



2008

DOCUMENT  
DE RÉFÉRENCE



REMARQUES GÉNÉRALES	2	<b>15</b>	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	115	
<b>1</b>	PERSONNES RESPONSABLES	3	15.1	Montant global des rémunérations et avantages en nature attribués aux mandataires sociaux	116
1.1	Responsable du document de référence	4	15.2	Actions de la Société attribuées gratuitement aux mandataires sociaux	118
1.2	Attestation du responsable du document de référence	4	15.3	Options de souscription ou d'acquisition d'actions octroyées aux mandataires sociaux	118
1.3	Responsables de l'information	4	15.4	Conventions conclues par le Groupe avec ses dirigeants ou ses principaux actionnaires	119
1.4	Calendrier indicatif de la communication financière	4	15.5	Prêts et garanties accordés aux dirigeants	120
<b>2</b>	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	5	<b>16</b>	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	121
2.1	Commissaires aux comptes titulaires	6	16.1	Organisation des organes d'administration et de direction de la Société	122
2.2	Commissaires aux comptes suppléants	6	16.2	Contrats de service entre les membres des organes d'administration et de Direction et la Société	125
2.3	Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe	6	16.3	Les comités du Conseil d'administration	125
<b>3</b>	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	8	16.4	Rapport du Président	127
<b>4</b>	FACTEURS DE RISQUES	11	<b>17</b>	SALARIÉS	141
4.1	Risques propres au Groupe et à son organisation	12	17.1	Ressources humaines	142
4.2	Risques liés à l'industrie pharmaceutique	18	17.2	Intéressement du personnel	150
4.3	Risques juridiques	22	<b>18</b>	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	153
4.4	Risques financiers	24	18.1	Identification des actionnaires	154
4.5	Assurances et couvertures des risques	25	18.2	Droits de vote des actionnaires	155
<b>5</b>	INFORMATIONS RELATIVES À LA SOCIÉTÉ ET AU GROUPE	27	18.3	Pactes d'actionnaires, engagements de conservation et concert	155
5.1	Histoire et évolution de la Société et du Groupe	28	18.4	Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle de la Société	156
5.2	Investissements	32	18.5	Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	157
<b>6</b>	APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE	33	<b>19</b>	OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS	158
6.1	Principales activités	34	<b>20</b>	INFORMATION FINANCIÈRE CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ	159
6.2	Principaux marchés sur lesquels intervient le Groupe	46	20.1	Comptes consolidés 2008	160
6.3	Événements exceptionnels ayant influencé les informations mentionnées aux paragraphes 6.1 et 6.2	48	20.2	Comptes sociaux 2008	247
6.4	Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets, de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	51	<b>21</b>	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	271
6.5	Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de la Société concernant sa position concurrentielle	51	21.1	Capital social	272
6.6	Réglementation	51	21.2	Statuts	278
<b>7</b>	STRUCTURE JURIDIQUE DU GROUPE	55	21.3	Dividendes	280
7.1	Relations mère-filiales	56	21.4	Marché des actions Ipsen	281
7.2	Organigramme	56	<b>22</b>	CONTRATS IMPORTANTS	283
7.3	Acquisitions et restructurations	57	22.1	Accords dans les domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe	284
<b>8</b>	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	59	22.2	Accords en médecine générale	291
8.1	Sites industriels, propriétés immobilières et équipements	60	22.3	Autres accords	293
8.2	Questions environnementales	61	<b>23</b>	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	294
<b>9</b>	RAPPORT D'ACTIVITÉ DU GROUPE	65	<b>24</b>	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	294
9.1	Événements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice	66	<b>25</b>	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	294
9.2	Analyse du résultat	72	<b>26</b>	DOCUMENTS PRÉSENTÉS OU SOUMIS À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DES ACTIONNAIRES DU 4 JUIN 2009	295
<b>10</b>	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	81	26.1	Présentation du rapport du Conseil d'administration à l'assemblée générale	296
10.1	Analyse du tableau des flux de trésorerie	82	26.2	Ordre du jour et texte des résolutions proposées par le conseil d'administration	300
10.2	Analyse de trésorerie du Groupe	84	26.3	Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008	306
<b>11</b>	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	85	26.4	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	306
11.1	Recherche et développement	86	26.5	Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008	306
11.2	Propriété intellectuelle	92	26.6	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	306
<b>12</b>	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	95	26.7	Rapport des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	306
12.1	Situation technico-réglementaire en France	96	26.8	Tableau des cinq derniers exercices	306
12.2	Autres mesures de réduction des dépenses de santé publique	96	26.9	Rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président	306
12.3	Évolutions sur les produits	96	26.10	Rapport des Commissaires aux comptes sur les huitième, neuvième, dixième, onzième, douzième et treizième résolutions	307
12.4	Effort de productivité	97	26.11	Programme de rachat d'actions	309
<b>13</b>	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE RÉSULTAT	99	<b>27</b>	AUTRES DOCUMENTS	311
13.1	Prévisions de résultat de la Société	100	27.1	Descriptif du programme de rachat d'actions	312
13.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur des prévisions de résultat	101	27.2	Informations publiées ou rendues publiques au cours des douze derniers mois	313
<b>14</b>	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	103	27.3	Rapport financier annuel	316
14.1	Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	104	27.4	Montant des honoraires versés à chacun des commissaires aux comptes et aux membres de leurs réseaux	316
14.2	Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la Direction générale	112			
14.3	Intérêts directs des dirigeants dans le capital de la Société et du Groupe au 31 décembre 2008	112			
14.4	Tableau de synthèse des opérations sur titres réalisées par les mandataires sociaux et les dirigeants au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008	113			



