de personnes, toutes situées dans le même lieu
- Le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier ainsi que le Directeur Administratif et Financier (anciennement Directeur, Finance et Contrôle), disposent de formations en comptabilité et gestion complétées par des passages dans des cabinets d'audit de premier plan. A ce titre, ils sont sensibles aux questions de contrôle interne et répondent de façon positive aux recommandations faites par le Comité d'audit, les commissaires aux comptes et les consultants externes en matière de contrôle interne.
- La Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers, et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives :
 - Le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier, qui ultimement est responsable de l'information financière et comptable au sein de la Société, n'a pas accès au logiciel de production comptable ; il ne saisit aucune écriture comptable mais revoit les dossiers de clôture et prépare le Document de Référence, donc le Rapport Financier et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société.
 - Un expert-comptable intervient pour vérifier les travaux semestriels et annuels de production comptable, avant présentation aux commissaires aux comptes.
 - Des intervenants indépendants sont mandatés pour le calcul des provisions pour indemnités de départ à la retraite et pour le calcul de la charge liée à l'attribution de stock-options.
 - La gestion de la paye est sous-traitée à l'expert-comptable.
 - La responsabilité de la communication financière externe est confiée uniquement aux membres du Directoire ainsi qu'à un Directeur, Relations Investisseurs, dont la fonction a été créée en 2007.

Eléments de contrôle en place

Avec les missions réalisées en 2007 par la société de consultance sur la cartographie des risques et l'évaluation des actions de maîtrise mais également par les commissaires aux comptes dans le cadre de leur mission générale sur une approche partant des actions de contrôle en place, la Société pense s'être dotée de moyens nécessaires à la mise en place d'outils de contrôle appropriés. Ce dispositif complète le rôle actif joué par le Comité d'audit en la matière.

Egalement, la Société a entrepris en 2004 la création d'un système d'information de gestion, IP Center, qui intègre progressivement les différentes procédures de gestion susceptibles de représenter un risque eu égard à leur poids économique pour la Société. Par exemple, en 2006 a été mis en place un module informatisé de gestion des commandes visant à s'assurer qu'aucune commande n'est émise par la Société sans avoir été vérifiée puis autorisée par les personnes disposant de la délégation adéquate. L'informatisation de ce processus permet également de mieux s'assurer du respect des règles de césure (séparation des exercices comptables).

La gestion des contrats a été progressivement intégrée à l'IP Center. Le module de gestion contractuelle permet à la Société de mieux appréhender ses engagements, en proposant en lecture rapide une vue d'ensemble des contrats signés ou à la signature et permettant de rapprocher les informations contractuelles des éléments comptables en découlant.

L'IP Center, qui fonctionne comme un gestionnaire de bases de données et permet d'extraire des éléments de différents logiciels, dont le logiciel comptable de la Société, est également l'outil de formalisation du processus budgétaire et du suivi de la réalisation de ce budget.

Enfin, la Société dialogue de façon régulière avec ses commissaires aux comptes, son Comité d'Audit et avec des tiers pour l'interprétation ou la mise en place des nouveaux principes comptables applicables français et IFRS, ainsi que pour toute mesure touchant au contrôle interne. L'un des tiers privilégiés est l'association France Biotech, qui regroupe les entreprises de biotechnologie françaises, et qui offre un forum d'échange, notamment sur des sujets techniques spécifiques à l'industrie biopharmaceutique, tel que la reconnaissance du chiffre d'affaires sur accords de collaboration et de licence ou le crédit d'impôt recherche. Par ailleurs, le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier ainsi que le Directeur Administratif et Financier assistent régulièrement à des séminaires ou sessions

d'information organisés en la matière par différents organismes, tels que les cabinets d'audit, les autorités ou les opérateurs de marchés financiers.

2.6 PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION

Même si elle ne dispose pas de service de contrôle interne dédié, la Société estime que le travail réalisé en 2007 sur le contrôle interne, tant avec la société de consultance qu'avec les commissaires aux comptes, mais également son organisation qualité, le mode de direction dual, séparant les activités de gestion du Directoire et du Comité exécutif des activités de contrôle du Conseil de Surveillance et de ses comités, ainsi que les réunions fréquentes du Comité exécutif, lui permettent de maîtriser de manière appropriée les risques tels qu'ils ressortent de la cartographie des risques.

La Société devrait finaliser la mise en place de la formalisation de son environnement de contrôle interne, démarrée en 2007, durant l'année 2008, et notamment compléter l'approche des processus opérationnels. L'objectif à court terme de la Société est de disposer d'un véritable manuel de contrôle interne, détaillant chaque processus, les risques associés et leurs actions de maîtrise ainsi que les éléments de contrôle.

Innate Pharma entend par ailleurs continuer de se conformer aux recommandations de place et d'étudier les pratiques de marché afin de maintenir un standard approprié en la matière.

Le Président du Conseil de Surveillance

ANNEXE 2
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 DE SURVEILLANCE, POUR CE QUI CONCERNE LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIÈRE

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Innate Pharma 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. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de Surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la société.

Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations 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.

Nous avons effectué nos travaux conformément à la norme d'exercice professionnel applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des 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. 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 de Surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de Commerce.

Fait à Marseille, le 13 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT

Membre de PKF INTERNATIONAL

Guy CASTINEL

Philippe WILLEMIN

ANNEXE 3
IPH – RÈGLEMENT INTERIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET DES COMITÉS

Innate Pharma S.A.

Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1 258 274,20 euros

réparti en 25 165 484 actions de nominal 0,05 euro

Siège social : 121, Ancien Chemin de Cassis

13009 Marseille

424 365 336 RCS Marseille

RÈGLEMENT INTÉRIEUR
DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Modifié le 11 décembre 2007

Préambule

Le Conseil de surveillance de la société Innate Pharma (la « Société ») a décidé d'adopter lors de sa séance du 15 mars 2007 les règles de fonctionnement suivantes, qui constituent le règlement intérieur du Conseil de surveillance (le « Règlement Intérieur »).

Le Règlement Intérieur a notamment pour objet de :

- préciser la composition, l'organisation, le rôle et les pouvoirs du Conseil en reprenant, précisant et, le cas échéant, complétant certaines dispositions légales et statutaires existantes ;
- optimiser l'efficacité des réunions et des débats et servir de référence pour l'évaluation périodique que le Conseil fera de son fonctionnement ;
- et de manière plus générale, inscrire le contrôle permanent exercé par le Conseil sur la gestion de la Société par le Directoire dans le cadre des règles les plus récentes garantissant le respect des principes fondamentaux du gouvernement d'entreprise.

Chaque membre du Conseil est individuellement tenu au respect du Règlement Intérieur.

Dans le Règlement Intérieur, les expressions « Conseil de surveillance » ou « Conseil » et « Assemblée générale » désignent respectivement le Conseil de surveillance de la Société et l'Assemblée générale de la Société.

Le Règlement Intérieur est à usage interne et ne se substitue pas aux statuts de la Société mais les met en œuvre de façon pratique. Il ne peut donc être opposé à la Société par des tiers. Son existence sera portée à la connaissance des actionnaires de la Société.

I. COMPOSITION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 1. COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, sous réserve des dispositions légales applicables en cas de fusion.

Les membres du Conseil sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale des actionnaires, pour une durée de deux années. Ils sont indéfiniment rééligibles au terme de leur mandat.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges des membres du Conseil, le Conseil de surveillance peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Ces nominations sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Le membre du Conseil nommé en remplacement d'un autre membre du Conseil ne demeure en fonction que le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil devront être choisis en raison de leur compétence, de leur diversité d'expériences, de leur volonté d'être associés à la définition et à la mise en œuvre de la stratégie de la Société et de ses filiales, le cas échéant, et ainsi que de la contribution qu'ils peuvent apporter aux travaux du Conseil de surveillance.

Les propositions de nomination sont préalablement examinées par le Comité des rémunérations et des nominations visé à l'article 10 du Règlement Intérieur.

Le nombre des membres du Conseil personnes physiques et représentants permanents de personnes morales ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans ne pourra être supérieur au tiers des membres du Conseil en fonction.

Le Conseil de surveillance nomme également, en fixant la durée de ses fonctions, un secrétaire qui sera choisi, soit parmi les membres du Conseil, soit en dehors d'eux. Il est remplacé par simple décision du Conseil de surveillance.

Par ailleurs, conformément à l'article 23 des statuts, l'assemblée générale peut nommer, à sa discrétion un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs personnes morales sont représentés par leurs représentants légaux ou par toute personne physique dûment mandatée à cet effet.

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

ARTICLE 2. MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

2.1 PRÉSENCE DE MEMBRES INDÉPENDANTS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le tiers des membres au moins sont désignés parmi des personnalités indépendantes et libres d'intérêts par rapport à la Société au sens de l'article 2.2 du Règlement Intérieur ci-dessous.

2.2 DÉFINITION ET CRITÈRES DU MEMBRE INDÉPENDANT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Au sens de la Société, un membre du Conseil de surveillance est un membre indépendant lorsque :

- ses liens avec la Société ne peuvent compromettre sa liberté de jugement, et
- il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 1% des droits de vote de la Société.