Société anonyme au capital de 84 059 683 euros  
Siège social : 65 quai Georges Gorse – 92650 Boulogne-Billancourt  
419 838 529 R.C.S. Nanterre

## DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2008



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 17/04/09, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

**Incorporation par référence :**

Conformément aux dispositions de l'article 28 du règlement européen n° 809/2004 du 29 avril 2004, le lecteur est renvoyé au document de référence de la société Ipsen enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 23 mai 2007 sous le numéro R.07-0076 relatif à l'exercice 2006 et le 29 avril 2008 sous le N° R.08-042 relatif à l'exercice 2007, pour les informations financières établies selon le référentiel IFRS (International Financial Reporting Standard) : rapport de gestion et comptes consolidés historiques (incluant les rapports des Commissaires aux comptes).

# REMARQUES GÉNÉRALES

---

**Dans le présent document de référence, sauf indication contraire, les termes « Société » et « Ipsen » renvoient à la société Ipsen S.A. et le terme « Groupe » renvoie à Ipsen et ses filiales et participations.**

Le présent document de référence contient des indications sur les objectifs et prévisions du Groupe, notamment dans le chapitre 13. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaite », « pourrait », etc. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment aux aléas de toute activité de recherche et développement ainsi qu'à l'environnement économique, financier, concurrentiel, réglementaire et climatique. En outre, la matérialisation de certains risques décrits au chapitre 4 – « Facteurs de risques » du présent document de référence est susceptible d'avoir un impact sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs et prévisions. Par ailleurs, la réalisation des objectifs et prévisions suppose le succès de la stratégie présentée au paragraphe 6.1.1.2 du chapitre 6 « Aperçu des activités du Groupe » du présent document de référence.

La Société ne prend aucun engagement ni ne donne aucune garantie sur la réalisation des objectifs et prévisions figurant dans le présent document de référence.

Les investisseurs sont invités à examiner attentivement chacun des facteurs de risques décrits aux paragraphes 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 et 4.5 du présent document de référence (présentés par ordre d'importance décroissante au sein des paragraphes 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4) avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou ses objectifs et prévisions. En outre, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par le Groupe, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent document de référence contient en outre des informations relatives aux marchés sur lesquels le Groupe est présent. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Compte tenu des changements très rapides qui marquent le secteur pharmaceutique en France et dans le monde, il est possible que ces informations s'avèrent erronées ou ne soient plus à jour.

Les déclarations prospectives, les objectifs et prévisions figurant dans le présent document de référence peuvent être affectées par des risques connus et inconnus, des incertitudes et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations du Groupe soient significativement différents des objectifs et prévisions formulés ou suggérés. Ces facteurs peuvent inclure les évolutions de la conjoncture économique et commerciale, de la réglementation, ainsi que les facteurs exposés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence.



# 1

## PERSONNES RESPONSABLES

1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	4
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	4
1.3	RESPONSABLES DE L'INFORMATION	4
1.4	CALENDRIER INDICATIF DE LA COMMUNICATION FINANCIÈRE	4

## 1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Jean-Luc Bélingard, Président-Directeur général d'Ipsen.

## 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 de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant au chapitre 26 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Les informations financières historiques et prévisionnelles présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 101, 246, 265, 266 et 267 du présent document de référence.

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au chapitre 20.2.3 du présent Document de référence. Sans remettre en cause l'opinion qu'ils ont exprimée sur ces comptes, les contrôleurs légaux, dans leur rapport sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 attirent l'attention du lecteur sur les changements de méthode comptable et de présentation survenus suite à la première application de l'avis 2008-17 du Conseil National de la Comptabilité relatif au traitement comptable des plans d'options d'achat ou de souscription d'actions et des plans d'attribution d'actions gratuites aux employés.»

Jean-Luc Bélingard,  
Président-Directeur général

## 1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION

### **Claire Giraut**

Directeur administratif et financier

### **David Schilansky**

Directeur des relations avec les investisseurs

### **Ipsen**

65, quai Georges Gorse  
92650 Boulogne-Billancourt cedex  
Téléphone : +33 (0)1 58 33 50 00  
Télécopie : +33 (0)1 58 33 50 01  
investor.relations@ipsen.com

[www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

## 1.4 CALENDRIER INDICATIF DE LA COMMUNICATION FINANCIÈRE

- 4 mai 2009 :** Chiffre d'affaires du premier trimestre 2009
- 4 juin 2009 :** Assemblée générale annuelle
- 28 août 2009 :** Chiffre d'affaires et Résultats du premier semestre 2009
- 29 octobre 2009 :** Chiffre d'affaires des neuf premiers mois de 2009

# 2

## CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	6
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS	6
2.3	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE	6

## 2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

### Deloitte & Associés

Représenté par M. Christophe Perrau  
185, avenue Charles de Gaulle  
B.P. 136  
92524 Neuilly-sur-Seine Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 10 avril 2002, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2009.

### KPMG Audit

Département de KPMG S.A.  
Représenté par Mme Catherine Porta  
1, cours Valmy  
92923 Paris-La Défense Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 18 juin 2005, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2010.

## 2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

### B.E.A.S.

Représenté par M. Alain Pons  
7-9, villa Houssay  
92524 Neuilly-sur-Seine Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 10 avril 2002, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2009.

### M. Jean-Paul Vellutini

1, cours Valmy  
92923 Paris-La Défense Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 18 juin 2005, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2010.

## 2.3 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE

(en milliers d'euros)	Deloitte & Associés						KPMG Audit					
	Montant (HT)			%			Montant (HT)			%		
	2008	2007	2006	2008	2007	2006	2008	2007	2006	2008	2007	2006
<b>Audit</b>												
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés												
Émetteur	137	130	121	23 %	26 %	22 %	192	188	364	27 %	29 %	32 %
Filiales intégrées globalement	456	329	420	77 %	67 %	78 %	439	366	619	63 %	57 %	55 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes												
Émetteur												
Filiales intégrées globalement		33		0 %	7 %	0 %		15		0 %	2 %	0 %
<b>Sous-total</b>	<b>593</b>	<b>492</b>	<b>541</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>631</b>	<b>569</b>	<b>983</b>	<b>90 %</b>	<b>88 %</b>	<b>87 %</b>
<b>Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement</b>												
Juridique, fiscal, social							69	73	147	10 %	12 %	13 %
Autres												
<b>Sous-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0 %</b>	<b>0 %</b>	<b>0 %</b>	<b>69</b>	<b>73</b>	<b>147</b>	<b>10 %</b>	<b>12 %</b>	<b>13 %</b>
<b>Total</b>	<b>593</b>	<b>492</b>	<b>541</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>700</b>	<b>642</b>	<b>1 130</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>