Ainsi, le membre indépendant ne doit pas :

- être salarié ou mandataire social¹ de la Société ou, le cas échéant, de l'une de ses filiales, salarié ou administrateur d'un actionnaire détenant le contrôle seul ou de concert, de la Société, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- être un client², fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement :
 - significatif de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
 - ou pour lequel la Société ou l'une de ses filiales représente une part significative de l'activité ;
- avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
- avoir été auditeur de la Société, ou, le cas échéant de l'une de ses filiales au cours des cinq dernières années ;
- être mandataire social de l'entreprise depuis plus de douze ans ;
- recevoir ou avoir reçu de rémunération supplémentaire importante de la Société ou de l'une de ses filiales en dehors de jetons de présence, y compris la participation à toute formule d'options sur actions ou toute autre formule de rémunération liée à la performance.

Le Conseil peut estimer qu'un membre du Conseil, bien que remplissant les critères ci-dessus, ne doit pas être qualifié d'indépendant compte tenu de sa situation particulière ou de celle de la Société, eu égard à son actionnariat ou pour tout autre motif.

2.3 PROCÉDURE DE QUALIFICATION DES MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La qualification de membre indépendant du Conseil est débattue chaque année par le Comité des rémunérations et des nominations qui établit à ce sujet un rapport au Conseil. Chaque année, le Conseil de surveillance examine au vu de ce rapport, la situation de chaque membre du Conseil au regard des critères d'indépendance définis à l'article 2.2 du Règlement Intérieur.

Le Conseil de surveillance doit porter les conclusions de son examen à la connaissance des actionnaires.

Si la situation d'indépendance d'un membre du Conseil vis-à-vis de la Société venait à changer, il devra en informer le Président du Conseil par écrit sans délai afin de permettre au Président du Conseil d'en informer le Conseil et l'assemblée des actionnaires.

ARTICLE 3. RÉUNIONS ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

3.1 RÉUNIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins quatre fois par an au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation. Le Conseil de surveillance entend le rapport du Directoire au moins une fois par trimestre.

¹ Les mandataires sociaux s'entendent ici du président et des membres du directoire dans les sociétés à conseil de surveillance et directoire, du président, du directeur général, du ou des directeurs généraux délégués dans les sociétés à conseil d'administration.

² Ou lui être lié directement ou indirectement.

Les convocations sont faites par le Président du Conseil ou son Vice-Président, par tous moyens, notamment par courrier, Internet ou télécopie ou même verbalement en principe au moins deux jours calendaires avant la réunion du Conseil, sauf cas d'urgence. L'ordre du jour de la réunion, les documents (notamment le texte des projets de délibérations) sont joints aux convocations et envoyés dans les mêmes délais.

Le Président du Conseil fixe l'ordre du jour des réunions du Conseil. Si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un membre au moins du Directoire ou des membres du Conseil constituant au moins le tiers du Conseil peuvent demander au Président du Conseil de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé. Le Président du Conseil doit convoquer celui-ci à une date qui ne peut pas être postérieure de plus de quinze jours à celle de la réception de la demande. A défaut les auteurs de la demande peuvent procéder d'eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

3.2 MANDAT

Un membre du Conseil de surveillance peut donner mandat à un autre membre du Conseil de surveillance pour le représenter dans une délibération du Conseil de surveillance. Le mandat peut être donné par tout moyen écrit attestant sans ambiguïté de la volonté du mandant. Chaque membre ne peut représenter qu'un seul autre membre. Le Conseil de surveillance est le seul juge de la validité du mandat.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

3.3 DÉLIBÉRATIONS

Les délibérations du Conseil de surveillance ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, chaque membre disposant d'une voix. Le Président du Conseil dirige les débats. Néanmoins, en cas d'empêchement du Président du Conseil, le Vice-Président remplit les fonctions et les prérogatives définies par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du Conseil de surveillance qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication, permettant leur identification et garantissant leur participation effective. Ces moyens transmettent au moins la voix des participants et satisfont à des caractéristiques techniques permettant la retransmission continue et simultanée des délibérations.

Toutefois, la participation au Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication n'est pas possible pour l'adoption des décisions concernant la vérification et le contrôle des comptes.

Le Conseil de surveillance peut également autoriser, sans voix délibérative, des personnes non membres du Conseil de surveillance à participer à ses réunions.

La durée des séances doit être telle qu'elles permettent un examen et une discussion approfondis des matières relevant de la compétence du Conseil.

3.4 REGISTRE DE PRÉSENCE

Il est tenu un registre de présence signé par les membres du Conseil de surveillance participant à la séance.

Le secrétaire élargera le registre de présence en lieu et place des membres du Conseil qui, assistant aux séances du Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication, seront dans l'impossibilité de signer ce registre (pour eux et pour ceux qu'ils représentent).

ARTICLE 4. PROCÈS-VERBAUX

Les délibérations du Conseil de surveillance sont constatées par un procès-verbal signé par le Président de séance et au moins un membre du Conseil. Le procès-verbal est approuvé lors de la réunion suivante. A cet effet, il est adressé préalablement en projet à chaque membre du Conseil qui peut, le cas échéant, y apporter ses corrections.

Le procès-verbal de la séance indique le nom des membres du Conseil présents, réputés présents, conformément à la législation applicable, excusés ou absents. Il fait état de la présence ou de l'absence des personnes convoquées à la réunion du Conseil et de la présence de toute autre personne ayant assisté à tout ou partie de la réunion.

Le procès-verbal fait mention des moyens de visioconférence ou de télécommunication utilisés et du nom de chaque membre du Conseil qui a participé au Conseil de surveillance par ces moyens. A ce titre, il fait état de tout incident technique intervenu lors de la séance.

Les copies ou extraits de procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil, le Vice-Président, un membre du Directoire ou un fondé de pouvoirs habilité à cet effet.

ARTICLE 5. RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

5.1 MONTANT GLOBAL DÉCIDÉ PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Les membres du Conseil de surveillance peuvent recevoir, à titre de jetons de présence, une rémunération annuelle dont le montant global est déterminé par l'Assemblée générale et maintenu jusqu'à nouvelle décision d'une autre assemblée.

5.2 RÉPARTITION DES JETONS DE PRÉSENCE FIXÉE PAR LE CONSEIL

Le montant des jetons de présence ainsi alloué par l'Assemblée générale est librement réparti par le Conseil de surveillance, sur proposition ou avis du Comité des rémunérations et des nominations.

D'autre part, les membres du Conseil de surveillance pourront se voir attribuer des jetons de présence supplémentaires au titre de leurs fonctions au sein de l'un des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur.

L'allocation de jetons de présence se fera notamment sur la base d'un critère d'assiduité.

En ce qui concerne la part supérieure qui pourrait être versée aux membres du Conseil, également membres de Comités, le critère retenu sera également celui de l'assiduité.

L'ensemble des membres du Conseil bénéficieront du remboursement, sur justificatifs, des frais raisonnables de déplacement et d'hôtellerie ainsi que de tous les frais engagés pour leur permettre d'assister aux séances du Conseil.

Il en est de même pour les membres des différents Comités, lorsqu'ils sont membres du Conseil, pour les frais engagés en raison de leur présence aux réunions.

Par ailleurs, le Conseil fixe, le cas échéant, la rémunération des membres extérieurs des Comités du Conseil. Cependant, avant tout engagement pris pour le compte de la Société, un devis de ces rémunérations, et plus généralement le cadre contractuel de l'intervention de ces membres extérieurs, même non-rémunérés, devra être porté à la connaissance du Conseil qui devra l'approuver.

5.3 RÉMUNÉRATION DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Dans les conditions légales et réglementaires applicables, le Conseil de surveillance fixe, après examen du Comité des rémunérations et des nominations et sur sa proposition, la rémunération du Président du Conseil de surveillance.

5.4 RÉMUNÉRATIONS EXCEPTIONNELLES DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil peut également allouer des rémunérations exceptionnelles pour des missions ou mandats spéciaux confiés à ses membres conformément à l'article 7.2 du Règlement Intérieur. Dans ce cas, ces rémunérations sont soumises à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

5.5 NOMBRE D' ACTIONS A DÉTENIR

Chaque membre du Conseil de surveillance, personne physique ou morale ou représentant permanent, s'engage à détenir au moins une action de la Société pendant toute la durée de son mandat. Les actions acquises pour satisfaire à cette obligation doivent être détenues sous la forme nominative.

II. COMPÉTENCES ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 6. INFORMATIONS ET COMMUNICATIONS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A toute époque de l'année, le Conseil de surveillance opère les vérifications et le contrôle qu'il juge opportuns. Le Président du Conseil ou le Vice-Président est tenu de communiquer à chaque membre du Conseil tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Les membres du Conseil de surveillance sont informés en même temps que la convocation à la réunion du Conseil, des éléments indispensables à l'examen des points sur lesquels est appelé à débattre le Conseil de surveillance.

De même, le président de chacun des Comités devra fournir préalablement à la réunion du Conseil, au Président du Conseil les rapports établis par les comités qu'il préside, dans le cadre de leur mission.

Le Conseil est informé, dans le cadre de son contrôle de la gestion du Directoire et par tous moyens, de la situation financière, de la trésorerie, des engagements de la Société ainsi que de tous événements et opérations significatifs relatifs à la Société.

Plus généralement, le Président du Conseil doit communiquer aux membres du Conseil toute information significative concernant la Société.