# 3

## INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

**Le chiffre d'affaires du Groupe sur une base comparable** (hors ventes consolidées des acquisitions nord-américaines, hors ventes de Ginkor Fort®, cédé le 1<sup>er</sup> Janvier 2008, et à taux de change constant) a fortement progressé de 8,2 % d'une année sur l'autre. Cette performance est supérieure à l'objectif de croissance de 6,5 à 7,5 % établi par le Groupe en février 2008.

**Les ventes consolidées du Groupe** ont atteint 971,0 millions d'euros pour l'année 2008, en hausse de 5,5 % par rapport à la même période l'année dernière. Cette croissance a été tirée notamment par la forte performance des produits des domaines de l'endocrinologie et de la neurologie, en hausse de 23,7 % et 12,5 % respectivement sur la période.

**Les autres produits de l'activité** se sont élevés à 67,1 millions d'euros sur l'année 2008, en diminution de 8,4 % d'une année sur l'autre, en l'absence de redevances que le Groupe prévoyait de recevoir de Bayer à compter du 25 mai 2008 au titre d'un contrat de licence pour lequel un litige est en cours.

**Les produits des activités ordinaires** se sont donc élevés à 1 038 millions d'euros, en augmentation de 4,5 % par rapport à 2007.

**Les dépenses de recherche et développement** ont atteint 182,9 millions d'euros sur l'exercice 2008, soit 18,8 % du chiffre d'affaires, à comparer à 184,7 millions d'euros l'année dernière, soit 20,1 % du chiffre d'affaires, où des dépenses importantes avaient été engagées pour préparer les inspections de la FDA dans le cadre des dossiers d'enregistrement de Dysport® et de Somatuline® Depot aux États-Unis. Hors effets de change, ce poste a augmenté de 4,5 % d'une année sur l'autre.

**Le résultat opérationnel** s'est élevé à 180,1 millions d'euros, représentant 18,5 % du chiffre d'affaires. Ce résultat ne comprend que les redevances effectivement versées par Bayer sur ses ventes de Kogenate® jusqu'à fin mai 2008, indépendamment des montants que le Groupe considère comme effectivement dus par Bayer en application de son contrat de licence. Le Groupe prévoyait de recevoir à ce titre

un montant complémentaire de 25 millions d'euros de Bayer lorsqu'il a publié au mois de février 2008 ses objectifs de marge opérationnelle et sa mise à jour en août 2008 pour l'exercice.

**Le taux effectif d'impôt du Groupe** s'est élevé à 17,4 % du résultat des activités poursuivies avant impôt, et hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, en nette amélioration comparé à un taux effectif d'impôt publié de 25,3 % une année auparavant.

**La quote-part dans le résultat des entreprises associées** a représenté une charge de 10,8 millions d'euros, correspondant en totalité à la quote-part du Groupe dans les pertes de Tercica Inc. jusqu'à la fin du troisième trimestre 2008. Tercica Inc. était mise en équivalence dans les comptes du Groupe depuis octobre 2006 et est consolidée globalement depuis octobre 2008.

**Le résultat consolidé** (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A.) s'est élevé à 147,2 millions d'euros, stable par rapport à 150,6 millions d'euros en 2007.

**Le flux net de trésorerie lié à l'activité** a représenté 203,4 millions d'euros en 2008, en nette augmentation comparé à 176,0 millions d'euros une année auparavant. Au 31 décembre 2008, la trésorerie nette à la clôture s'élevait à 66,2 millions d'euros, comparée à une trésorerie de 217,8 millions d'euros une année plus tôt, notamment après acquisition des actions Tercica Inc. que le Groupe ne détenait pas.

**La somme des paiements échelonnés déjà encaissés et non encore reconnus dans le compte de résultat** représentait un total de 165,7 millions d'euros, contre 218,7 millions d'euros au cours de la même période en 2007. Cette baisse est principalement due à l'élimination dans les états financiers consolidés des produits constatés d'avance antérieurement reconnus au titre de la licence consentie en 2006 par le Groupe à Tercica Inc. pour Somatuline® Depot, du fait de son acquisition en octobre 2008.

(en millions d'euros)	2008	2007	% Variation 2008/2007
<b>Compte de résultat</b>			
Chiffre d'affaires	971,0	920,5	5,5 %
Autres produits de l'activité	67,1	73,3	(8,4 %)
Produits des activités ordinaires	1 038,1	993,8	4,5 %
Résultat opérationnel	180,1	208,9	(13,8 %)
Marge opérationnelle (en % CA)	18,5 %	22,7 %	
<b>Résultat consolidé (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen)</b>	<b>147,2</b>	<b>150,6</b>	<b>(2,3 %)</b>
Résultat dilué par action (en euros)	1,75	1,79	
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice :			
<i>Sur une base non diluée</i>	83 925 348	83 875 853	
<i>Sur une base diluée</i>	84 015 122	83 972 411	
<b>Bilan</b>			
Autres immobilisations incorporelles	163,9	89,2	
Autres actifs non courants	125,9	185,3	
Autres passifs non courants	217,7	221,0	
<b>Trésorerie</b>			
Flux de trésorerie lié à l'activité	203,4	176,0	
<b>Trésorerie <sup>(1)</sup></b>	<b>66,2</b>	<b>217,8</b>	

(1) Trésorerie : Trésorerie et équivalents de trésorerie et titres de placement de trésorerie sous déduction des concours et emprunts bancaires, autres passifs financiers et après réintégration des instruments financiers.

Depuis sa première cotation sur le marché réglementé, le Groupe a notamment fourni des objectifs de croissance du chiffre d'affaires, de ces produits des activités ordinaires, ainsi qu'un objectif de résultat opérationnel exprimé, en pourcentage de son chiffre d'affaires.



# 4

## FACTEURS DE RISQUES

<b>4.1</b>	<b>RISQUES PROPRES AU GROUPE ET À SON ORGANISATION</b>	<b>12</b>
4.1.1	Dépendance vis-à-vis des produits	12
4.1.2	Dépendance vis-à-vis du prix des médicaments et de leur inclusion sur la liste des médicaments remboursables	12
4.1.3	Utilisation de matières dangereuses	13
4.1.4	Incertitude de l'homologation des produits en développement	14
4.1.5	Dépendance vis-à-vis de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	14
4.1.6	Dépendance vis-à-vis de tiers pour assurer le succès du portefeuille de Recherche et Développement	15
4.1.7	Dépendance vis-à-vis de tiers pour développer et commercialiser certains produits	15
4.1.8	Dépendance vis-à-vis des pouvoirs publics pour l'obtention d'approbations réglementaires	16
4.1.9	Risque sur les droits de propriété intellectuelle du Groupe	16
4.1.10	Risques liés à l'importance des capitaux requis par l'activité du Groupe	16
4.1.11	Risques liés aux activités internationales du Groupe	17
4.1.12	Dépendance vis-à-vis de certains cadres dirigeants et scientifiques	17
4.1.13	Dépendance vis-à-vis de son outil de production	17
4.1.14	Risques liés aux acquisitions du Groupe	18
<b>4.2</b>	<b>RISQUES LIÉS À L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	<b>18</b>
4.2.1	Risques liés à la concurrence sur le marché	18
4.2.2	Risques liés à l'insuccès de la Recherche et Développement	18
4.2.3	Dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication de certains de ses produits	19
4.2.4	Risques liés aux ruptures d'approvisionnement et autres perturbations	19
4.2.5	Dépendance vis-à-vis des droits de propriété intellectuelle du Groupe	20
4.2.6	Risques liés à la contrefaçon des brevets	20
4.2.7	Risques liés à la contrefaçon des produits du Groupe	21
4.2.8	Risques en matière de responsabilité-produit	21
4.2.9	Risques environnementaux	22
4.2.10	Risques liés aux produits vendus pour des usages non autorisés et aux médicaments génériques	22
<b>4.3</b>	<b>RISQUES JURIDIQUES</b>	<b>22</b>
4.3.1	Le principal actionnaire de la Société détient un pourcentage significatif du capital et des droits de vote de la Société	22
4.3.2	Le cours des actions de la Société peut être volatile	23
4.3.3	Procédures judiciaires ou administratives	23
<b>4.4</b>	<b>RISQUES FINANCIERS</b>	<b>24</b>
4.4.1	Risques de marché	24
4.4.2	Risques de change	24
4.4.3	Risques de taux	24
4.4.4	Risques de liquidité et de contrepartie	24
4.4.5	Risques liés à la crise économique et financière	24
<b>4.5</b>	<b>ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES</b>	<b>25</b>