Le Président du Conseil ou Vice-Président communique au Conseil de surveillance au moins une fois par an les informations suivantes :

- un état des conventions, visées par les articles L. 225-86 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'année précédente ;
- l'état des engagements hors bilan souscrits par la Société ou, le cas échéant, l'une de ses filiales.

Les demandes d'information portant sur des sujets spécifiques sont adressées au Président du Conseil ou au Vice-Président et au Secrétaire du Conseil, ce dernier étant chargé d'y répondre dans les meilleurs délais.

Toute demande de renseignements complémentaires faite par un membre du Conseil, ainsi que la réponse de la Société, seront communiquées à tous les autres membres du Conseil afin de préserver l'égalité d'information.

Afin de compléter leur information, les membres du Conseil disposent également de la faculté de rencontrer les principaux dirigeants de la Société, y compris hors la présence des membres du Directoire. Dans ce dernier cas, ces derniers devront en avoir été informés au préalable par le Conseil.

ARTICLE 7. MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

7.1 DÉFINITION DES MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions légales en vigueur :

Le Conseil exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire.

A toute époque de l'année, le Conseil opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns, et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre, le Directoire présente un rapport au Conseil.

Dans le délai de trois mois à compter de la clôture de l'exercice, le Conseil vérifie et contrôle le rapport de gestion et les comptes annuels établis par le Directoire.

Le Conseil présente à l'assemblée générale ordinaire ses observations sur le rapport du Directoire, ainsi que sur les comptes de l'exercice.

De plus, le Conseil tient de la loi certaines attributions spécifiques et notamment :

- Autorisation des conventions dites « réglementées » au sens de la loi,
- Cooptation de membres du Conseil,
- Nomination des membres du Directoire,
- Fixation de la rémunération des membres du Directoire en tant que mandataires sociaux, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations,
- Désignation du Président du Directoire,
- Attribution du pouvoir de représentation à un ou plusieurs membres du Directoire,
- Nomination des membres des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur,
- Répartition des jetons de présence,
- Autorisation des cautions, avals et garanties,
- Autorisations de cessions d'immeubles, de cessions totales ou partielles de participations et de constitutions de sûretés,
- Transfert du siège social dans le même département ou dans un département limitrophe sous réserve de ratification par l'assemblée générale ordinaire.

7.2 POSSIBILITÉ DE CONFÉRER UNE MISSION À UN MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Lorsque le Conseil de surveillance décide qu'il y a lieu de confier à l'un (ou plusieurs) de ses membres ou à un (ou des) tiers une mission, il en arrête les principales caractéristiques. Lorsque le ou les titulaires de la mission sont membres du Conseil de surveillance, ils ne prennent pas part au vote.

Sur la base de cette délibération, il est établi à l'initiative du Président du Conseil un projet de lettre de mission, qui :

- définit l'objet précis de la mission ;
- fixe la norme, que devra prendre le rapport de mission ;
- arrête la durée de la mission ;
- détermine, le cas échéant, la rémunération due au titulaire de la mission ainsi que les modalités du paiement des sommes dues à l'intéressé ;
- prévoit, le cas échéant, un plafond de remboursement des frais de voyage et de déplacement ainsi que des dépenses engagées par l'intéressé et liées à la réalisation de la mission.

Le Président du Conseil soumet, s'il y a lieu, le projet de lettre de mission, pour avis, au Comité des rémunérations et des nominations ainsi qu'aux autres Comités, le cas échéant, intéressés et communique aux Présidents de ces Comités la lettre de mission signée.

Le Conseil se prononce ensuite sur la lettre de mission qui est soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Le rapport de mission est communiqué par le Président du Conseil aux membres du Conseil de surveillance.

ARTICLE 8. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Président du Conseil de surveillance organise et dirige les travaux du Conseil de surveillance, 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 membres du Conseil sont en mesure d'accomplir leur mission.

Le Président du Conseil rend compte, dans un rapport joint au rapport annuel de gestion, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

Le Président du Conseil est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du Conseil. Le Président du Conseil est rééligible.

La limite d'âge prévue pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil de surveillance est de soixante-dix ans.

Si celui-ci vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office. Il restera toutefois en fonction jusqu'à la première réunion du Conseil de surveillance intervenant après la date à laquelle il aura dépassé l'âge limite.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président du Conseil, le Conseil de surveillance peut déléguer un membre du Conseil dans les fonctions de Président. En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée et elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président du Conseil.

III. COMITÉS

ARTICLE 9. COMITÉS – DISPOSITIONS COMMUNES

Le Conseil de surveillance peut instituer un ou plusieurs Comités spécialisés, permanents ou *ad hoc*, dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les statuts au Conseil de surveillance. Ces comités ont un caractère purement interne à la Société et ne disposent d'aucun pouvoir propre.

Les Comités permanents actuels sont les suivants :

- Comité des rémunérations et des nominations ;
- Comité des transactions ;
- Comité d'audit ; et
- Comité scientifique.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil de surveillance.

Les Comités ont un rôle strictement consultatif. Le Conseil de surveillance apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque membre du Conseil reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités ni leurs éventuelles recommandations.

Chaque Comité comprendra au minimum deux membres et au maximum cinq membres. Les membres sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter.

Les Comités peuvent être exclusivement composés de membres du Conseil ou au contraire ne comprendre que des personnalités extérieures ou les deux.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat de membre du Conseil lorsqu'ils ont cette qualité. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui de membre du Conseil. Pour les membres des Comités qui n'ont pas la qualité de membres du Conseil, la décision de nomination fixe la durée des fonctions, qui peut être renouvelable.

La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Président du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence. Un Comité ne peut se tenir que si la moitié au moins des membres y participe, y compris par téléconférence ou visioconférence.

Le Président de chaque Comité établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le Président de chaque Comité désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Ces comptes-rendus seront transmis au Président du Conseil. Ils seront conservés par la Société.

Un compte-rendu des travaux et des recommandations de chaque Comité est présenté par le Président du Comité ou par un membre du Comité au Conseil.

Chaque année, les Comités procéderont à l'évaluation de leur activité respective qui fera l'objet d'un exposé au Conseil de surveillance et dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Le nombre de séances des Comités tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres des Comités à ces séances sont indiquées dans le rapport du Président du Conseil de Surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne et sont rendues publiques.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des propositions, recommandations et avis selon le cas. A cette fin, il peut procéder ou faire procéder à toutes études susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil de surveillance auprès de consultants externes.

Les membres du Conseil membres des Comités peuvent percevoir des jetons de présence supplémentaires attribués par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Les membres des Comités non membres du Conseil peuvent percevoir une rémunération attribuée par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations.

ARTICLE 10 COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS ET DES NOMINATIONS

10.1 COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé du Président du Directoire et de membres du Conseil, dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que son Président, qui ne peut être le Président du Directoire, sont désignés par le Conseil de surveillance.

En ce qui concerne les réunions du Comité relatives aux propositions de nominations au Conseil, le Président du Conseil pourra être invité à y assister.

Il entend les membres du Directoire sur leur évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis, se réunit en dehors de leur présence pour évaluer leur performance individuelle et fait, après en avoir conféré avec eux, des recommandations au Conseil de Surveillance en ce qui concerne leur rémunération. Le Président du Directoire, qui est membre du Comité, n'assiste pas aux discussions le concernant.

La durée de la mission des membres du Comité des rémunérations et des nominations est d'une année renouvelable.

10.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des rémunérations et des nominations pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des rémunérations et des nominations ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité des rémunérations et des nominations sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des rémunérations et des nominations.

Fréquence des réunions

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

10.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principales attributions :

- la rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :
 - recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;
 - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
 - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;
- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;
- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;
- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- Les évolutions salariales des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;

- La qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil ainsi que l'évaluation des candidats envisagés ;
- La nomination des membres du Directoire, des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;
- La composition des comités du Conseil ;
- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et
- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

ARTICLE 11. COMITÉ DES TRANSACTIONS

11.1 COMPOSITION

Le Comité des transactions est composé du Président du Conseil de surveillance et de membres du Conseil de surveillance dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des transactions ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

Il entend les membres du Directoire sur la stratégie et les opportunités de développement et de partenariat envisagées. Le Comité des transactions formule des recommandations au Conseil de surveillance.

La durée de la mission des membres du Comité des transactions est d'une année renouvelable.

11.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des transactions pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des transactions ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission revêtent un caractère confidentiel. Ces informations pourront cependant être partagées avec les autres membres du Conseil de surveillance. Les personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des transactions seront soumis à une stricte confidentialité, y compris vis-à-vis des autres membres du Conseil de surveillance.

Fréquence des réunions

Le Comité des transactions se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

11.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« *business* » et « *corporate* ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés) et à cet effet de :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l'opération ; et

- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

ARTICLE 12. COMITÉ D'AUDIT

12.1 COMPOSITION

Le Comité d'audit est composé de personnes internes et externes au Conseil de surveillance, choisis pour leurs compétences en matière de comptabilité et/ou de contrôle interne. Les membres externes du Comité d'audit sont liés avec la Société par un contrat de consultance, rémunéré, qui est approuvé par le Conseil.

Le Comité ne doit comprendre aucun membre du Directoire.

La durée de la mission des membres du Comité d'audit est d'une année renouvelable.

A l'avenir, la Société envisage de nommer des membres du Conseil de Surveillance au Comité d'Audit, et notamment des membres indépendants, tout en conservant des membres externes au Conseil, représentant des actionnaires ou non, notamment en raison de l'expertise particulière qu'ils apportent. Il est également envisagé que le Président du Comité d'Audit soit un membre indépendant.