Le Groupe exerce son activité dans un environnement qui connaît une évolution rapide et fait naître pour le Groupe de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à examiner attentivement chacun des risques décrits ci-dessous (et présentés par ordre d'importance décroissante au sein des paragraphes 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4) ainsi que l'ensemble des informations contenues dans le présent document de référence. Les risques et incertitudes présentés ci-dessous ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face. D'autres risques et incertitudes dont le Groupe n'a pas actuellement connaissance ou qu'il ne considère pas comme

étant significatifs pourraient également avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

Le Groupe est doté d'une fonction « assurance et gestion des risques » qui est placée sous l'autorité du Secrétariat général, rattaché à la Direction Financière, qui est décrite au paragraphe 16.4.4.3.4 du rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par le Groupe figurant au paragraphe 16.4.1 du présent document de référence.

## 4.1 RISQUES PROPRES AU GROUPE ET À SON ORGANISATION

### 4.1.1 Dépendance vis-à-vis des produits

Le Groupe dépend de deux produits, Décapeptyl® et Tanakan®, pour une partie importante de son chiffre d'affaires.

**Décapeptyl®.** En 2008, ce produit a réalisé un chiffre d'affaires de 247,8 millions d'euros représentant environ 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe. Du fait de ce pourcentage élevé dans son chiffre d'affaires consolidé, le Groupe est exposé à des risques significatifs qui pourraient résulter de facteurs tels que le développement de produits concurrents ou de produits génériques, l'adoption de décisions réglementaires défavorables ou le dépôt de réclamations en relation avec des vices ou des effets secondaires liés à ce produit. Si le Groupe devait faire face à l'une de ces difficultés, ceci pourrait, le cas échéant, avoir un impact significativement défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats. Les formulations de Décapeptyl® commercialisées par le Groupe comprennent une formulation journalière, une formulation d'une durée d'un mois et une formulation d'une durée de trois mois. Le Groupe a conclu un accord avec Debiopharm aux termes duquel le Groupe a accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm a déposé la demande d'enregistrement en 2008.

Certains concurrents du Groupe développent également des formulations à libération supérieure à 3 mois, dont certaines sont déjà commercialisées aux États-Unis et en Europe. En effet, Eligard 45mg est aujourd'hui commercialisé dans 7 pays (Allemagne, France, Espagne, Irlande, Pays-Bas, Portugal, et Belgique), et Enantone 30mg est commercialisé en France depuis septembre 2008. Par ailleurs, l'année 2007 a vu l'arrivée de médicaments « similaires » (*look-a-likes*) dans le marché des analogues de la GnRH, et notamment Leupro® et Leupro®, leuprorelines en présentation 1 mois et 3 mois, lancés en Allemagne en août 2007. Ces médicaments n'ont pas reçu d'approbation dans d'autres pays européens en 2008. Néanmoins, la commercialisation de ces formulations sur les territoires dans lesquels Décapeptyl® est commercialisé est susceptible d'affecter le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe.

**Tanakan®.** En 2008, ce produit a réalisé un chiffre d'affaires de 109,2 millions d'euros dont 57,8 % en France (soit 11,2 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe). Le 25 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités a annoncé le maintien de la prise en charge à 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire des vasodilatateurs, dont Tanakan®. À la demande des autorités, le prix de ce médicament a été diminué de 10 % le 1<sup>er</sup> juillet 2007.