Le présent article 12 sera alors modifié en conséquence.

12.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Le Comité d'audit, outre ses membres, peut inviter le Président du Conseil, le Vice-Président et les membres du Directoire à assister à ses réunions.

Un autre membre de la direction administration et financière peut également participer à ces réunions.

Le Comité d'audit doit entendre les commissaires aux comptes de la Société dans le cadre de l'établissement des comptes semestriels et annuels. Le Comité peut en outre à tout moment obtenir des commissaires aux comptes toute précision utile à l'exercice de sa mission.

Les commissaires aux comptes peuvent par ailleurs demander un entretien auprès du Comité. Le Comité d'audit doit se réunir au moins une fois par an en présence des seuls commissaires aux comptes.

Les membres du Comité d'audit peuvent également se faire assister par un expert extérieur indépendant dans le cadre de leur mission.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité d'audit ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité d'audit sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité d'audit.

Fréquence des réunions

Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an pour examiner les comptes semestriels et annuels de la Société, sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

Les commissaires aux comptes peuvent demander au Président du Conseil de surveillance la convocation du Comité s'ils le jugent nécessaire.

12.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité d'audit a pour principale attribution d'examiner les comptes semestriels et annuels, ainsi que toute autre information financière significative, afin d'éclairer le Conseil de surveillance sur leur contenu et de veiller à la fiabilité et la qualité des informations. Il a également pour mission de faire des recommandations au Conseil de surveillance sur le contrôle interne.

Sans entrer dans le détail des comptes, le Comité aura pour responsabilité, dans ce cadre, d'apprécier la fiabilité du système d'information qui concourt à leur établissement ainsi que la validité des positions prises pour traiter les opérations significatives.

Il examine les opérations financières importantes à l'occasion desquelles aurait pu ou pourrait se produire un conflit d'intérêt.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Conseil de surveillance peut également lui confier la mission de :

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,
- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société ou de l'une de ses filiales et sa mise en œuvre.

Le Comité peut également prendre en charge toutes les questions que le Conseil de surveillance veut bien lui soumettre.

Information financière

Il doit ainsi notamment :

- Examiner les comptes semestriels et annuels avant qu'ils soient soumis au Conseil de surveillance et en particulier :
 - étudier la pertinence et la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes,
 - contrôler l'intégrité de l'information financière publiée par la Société,
 - revoir les principales estimations effectuées par la direction,
 - prendre connaissance des commentaires des commissaires aux comptes ainsi que le cas échéant des ajustements significatifs résultant des travaux d'audit.
- Examiner les risques, les litiges et les engagements hors bilan significatifs,
- Procéder à un examen régulier, avec la direction, des principaux risques financiers et le cas échéant, donner un avis sur les opérations financières significatives de la Société ou de l'une de ses filiales, et
- Examiner le programme des travaux, les conclusions et les recommandations des commissaires aux comptes.

Contrôle interne

Le Comité a pour mission de suivre les travaux en matière de contrôle interne et d'audit de la Société.

Plus précisément s'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité vérifiera qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il a évalué au moins une fois par an la qualité de ces procédures et, le cas échéant, a notifié au Conseil de surveillance les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Il veillera, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Il examine le projet de rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 13. COMITÉ SCIENTIFIQUE

13.1 COMPOSITION

Les membres du Comité scientifique ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

Les membres du Directoire ainsi que d'autres salariés peuvent assister aux réunions du Comité scientifique.

Les membres du Comité scientifique sont des personnalités extérieures à la Société, choisies pour leurs compétences et leurs expertises scientifiques.

La durée de la mission des membres du Comité scientifique est d'une année renouvelable.

13.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité scientifique pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité scientifique ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité scientifique sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité scientifique.

Fréquence des réunions

Le Comité scientifique se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

13.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour rôle principal d'examiner les activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement.

Le Comité a pour principales attributions :

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

ARTICLE 14. COMITÉS AD HOC

En sus des Comités permanents, le Conseil de surveillance peut à tout moment constituer un ou plusieurs Comités *ad hoc* temporaires ou non, notamment chargés des conflits d'intérêts, dont il lui appartient de déterminer la composition et les modalités de fonctionnement.

IV. DÉONTOLOGIE DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 15. PRINCIPES

Chacun des membres du Conseil doit pouvoir exercer son mandat dans le respect des règles d'indépendance, d'éthique et d'intégrité.

Conformément aux principes de gouvernement d'entreprise, chaque membre du Conseil exerce ses fonctions de bonne foi, de la façon qu'il considère la meilleure pour promouvoir la Société et avec le soin attendu d'une personne normalement prudente dans l'exercice d'une telle mission.

Chaque membre du Conseil veille, en toutes circonstances, à préserver sa liberté d'analyse, de jugement, de décision et d'action et à rejeter toute pression, directe ou indirecte, pouvant s'exercer sur lui.

15.1 CONFIDENTIALITÉ

Les membres du Conseil, ainsi que toute personne assistant aux réunions du Conseil de surveillance, sont tenus à une obligation générale de confidentialité et de réserve en ce qui concerne les informations qui leur sont communiquées par la Société, qu'ils reçoivent avant ou dans le cadre des réunions du Conseil, dans le cadre des comptes-rendus, des documents qui leur sont remis pendant les séances du Conseil ou à l'occasion de demandes d'informations complémentaires ou des travaux des Comités. De manière générale, les membres du Conseil de surveillance sont tenus de ne pas communiquer à l'extérieur de la Société, en leur qualité de membre du Conseil, notamment vis-à-vis de la presse.

Les informations à caractère non public communiquées à un membre du Conseil de surveillance dans le cadre de ses fonctions lui sont données *intuitu personae*. Il doit en protéger personnellement la confidentialité et ne doit les divulguer en aucun cas. Cette obligation s'impose également aux représentants d'une personne morale membre du Conseil.

15.2 DEVOIR D'INDÉPENDANCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Dans l'exercice du mandat qui lui est confié, chaque membre du Conseil doit se déterminer indépendamment de tout intérêt autre que l'intérêt social de la Société. Chaque membre du Conseil s'engage à vérifier que les décisions de la Société ne favorisent pas une catégorie d'actionnaires au détriment d'une autre.

Chacun des membres du Conseil informera le Conseil de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel, actuel ou à venir dans lequel il est ou pourrait, directement ou indirectement, être impliqué. Il est tenu de s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les sujets concernés.

ARTICLE 16. INFORMATION DES MEMBRES DU CONSEIL

Avant d'accepter sa mission, chaque membre du Conseil doit prendre connaissance des textes légaux et réglementaires liés à sa fonction ainsi que des prescriptions particulières à la Société résultant des statuts et du présent règlement intérieur et des règles de fonctionnement des Comités.

ARTICLE 17. DÉCLARATION DES MEMBRES DU CONSEIL CONCERNANT LEUR SITUATION PERSONNELLE

Chaque membre du Conseil doit informer régulièrement la Société de l'évolution de sa situation personnelle, notamment de tout changement ou de la survenance de l'un des éléments suivants le concernant :

- existence et nature de liens familiaux entre membres du Conseil et avec le Directoire ou d'autres membres de la direction ;

- nom de toutes les Sociétés au sein desquelles un membre du Conseil sont ou ont été membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associés commandités, à tout moment durant ces cinq dernières années ;
- condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire ;
- empêchement par un tribunal (a) d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou (b) d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est rappelé que la Société est amenée, lors de la préparation de son document de référence et, le cas échéant, lors d'une opération financière requérant le visa de l'Autorité des marchés financiers sur un prospectus, de faire une déclaration relative aux éléments d'information ci-dessous. Il est donc de la responsabilité des membres des Conseils de surveillance d'informer la Société de toute information qui serait pertinente pour les besoins de ladite déclaration.

ARTICLE 18. CONTRÔLE ET ÉVALUATION DU FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les membres du Conseil doivent être attentifs à la répartition et à l'exercice des pouvoirs et responsabilités respectifs des organes de la Société.

Les membres du Conseil doivent vérifier qu'aucune personne ne puisse exercer sur la Société un pouvoir discrétionnaire sans contrôle. Ils doivent s'assurer du bon fonctionnement des Comités créés par le Conseil de surveillance.

Une fois par an, lors du dernier Conseil de l'année civile en cours, le Conseil consacre un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement et sur son évaluation, ainsi que sur ceux des Comités qu'il a créés qui auront eux-mêmes effectué cet exercice ainsi que cela est prévu à l'Article 9 du Règlement Intérieur. A cet effet, sur la base, notamment, des recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Conseil :

- fait le point sur ses modalités de fonctionnement ;
- évalue la qualité et l'efficacité des débats au sein du Conseil ;
- vérifie que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et vérifie l'accès à l'information des membres du Conseil et les conditions de préparation des réunions ;
- apprécie le rôle effectif du Conseil dans l'exercice de ses missions (définition ou approbation de la stratégie, contrôle, autorisation) ;
- analyse les raisons d'éventuels dysfonctionnements perçus par le Président du Conseil, les membres du Conseil ou les actionnaires.

Le Président du Conseil de surveillance en informe les actionnaires dans son rapport sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Une réunion des membres du Conseil extérieurs à la direction générale, préparée par le Comité des rémunérations et des nominations, peut être organisée annuellement, sur demande du Comité des rémunérations, hors la présence du Président du Conseil et/ou du Vice-Président, le cas échéant, pour débattre sur l'évaluation de leurs performances.

ARTICLE 19. PRÉSENCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Chaque membre du Conseil s'engage à faire ses meilleurs efforts pour assister à l'ensemble des réunions du Conseil et le cas échéant, des Comités qu'il a créés, selon un calendrier préalablement arrêté qui lui est communiqué et à se rendre disponible pour celles qui présentent un caractère exceptionnel.

D'une manière générale, la présence de l'ensemble des membres du Conseil aux assemblées générales de la Société est recommandée.

Le nombre et l'ordre du jour des séances du Conseil tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres du Conseil à ces réunions doit être indiqué dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 20. TRANSACTIONS SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

En application de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, des articles 223-22 à 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et de l'instruction n° 2006-05 du 3 février 2006 relative aux opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société, les dirigeants, les personnes assimilées aux dirigeants ainsi que les personnes qui leur sont étroitement liées (hors gérant de portefeuille agissant pour le compte de tiers, personnes morales mandataires sociaux au sein du groupe auquel appartient la Société, personnes morales mandataires sociaux agissant pour le compte de tiers) sont tenues de déclarer toute acquisition, cession, souscription ou échange de titres lorsque le montant global de ces opérations effectuées au cours de l'année civile est supérieur à 5 000 euros.

Ces personnes figurent sur une liste régulièrement mise à jour et transmise à l'AMF ainsi qu'aux intéressés. Elles s'abstiennent de toute opération dès lors qu'elles ont connaissance d'une information privilégiée.

Toutes les actions de la Société détenues par un mandataire social doivent être inscrites en compte nominatif. Par ailleurs, chaque mandataire social informe la Société du nombre de titres de la Société qu'il détient au 31 décembre de chaque année.

Chacune de ces personnes est tenue de transmettre sa déclaration, accompagnée d'un avis d'opéré, à l'AMF dans les cinq jours de négociation suivant la réalisation de la transaction selon le modèle spécifié par l'instruction n° 2006-05 citée ci-dessus et de transmettre une copie de cette déclaration à la Société.

L'AMF publie ces déclarations sur son site internet. Ces déclarations sont également récapitulées dans le rapport de gestion présenté lors de l'Assemblée générale annuelle de la Société.

ANNEXE 4
DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL DE L'AMF

Liste des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois

| Thème | Date | Lieu de consultation |
|---|------------------|---|
| Publication du CA du 4 ^e trimestre 2007 | 6 février 2008 | www.innate-pharma.com BALO |
| Recentrage du partenariat avec Novo Nordisk A/S | 31 janvier 2008 | www.innate-pharma.com |
| Annonce des changements relatifs aux droits de vote et au nombre d'actions | 29 janvier 2008 | www.innate-pharma.com |
| Calendrier financier et rencontres investisseurs | 19 décembre 2007 | www.innate-pharma.com |
| Avancées de la plate-forme NK | 14 novembre 2007 | www.innate-pharma.com |
| Publication du CA du 3 ^e trimestre 2007 | 6 novembre 2007 | www.innate-pharma.com BALO |
| Autorisation de la Phase IIa pour IPH 1101 dans la leucémie myéloïde chronique | 22 octobre 2007 | www.innate-pharma.com |
| Résultats semestriels 2007 | 28 août 2007 | www.innate-pharma.com www.amf-france.org BALO |
| Annonce des changements relatifs aux droits de vote et au nombre d'actions | 22 août 2007 | www.innate-pharma.com |
| Initiation d'une seconde Phase I avec IPH 2101 | 25 juin 2007 | www.innate-pharma.com |
| Autorisation de la Phase IIa pour IPH 1101 dans l'hépatite C virale | 21 juin 2007 | www.innate-pharma.com |
| Accord de licensing-in avec Cancer Research Technology Ltd, dans le domaine des TLR | 20 juin 2007 | www.innate-pharma.com |
| Calendrier de rencontre avec les investisseurs | 5 juin 2007 | www.innate-pharma.com |
| Présentation d'une série de données pharmacologiques couvrant de la recherche aux essais cliniques de Phase II pour son candidat-médicament IPH 1101 à l'ASCO | 4 juin 2007 | www.innate-pharma.com |
| Changements dans la composition du Conseil de Surveillance | 22 mai 2007 | www.innate-pharma.com |
| Tenue de l'assemblée générale le 26 juin 2007 | 21 mai 2007 | www.innate-pharma.com |
| Annonce des changements relatifs aux droits de vote et au nombre d'actions | 11 mai 2007 | www.innate-pharma.com |
| Publication du CA du 1 ^e trimestre 2007 | 4 mai 2007 | www.innate-pharma.com BALO |
| Deux nouveaux essais cliniques avec IPH 1101 | 26 avril 2007 | www.innate-pharma.com |
| Résultats annuels 2006 | 20 mars 2007 | www.innate-pharma.com |
| Annonce des changements relatifs aux droits de vote et au nombre d'actions | 19 mars 2007 | www.innate-pharma.com |
| Annonce d'une publication scientifique (souris NK) | 28 février 2007 | www.innate-pharma.com |

| | | |
|--|-----------------|--|
| Annonce de la première dose sur l'homme avec IPH 2101 (NN1975) | 8 février 2007 | www.innate-pharma.com www.amf-france.org |
| Publication du CA du 4 ^e trimestre 2006 | 7 février 2007 | www.innate-pharma.com BALO |
| Annonce des changements relatifs aux droits de vote et au nombre d'actions | 7 février 2007 | www.innate-pharma.com |
| Annonce du démarrage de la commercialisation d'un outil de diagnostic par Clinical Data Inc. | 30 janvier 2007 | www.innate-pharma.com |

ANNEXE 5
HONORAIRES VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX

Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par la société

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de son réseau pris en charge par la Société en 2006 et 2007 :

| En euros | Audit Conseil Expertise – Membre de PKF International | | | |
|---|--|----------------|-------------|-------------|
| | Montant | | % | |
| | 2007 | 2006 | 2007 | 2006 |
| Audit | | | | |
| — Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises | 55 000 | 33 100 | 81 | 27 |
| — Missions accessoires | 12 710 | 88 300 | 19 | 73 |
| Sous-total | 67 710 | 121 400 | 100 | 100 |
| Autres prestations | | | | |
| — Fiscal | — | — | — | — |
| — Autres | — | — | — | — |
| Sous-total | — | — | — | — |
| TOTAL | 67 710 | 121 400 | 100 | 100 |

| En euros | PricewaterhouseCoopers Audit | | | |
|---|-------------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| | Montant | | % | |
| | 2007 | 2006 | 2007 | 2006 |
| Audit | | | | |
| — Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises | 55 000 | 47 900 | 92 | 20 |
| — Missions accessoires | 4 799 | 185 000 | 8 | 79 |
| Sous-total | 59 799 | 232 900 | 100 | 99 |
| Autres prestations | | | | |
| — Fiscal | — | — | — | — |
| — Autres | — | 1 777 | — | 1 |
| Sous-total | — | 1 777 | — | 1 |
| TOTAL | 59 799 | 234 677 | 100 | 100 |

ANNEXE 6
COURS DE BOURSE DE L'ACTION INNATE PHARMA
DEPUIS L'INTRODUCTION EN BOURSE DE LA SOCIÉTÉ

Euronext Paris
Department Statistics

FR0010331421 INNATE PHARMA

| Mois | Plus haut | Plus bas | Dernier cours | Cours moyen pondéré | Nb, Titres traites | Capitaux traites en € | Nb, jours cotation |
|----------|-----------|----------|---------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 2006-11 | 5,89 | 4,62 | 5 | 5,14 | 862 098 | 4 431 241 | 22 |
| 2006-12 | 7 | 4,55 | 6,25 | 5,89 | 1 177 198 | 7 068 765 | 19 |
| 2007-01 | 8,76 | 6,14 | 7,04 | 7,58 | 1 486 994 | 11 324 356 | 22 |
| 2007-02 | 7,2 | 6,15 | 6,55 | 6,72 | 712 685 | 4 754 190 | 20 |
| 2007-03 | 6,80 | 5,73 | 5,99 | 6,12 | 418 191 | 2 576 204 | 23 |
| 2007-04 | 6,75 | 5,93 | 6,27 | 6,33 | 428 191 | 2 684 918 | 19 |
| 2007-05 | 6,59 | 5,95 | 6,07 | 6,24 | 285 190 | 1 772 529 | 22 |
| 2007-06 | 6,26 | 5,90 | 5,95 | 6,08 | 190 184 | 1 155 118 | 21 |
| 2007-07 | 5,94 | 5,02 | 5,39 | 5,44 | 566 040 | 3 035 484 | 22 |
| 2007-08 | 5,24 | 4,61 | 4,84 | 4,89 | 498 922 | 2 434 475 | 23 |
| 2007-09 | 4,99 | 3,99 | 4,26 | 4,34 | 559 480 | 2 433 637 | 20 |
| 2007-10 | 4,74 | 4,07 | 4,42 | 4,40 | 549 094 | 2 412 779 | 23 |
| 2007-11 | 4,43 | 3,50 | 3,75 | 3,85 | 349 167 | 1 333 873 | 22 |
| 2007-12 | 3,94 | 3,09 | 3,65 | 3,46 | 292 558 | 1 006 249 | 19 |
| 2008-01 | 3,74 | 2,05 | 2,21 | 2,46 | 582 421 | 1 428 643 | 22 |
| 2008-02 | 2,28 | 2,03 | 2,05 | 2,11 | 822 448 | 1 752 954 | 21 |
| 2008-03* | 2,14 | 1,88 | 1,88 | 2,00 | 442 589 | 1 080 948 | 14 |