### 4.1.2 Dépendance vis-à-vis du prix des médicaments et de leur inclusion sur la liste des médicaments remboursables

Le Groupe dépend de la fixation du prix des médicaments et du possible retrait de certains médicaments de la liste des produits remboursables par les gouvernements et par les autorités réglementaires compétentes des pays dans lesquels le Groupe opère.

Le Groupe fait face de manière générale à des incertitudes quant à la fixation des prix de tous ses produits dans la mesure où les prix des médicaments ont fait l'objet, au cours des dernières années, de fortes pressions en raison de divers facteurs parmi lesquels :

- la tendance des gouvernements et des fournisseurs de soins médicaux à préconiser l'utilisation de médicaments

génériques au travers, dans plusieurs pays, de lois relatives à la substitution générique, lesquelles autorisent ou exigent que les pharmaciens délivrant des médicaments substituent autant que possible un médicament générique moins onéreux à un médicament du laboratoire pharmaceutique d'origine ;

- le contrôle des prix imposé par les gouvernements dans de nombreux pays ;
- d'autres mesures restrictives qui limitent l'augmentation des coûts des services médicaux ; et
- les importations parallèles qui permettent aux négociants d'utiliser les écarts de prix entre les marchés en achetant,

à des prix minorés, des médicaments sur certains marchés pour les revendre sur d'autres marchés à des prix plus élevés.

Le succès commercial des produits du Groupe dépend en partie de la quote-part de leur prix remboursée aux patients par les compagnies d'assurance maladie privées, les organismes d'assurance maladie ou dans le cadre des programmes de santé publique.

Une poursuite de la vente d'un médicament en circuit OTC (de gré à gré) après déremboursement ne prémunit pas nécessairement contre la baisse du chiffre d'affaires ; le facteur déterminant devenant l'acceptation par le patient de prendre à sa charge le coût du traitement. On constate, sur la base d'autres déremboursements en France comme dans d'autres pays européens, que les produits concernés par de telles mesures accusent en général une baisse de leur chiffre d'affaires.

Ainsi, dans l'hypothèse où un médicament commercialisé par le Groupe et dont le produit des ventes représenterait une

part significative du chiffre d'affaires venait à faire l'objet d'une mesure de déremboursement, cette mesure serait susceptible d'avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe. Le Groupe conserverait cependant la faculté de conclure un accord avec un partenaire pour la commercialisation en circuit OTC de ses médicaments qui feraient l'objet d'une mesure de déremboursement, ce qui serait susceptible de limiter au moins partiellement l'incidence défavorable d'une éventuelle mesure de déremboursement sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

Par exemple, en France, le prix de Ginkor Fort® a été réduit de 15 % en février 2006. Ginkor Fort® a généré 11,8 millions d'euros de ventes en France en 2008. Le 25 janvier 2006, les autorités françaises ont annoncé leur décision de réduire le taux de remboursement de Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1<sup>er</sup> février 2006 et jusqu'au 31 décembre 2007 puis de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

### 4.1.3 Utilisation de matières dangereuses

Le Groupe utilise des matières dangereuses dans l'exercice de son activité et toute réclamation concernant la manutention, l'entreposage ou le traitement impropre de ces matières pourrait se révéler onéreuse.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe ainsi que ses essais pré-cliniques, ses essais cliniques, ses activités liées à la fabrication et à la distribution impliquent l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses, de toxines, d'agents chimiques et biologiques, ainsi que de molécules radioactives. Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés Ipsen de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication.

Le Groupe est assujéti aux lois et règlements régissant la manipulation, l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manutention et le traitement de tels matières et déchets.

Bien que le Groupe estime que les mesures de sécurité qu'il prend au titre de la manutention et du traitement des matières dangereuses satisfont aux normes prescrites par les lois et règlements en vigueur, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. C'est pourquoi la Direction Qualité, Environnement, Santé et Sécurité Groupe s'attache à mettre en place en amont les principes de prévention et de précaution.