* Données arrêtées au 20 mars 2008

LEXIQUE

| | |
|---|--|
| AFSSAPS | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. C'est l'organisme chargé en France du suivi des essais cliniques de nos candidats médicaments, et de l'autorisation de leur mise sur le marché. |
| Agoniste | Pour un récepteur donné, une molécule « agoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et déclenche les événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un agoniste est généralement une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique de auquel il peut se substituer. |
| Antagoniste | Pour un récepteur donné, une molécule « antagoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et bloque le déclenchement des événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un antagoniste peut être une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique, et qui se lie au récepteur en déplaçant de manière compétitive l'interaction entre le récepteur et son ou ses ligands physiologiques. |
| Anticorps / Anticorps Monoclonal (MAB) | Protéine produite par un lymphocyte B en réponse à un antigène. Certains anticorps se lient à la membrane de cellules tumorales et ce phénomène entraîne la destruction de la cellule par le système immunitaire, principalement par l'action des cellules NK. Les anticorps monoclonaux (MABs) sont des anticorps issus d'un même clone de lymphocyte B qui une fois générés en laboratoire peuvent être produits industriellement. Des anticorps monoclonaux se liant à des antigènes tumoraux sont utilisés comme médicaments injectables afin de déclencher la reconnaissance et l'élimination d'une tumeur. |
| Antigène | Molécule reconnue comme ne faisant pas partie du « soi » par le système immunitaire. Il peut s'agir d'une molécule étrangère à l'organisme, d'un micro-organisme pathogène, d'une molécule exprimée par une cellule tumorale... Le répertoire d'antigènes reconnus diffère largement d'un individu à l'autre. Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes tumoraux et être ainsi reconnues comme « à éliminer » par les cellules du système immunitaire, mais très souvent elles savent « leurrer » le système immunitaire et ainsi lui échapper, ce qui conduit à la progression de la maladie. |
| Apoptose | Egalement « Mort Cellulaire Programmée ». Mécanisme actif retrouvé dans tous les types cellulaires conduisant au travers d'une cascade d'événements biochimiques consommateurs d'énergie, à la fragmentation du matériel génétique puis à la mort d'une cellule. L'apoptose peut être déclenchée par un stress cellulaire, par les cellules tueuses du système immunitaire, ou plus généralement par des interactions cellulaires au cours des processus normaux de développement dans les organismes multicellulaires. |
| Auto-immunité | perturbation du fonctionnement du système immunitaire qui reconnaît comme étranger des éléments normalement présents dans l'organisme (auto-réactivité), et déclenche la destruction de cellules normales ou la production d'anticorps auto-réactifs, conduisant ainsi à des situations d'inflammation chronique. L'auto-immunité est à l'origine de nombreuses maladies. Dans les pathologies auto-immunes, la cible peut être un organe précis (exemple : diabète auto-immun), ou le système immunitaire peut exercer une activité contre des cibles très variées (exemple : lupus). |
| Autologue | Se réfère à l'interaction d'éléments issus d'un individu avec d'autres éléments provenant du même individu. Ainsi, dans un procédé de thérapie cellulaire autologue on traite un patient avec des cellules qui lui ont été prélevées. Dans un test de d'activité cytotoxique anti-tumorale réalisée en condition autologue, on expose des cellules issues de la tumeur d'un patient tumeur à des cellules effectrices provenant du même patient. |
| Auto-réactivité | Capacité du système immunitaire à reconnaître et des éléments du Soi. L'auto-réactivité est le phénomène en jeu dans les pathologies auto-immunes (voir auto-immune). |
| BPC | Bonnes Pratiques Cliniques. Ensemble des normes françaises s'appliquant à la réalisation d'essais cliniques chez l'homme, qui vise à garantir la sécurité des patients inclus dans les |

essais ainsi que la qualité de l'information collectée au cours de ces essais.

- BPF** Bonnes Pratiques de Fabrication. Ensemble des normes françaises s'appliquant de manière obligatoire à la production industrielle de médicaments, et en particulier afin de garantir la qualité pharmaceutique, et donc la sécurité des patients. Ces normes concernent en particulier la conception des installations industrielles, les processus opératoires, la traçabilité des données de production, la conservation des produits et leur étiquetage. On fait également référence au système international des « GMP » (Good Manufacturing Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.
- BPL** Bonnes Pratiques de Laboratoire. Ensemble des normes françaises s'appliquant aux essais réalisés en laboratoire au cours du développement d'un candidat médicament. Ces normes s'appliquent en particulier aux essais mis en œuvre pour le contrôle des médicaments et la vérification de l'atteinte des spécifications qui ont été fixées (contrôle qualité), ainsi qu'aux essais précliniques réalisés pour évaluer la sécurité d'emploi des produits. On fait également référence au système international des « GLP » (Good Laboratory Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux Etats-Unis, à l'Europe et au Japon.
- Cellules effectrices** Cellules du système immunitaire capables de tuer une cellule cible reconnue. Plus généralement, le système immunitaire peut s'analyser comme le couplage de capacités de reconnaissance, mettant en jeu des récepteurs spécialisés (comme les anticorps ou le récepteur pour l'antigène des cellules T) et des mécanismes effecteurs conduisant à l'élimination de l'élément reconnu. Les principaux mécanismes effecteurs sont : la lyse cellulaire, qui fait intervenir des cellules tueuses (cellules cytotoxiques), et les mécanismes dépendant des anticorps. Les cellules NK sont typiquement des cellules effectrices.
- Cellules gamma delta** Type de lymphocytes non-conventionnels exprimant un récepteur pour l'antigène structurellement apparenté au récepteur des cellules T conventionnelles. La sous-population majoritaire dans le sang (gamma9delta2) reconnaît des phosphoantigènes qui tapissent la surface de nombreux micro-organismes et de certaines cellules cancéreuses.
- Cellules NK** Les cellules NK (« Natural Killer ») sont des lymphocytes non-conventionnels particuliers présent en grande quantité dans le sang (jusqu'à 10% des lymphocytes circulant). Les NK ont des capacités remarquables à tuer des cibles tumorales variées avec une très grande efficacité. La reconnaissance de ces cibles tumorales se fait par l'intermédiaire d'anticorps liés à la surface de la cellule maligne, ou par l'intermédiaire de récepteurs spécialisés, les NC.R (Récepteurs de la Cytotoxicité Naturelle ou NC.R), récemment découverts par Alessandro Moretta et collaborateurs. Comme l'ont également démontré A. Moretta, K. Karre et coll., les NK sont soumis à une régulation particulière (voir « missing self ») inhibant les réponses dirigées contre les molécules du soi.
- Chimiothérapie** Traitement de la maladie cancéreuse par des agents chimiques toxiques pour les cellules malignes (cytotoxiques) ou inhibant la croissance cellulaire (cytostatiques) afin de réduire la tumeur.
- CMH** Groupe de molécules impliquées dans la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T conventionnels. Les molécules du CMH sont présentes à la surface de presque toutes les cellules de l'organisme. Ces molécules présentent de grandes variations d'un individu à l'autre, et définissent pour partie « l'identité immunologique » de chaque individu en contrôlant le répertoire d'antigènes T reconnus par chacun. Les lymphocytes non-conventionnels ne sont pas soumis à ce contrôle, et peuvent reconnaître des cellules déficientes en CMH (cf « missing self »). Dans les stades avancés de la maladie, les tumeurs perdent souvent l'expression des molécules du CMH, échappant ainsi à l'élimination par les lymphocytes T conventionnels, tout en restant sensible aux lymphocytes non-conventionnels.
- Consentement éclairé** Selon les dispositions législatives prévalant en France, tout patient s'engageant dans un essai clinique doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à tout traitement à caractère

expérimental. Le consentement éclairé est le document signé par le patient, qui atteste de sa volonté de participer à l'essai après avoir reçu ces informations.

| | |
|---|---|
| Développement clinique | Etudes d'un candidat-médicament menées chez l'homme, sous le contrôle des autorités de santé, et visant à obtenir en final une autorisation de commercialisation (AMM). Ces études se déroulent habituellement en trois phases. En Phase I, le produit est administré à des volontaires sains afin d'évaluer la tolérance et de mesurer certains paramètres pharmacocinétiques. En Phase II, le produit est administré à des petits groupes de patients dans des pathologies particulières, afin de déterminer la dose active et de mettre en évidence un effet biologique. L'efficacité thérapeutique est déterminée en Phase III sur de larges groupes de patients, en comparant éventuellement à un traitement de référence. |
| Développement pré-clinique | Etudes effectuées sur un candidat-médicament avant la première administration à l'homme afin d'évaluer sa toxicité et son efficacité. |
| EMA (« European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ») | Agence réglementaire Européenne chargée d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure centralisée. L'EMA fonctionne de manière coordonnée avec les agences nationales, en application du principe de subsidiarité. Pour le développement des médicaments orphelins, l'EMA est l'interlocuteur direct de l'industrie pharmaceutique. |
| Etude randomisée | Etude clinique dans laquelle les patients sont répartis en plusieurs groupes recevant des traitements différents, selon une procédure statistique qui doit garantir l'absence de biais dans le recrutement des différents groupes. On peut ainsi tester l'effet de plusieurs dosages d'un candidat médicament, ou comparer le traitement par le candidat médicament en cours d'évaluation avec un traitement de référence. Les données d'efficacité qui servent de référence à l'enregistrement d'un nouveau produit sont généralement produites dans des études randomisées. |
| FDA (« Food and Drug Administration ») | C'est l'agence chargée aux Etats Unis du suivi des essais cliniques et de l'autorisation de leur mise sur le marché. |
| First-in-class | Une classe de médicament correspond à un ensemble de médicaments de même mécanisme d'action, qui généralement ciblent un même récepteur. Dans ce contexte, un médicament « first-in-class » est un médicament faisant appel à un mécanisme d'action nouveau ou ciblant un récepteur nouveau, par opposition à un médicament « best-in-class », qui est celui présentant le meilleur rapport bénéfice/risque dans une classe existante. |
| Galénique | technologie de formulation pharmaceutique d'un principe actif, c'est-à-dire à sa mise en forme pharmaceutique d'une molécule dans un état adapté à l'administration chez l'homme et permettant d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. La forme pharmaceutique doit également être stable, constante dans ses propriétés pendant la durée de conservation visée. |
| Immunité innée | Les réponses immunitaires innées ne sont pas affectées par l'exposition préalable à l'antigène : l'immunité innée est caractérisée par l'absence de mémoire. Les lymphocytes non-conventionnels relèvent de l'immunité innée, au contraire des lymphocytes conventionnels qui sont le support de la mémoire immunologique. |
| Immunothérapie anti-tumorale | Traitement visant à détruire la tumeur de façon indirecte, par la stimulation du système immunitaire. Les stratégies employées visent à forcer la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire, à augmenter la capacité à éliminer les cibles reconnues, ou à amplifier de façon générale l'ensemble des réponses immunitaires. Dans ce dernier cas, le défaut de spécificité de l'approche peut entraîner d'importants effets secondaires et limiter l'intérêt thérapeutique. Innate pharma développe des traitements d'immunothérapie fondés sur la manipulation de sous-populations lymphocytaires non-conventionnelles. |
| Immunothérapie cellulaire adoptive | Technique d'immunothérapie consistant à prélever des lymphocytes du malade, à les activer en laboratoire afin de leur conférer une capacité augmentée à reconnaître et/ou à détruire une cible tumorale, puis à les réinjecter au patient. On espère ainsi contrecarrer certains mécanismes |

d'échappement de la tumeur au système immunitaire.

| | |
|--|---|
| Incidence | Nombre de nouveaux cas diagnostiqués en un an pour une pathologie donnée. |
| ISO 9001:2000 | Référentiel normatif international s'appliquant à la gestion de la qualité dans une organisation, qui met l'accent sur l'amélioration continue des processus constituant l'activité de cette organisation. La norme ISO 9001 s'applique en particulier aux organisations ayant des activités de recherche et de développement. La conformité vis-à-vis de ce référentiel normatif est certifiée par un organisme indépendant. |
| Lymphocyte T « conventionnels » | Un lymphocyte T conventionnel reconnaît très spécifiquement le complexe formé par un antigène associé à une molécule du CMH, grâce à un récepteur spécialisé, le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T (TcR alpha beta). Certains lymphocytes T ont des capacités de destruction de cellules cibles (lymphocytes T cytotoxiques) alors que d'autres jouent un rôle de régulation du système immunitaire. Les lymphocytes conventionnels constituent le support de la mémoire immunologique : des expositions successives à un même antigène déclenchent des réponses immunes d'intensité croissante. Cette réponse immunitaire dite adaptative est à la base de la vaccination. |
| Lymphocytes | Cellules du système immunitaire possédant un récepteur pour l'antigène. Les lymphocytes sont présents dans le sang, les organes lymphoïdes (rate, ganglion), et peuvent infiltrer les tumeurs en cas de réponse anti-tumorale efficace. Les lymphocytes B produisent des protéines solubles se liant à l'antigène appelées anticorps (immunité humorale). Les lymphocytes T sont capables de détruire directement des cibles cellulaires (immunité cellulaire). Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment de l'immunité cellulaire défini par un mode particulier de reconnaissance de l'antigène. |
| Lymphocytes non-conventionnels | <p>Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment cellulaire particulier du système immunitaire. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes non-conventionnels ne fait pas intervenir le CMH, et s'opère donc de façon identique pour chaque individu, ce qui ouvre la voie à une manipulation pharmacologique de ces cellules.</p> <p>À l'inverse du lymphocyte conventionnel qui reconnaît une structure unique, le lymphocyte non conventionnel reconnaît une large gamme d'antigènes cible structurellement apparentés. Dans le sang, les lymphocytes non-conventionnels (cellules NK, $\gamma\delta$ et NK.T) représentent de 5 à 10% des lymphocytes circulant, et une fraction significative de ces cellules peut être simultanément engagée dans la réponse à un antigène donné, alors que la fréquence de lymphocyte T conventionnels reconnaissant un antigène donné dépasse rarement 0,01%. Du point de vue fonctionnel, les lymphocytes non-conventionnels sont immédiatement mobilisables pour une réponse immune, et possèdent des capacités d'élimination des cibles tumorales analogues voire supérieures à celle des lymphocytes T cytotoxiques. De surcroît, ces cellules enclenchent et coordonnent la réponse immunitaire conventionnelle en produisant de nombreux médiateurs solubles et interviennent à ce titre dans la vaccination, les pathologies auto-immunes et les allergies. La Société développe des produits thérapeutiques innovants fondés sur la manipulation des lymphocytes non-conventionnels.</p> |
| Maladie résiduelle | Cellules malignes présentes chez des patients en rémission après qu'ait été éliminée la tumeur primaire (par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). La maladie résiduelle est à l'origine de la dissémination de la maladie (métastases) et du développement de nouveaux foyers tumoraux (tumeurs secondaires). |
| Marqueur biologique | Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont liées au mécanisme d'action d'un candidat-médicament, et permettent d'évaluer son activité biologique chez les patients. A titre d'exemple, le nombre de cellules $\gamma\delta$ circulantes est un marqueur biologique de l'activité des agonistes $\gamma\delta$. |
| Marqueur intermédiaire (« Surrogate marker ») | Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont estimées avoir une valeur prédictive par rapport à l'effet thérapeutique attendu. En oncologie, la mesure de la masse tumorale est fréquemment utilisée comme marqueur intermédiaire de l'efficacité thérapeutique. |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Médicament orphelin | Statut conféré par l'EMA ou par la FDA à un médicament développé pour une maladie rare, dont l'incidence ou la prévalence sont inférieures à certains seuils fixés par les autorités réglementaires. Ce statut permet à un candidat-médicament de bénéficier d'avantages tels qu'une exclusivité commerciale temporaire, des exemptions de droits d'enregistrements, des conseils technico-réglementaires fournis par les agences. |
| « Missing self » | Les lymphocytes non-conventionnels expriment des récepteurs inhibiteurs pour les molécules du CMH qui peuvent bloquer l'effet de l'activation par l'antigène. Ainsi, les réponses délétères pour l'organisme qui seraient dirigées contre les cellules du soi sont habituellement réprimées, en l'absence de stimulation forte. Quand le CMH n'est pas exprimé (« missing self »), les lymphocytes non-conventionnels sont activés. Une expression normale du CMH peut être contrebalancée par de puissants signaux activateurs fournis par la reconnaissance de l'antigène. Ce mécanisme est très important pour le contrôle de l'activité des cellules NK, qui ont des capacités importantes à détruire leurs cibles. Le « missing self » a été découvert par Klas Karre, Alessandro et Lorenzo Moretta, qui ont reçu pour ces travaux le prix Yvette Mayent — institut Curie en juin 2001. La plupart des lymphocytes conventionnels ne sont pas soumis à ce type de contrôle par des récepteurs inhibiteurs |
| Mutagène | L'exposition à un produit mutagène (ou génotoxique) est susceptible d'entraîner des altérations du matériel génétique (mutations) qui peuvent potentiellement conduire à la survenue de cancers (cancérogénèse) ou de malformations congénitales (téatogénicité). |
| NCE (« New Chemical Entity ») | Nouvelle molécule organique de synthèse développée pour un usage pharmaceutique. |
| Pharmacocinétique | Etude du devenir d'une molécule dans l'organisme. Quelque soit la molécule considérée, les principales étapes étudiées sont l'absorption, la métabolisation et l'élimination. Les études de pharmacocinétiques chez l'animal, puis chez le patient, permettent de construire un modèle quantitatif décrivant ces différentes étapes en fonction du temps écoulé et de paramètres physiologiques, afin de définir le mode d'administration et le dosage à utiliser en clinique pour obtenir l'effet thérapeutique attendu pour le candidat- médicament. |
| Pharmacologie | Discipline scientifique centrale de la découverte et du développement des médicaments qui s'intéresse au mécanisme d'action des substances actives sur l'organisme. Au cours du développement d'un candidat-médicament, les études de pharmacologie non-cliniques concernent la description du mécanisme d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire, et les études de pharmacologie clinique visent à la mise en évidence des relations entre le mécanisme d'action et l'effet thérapeutique attendu ou les éventuels effets toxiques chez les patients. |
| Phosphoantigène | Antigène de faible poids moléculaire comprenant un groupe phosphate. On sait depuis les travaux de M. Bonneville et J.J. Fournié que les lymphocytes gamma9 delta2, qui constitue le type majoritaire de lymphocyte non-conventionnels dans le sang, sont activés par des molécules de type phosphoantigène. Les composés activateurs des gamma9delta2 développés par la Société sont des analogues de synthèse (NCE) de phosphoantigènes naturels. |
| Preuve de concept | Au sens utilisé par la Société, la Preuve de concept constitue la première indication de l'efficacité clinique d'un candidat-médicament obtenue au cours d'un essai clinique initiée par la société. |
| Prévalence | Nombre de patients présentant une pathologie donnée. |
| Rapport bénéfice / risque | Pour tout candidat-médicament, l'évaluation des bénéfices thérapeutiques attendus au regard des effets indésirables possibles et de leur probabilité de survenue fonde la décision de procéder à des essais cliniques chez l'homme, et constitue le principal critère de jugement pour les agences réglementaires. Cette évaluation probabiliste est à la racine du jugement médical. Des effets indésirables jugés inacceptables pour une pathologie bénigne peuvent ainsi être considérés comme acceptable dans un contexte plus péjoratif. |
| Récepteur | Molécule exprimée à la surface d'une cellule qui permet à celle-ci de communiquer avec son environnement. Chaque récepteur est capable d'établir un contact spécifique avec une autre molécule membranaire ou soluble (ligand) puis de délivrer un signal à l'intérieur de la cellule |

qui sera suivi d'effets biologiques. Par exemple, la liaison de l'antigène sur le récepteur à l'antigène des cellules T provoque dans certaines conditions la division et la prolifération du lymphocyte T.

| | |
|---|---|
| Réponse immune | En présence d'un antigène, les cellules spécialisées du système immunitaire possédant à leur surface un récepteur spécifique de cet antigène, sont activées, prolifèrent, et acquièrent pour certaines d'entre elles des capacités à éliminer l'antigène. L'ensemble de ces événements moléculaires et cellulaires constitue la réponse immune. Le déroulement de la réponse est finement régulé, et fait intervenir de nombreux types cellulaires. |
| Système immunitaire | L'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (« le soi ») et de rejeter ce qui lui est étranger (le « non soi ») : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants dès lors qu'ils sont altérés (comme les cellules tumorales). |
| Thérapie cellulaire | Traitement dans lequel le produit thérapeutique administré au patient consiste en une préparation cellulaire obtenue en laboratoire à partir des propres cellules du malade. |
| Traitement adjuvant | Traitement venant en complément du traitement principal, visant à en augmenter son efficacité thérapeutique, ou faisant intervenir des mécanismes d'action différents. |
| Traitement de consolidation | Traitement visant à prévenir les rechutes. Le contrôle de la maladie résiduelle est l'objectif des thérapies de consolidation. Pour de nombreuses pathologies cancéreuses, la survie des patients dépend de l'efficacité du traitement de consolidation. Les immunothérapies se positionnent en premier lieu comme des traitements de consolidation. |
| Traitement de première intention | Traitement appliqué au diagnostic de la maladie tumorale. |
| Traitement de seconde intention | Traitement appliqué en cas d'échec du traitement de première intention, ou en cas de rechute. |
| Validation | Au sens utilisé par la Société, une validation indirecte est apportée, antérieurement au développement clinique d'un candidat-médicament, par les études cliniques mettant en évidence l'efficacité de son mécanisme d'action dans une indication ou dans un groupe d'indications. Il peut notamment s'agir d'études rétrospectives de biologie clinique, ou d'un essai clinique de thérapie cellulaire. Les études précliniques d'efficacité, notamment en modèle animal, peuvent également fournir des éléments de validation préclinique directes pour un candidat-médicament. |

BIBLIOGRAPHIE

1. D. Pende et al., *J Exp Med* 190, 1505 (Nov 15, 1999).
2. A. Pessino et al., *J Exp Med* 188, 953 (Sep 7, 1998).
3. M. Vitale et al., *J Exp Med* 187, 2065 (Jun 15, 1998).
4. A. Moretta et al., *J Exp Med* 178, 597 (Aug 1, 1993).
5. N. Wagtmann et al., *Immunity* 2, 439 (May, 1995).
6. K. Karre, H. G. Ljunggren, G. Piontek, R. Kiessling, *Nature* 319, 675 (Feb 20-26, 1986).
7. P. Constant et al., *Science* 264, 267 (Apr 8, 1994).
8. B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J. M. Reichhart, J. A. Hoffmann, *Cell* 86, 973 (Sep 20, 1996).
9. A. Poltorak et al., *Science* 282, 2085 (Dec 11, 1998).
10. R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway, Jr., *Nature* 388, 394 (Jul 24, 1997).
11. M. Girardi et al., *Science* 294, 605 (Oct 19, 2001).
12. A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson, D. H. Raulet, *Nature* 413, 165 (Sep 13, 2001).
13. L. Ruggeri et al., *Science* 295, 2097 (Mar 15, 2002).
14. M. Hintz et al., *FEBS Lett* 509, 317 (Dec 7, 2001).
15. H. J. Gober et al., *J Exp Med* 197, 163 (Jan 20, 2003).
16. H. Sicard et al., *J Immunol* 175, 5471 (Oct 15, 2005).
17. M. C. Devilder et al., *J Immunol* 176, 1386 (Feb 1, 2006).
18. P. Fisch et al., *Eur J Immunol* 27, 3368 (Dec, 1997).
19. E. Sturm et al., *J Immunol* 145, 3202 (Nov 15, 1990).
20. I. Bank et al., *Clin Immunol Immunopathol* 67, 17 (Apr, 1993).
21. Y. Fujimiya et al., *Clin Cancer Res* 3, 633 (Apr, 1997).
22. D. Mitropoulos, S. Kooi, J. Rodriguez-Villanueva, C. D. Platsoucas, *Clin Exp Immunol* 97, 321 (Aug, 1994).
23. B. J. Zheng et al., *Int J Cancer* 92, 421 (May 1, 2001).
24. M. Ferrarini, S. Heltai, S. M. Pupa, S. Mernard, R. Zocchi, *J Natl Cancer Inst* 88, 436 (Apr 3, 1996).
25. H. Kobayashi, Y. Tanaka, J. Yagi, H. Toma, T. Uchiyama, *Cancer Immunol Immunother* 50, 115 (May, 2001).
26. E. Viey et al., *J Immunol* 174, 1338 (Feb 1, 2005).
27. M. Wilhelm et al., *Blood* 102, 200 (Jul 1, 2003).
28. C. Agrati et al., *Int Immunol* 18, 11 (Jan, 2006).
29. J. Wang, R. J. Homer, Q. Chen, J. A. Elias, *J Immunol* 165, 4051 (Oct 1, 2000).

30. L. Cohn, C. Herrick, N. Niu, R. Homer, K. Bottomly, *J Immunol* 166, 2760 (Feb 15, 2001).
31. W. K. Born et al., *Respir Res* 1, 151 (2000).
32. J. Pons et al., *Eur Respir J* 25, 441 (Mar, 2005).
33. E. Espinosa et al., *J Biol Chem* 276, 18337 (May 25, 2001).
34. K. Ogasawara et al., *Immunity* 20, 757 (Jun, 2004).
35. S. Akira, K. Takeda, *Nat Rev Immunol* 4, 499 (Jul, 2004).
36. B. Beutler, *Nature* 430, 257 (Jul 8, 2004).
37. L. A. O'Neill, *Curr Opin Immunol* 18, 3 (Feb, 2006).
38. J. Geisse et al., *J Am Acad Dermatol* 50, 722 (May, 2004).
39. Y. Horsmans et al., *Hepatology* 42, 724 (Sep, 2005).
40. C. L. Cooper et al., *Aids* 19, 1473 (Sep 23, 2005).
41. C. L. Cooper et al., *J Clin Immunol* 24, 693 (Nov, 2004).
42. N. Kemeny et al., *Cancer* 48, 2154 (Nov 15, 1981).
43. J. K. Youn et al., *Int J Immunopharmacol* 12, 289 (1990).
44. A. Laplanche et al., *Breast Cancer Res Treat* 64, 189 (Nov, 2000).
45. J. Lacour et al., *Br Med J (Clin Res Ed)* 288, 589 (Feb 25, 1984).
46. M. Pawlicki, M. Jonca, K. Krzemieniecki, B. Zuchowska-Vogelgesang, *Wiad Lek* 46, 912 (Dec, 1993).
47. J. Lacour et al., *Eur J Surg Oncol* 18, 599 (Dec, 1992).
48. B. Salaun, I. Coste, M. C. Rissoan, S. J. Lebecque, T. Renno, *J Immunol* 176, 4894 (Apr 15, 2006).
49. S. Giebel, F. Locatelli, T. Lamparelli, A. Velardi, S. Davis, G. Fumento, R. Maccario, F. Bonetti, J. Wojnaz, M. Martinetti, F. Frassoni, G. Giorgiani, A. Bacigalupo, J. Holowiecki, *Blood* 102, 864-819 (August 2003).