Dans le cas d'un accident, le Groupe pourrait être tenu pour responsable de tous dommages en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par le Groupe, voire ne pas être couverte par celles-ci. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture d'assurance à des conditions satisfaisantes, voire une couverture d'assurance quelconque. Le Groupe pourrait encourir des frais importants pour se conformer aux lois et règlements relatifs à l'environnement et à la santé actuellement en vigueur ou futurs.

#### 4.1.4 Incertitude de l'homologation des produits en développement

De nombreux produits que le Groupe développe sont encore aux tout premiers stades de développement et le Groupe ne peut être certain que ces produits seront homologués par les autorités réglementaires compétentes ni que leur commercialisation sera couronnée de succès.

Si les produits que le Groupe développe ne sont pas qualifiés lors des essais cliniques et pré-cliniques ou s'ils ne sont pas homologués par les autorités réglementaires, cette situation aurait une incidence négative sur la croissance du Groupe. Parmi les 25 principaux programmes de développement poursuivis par le Groupe, six sont en phase d'essais pré-cliniques, trois sont en phase I d'essais cliniques et seize sont en phase II ou en phase III d'essais cliniques ou en procédure d'approbation réglementaire. Plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'un produit ne soit homologué et il se peut que le Groupe ne réussisse pas à lancer certains de ses nouveaux produits sur le marché. Un nouveau produit peut en outre apparaître prometteur à une étape préparatoire de développement ou après des essais cliniques mais ne jamais être lancé sur le marché ou l'être mais ne pas se vendre pour différentes raisons, notamment :

- des produits peuvent s'avérer inefficaces ou causer des effets secondaires supérieurs à leurs bénéfices thérapeutiques lors des essais pré-cliniques ou cliniques ;
- le Groupe pourrait ne pas parvenir à concevoir des essais cliniques adéquats pour des produits ayant donné satisfaction lors des essais pré-cliniques ou au tout début des essais cliniques ;
- le Groupe pourrait ne pas obtenir des autorités réglementaires compétentes les autorisations permettant d'effectuer les essais cliniques nécessaires ou pourrait se voir obligé de répéter les essais pour se conformer aux réglementations des différentes juridictions ;

- le Groupe pourrait ne pas obtenir des autorités réglementaires compétentes les autorisations nécessaires pour vendre ses produits sur certains marchés ou sur tous les marchés ;
- il pourrait s'avérer trop coûteux ou difficile de fabriquer de nouveaux produits sur une grande échelle ;
- la commercialisation de certains produits pourrait être interdite en raison de l'existence de droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- le Groupe pourrait ne pas trouver de distributeur pour commercialiser ses produits ou les partenaires qu'il a dans le cadre de co-développements pourraient décider de ne pas commercialiser ses produits ;
- les produits du Groupe pourraient ne pas rencontrer l'adhésion du marché ;
- les concurrents du Groupe pourraient développer des produits plus efficaces ou qui, pour d'autres raisons, rencontreraient davantage l'adhésion du marché ;
- de nouveaux produits pourraient rendre les produits du Groupe obsolètes ; et
- le Groupe pourrait ne pas parvenir à vendre ses produits à des prix lui permettant de réaliser un retour sur investissement satisfaisant.

#### 4.1.5 Dépendance vis-à-vis de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

Pour fabriquer et commercialiser plusieurs de ses produits, y compris quatre de ses principaux produits, le Groupe dépend de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers.

Des droits de propriété intellectuelle (notamment des brevets, des savoir-faire et des marques) font l'objet de contrats de licence accordés au Groupe par des tiers qui, soit sont propriétaires de ces droits, soit ont l'autorisation d'en concéder l'utilisation par le biais d'une sous-licence. Quatre des principaux produits du Groupe, Décapeptyl® (dont les ventes ont représenté environ 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2008), Dysport® (dont les ventes ont représenté environ 14,7 % du chiffre d'affaires consolidé 2008), Somatuline® (dont les ventes ont représenté environ 12,4 % du chiffre d'affaires consolidé 2008) et Tanakan® (dont les ventes ont représenté environ 11,2 % du chiffre d'affaires consolidé 2008) sont fabriqués et commercialisés sous licence de tiers. Bien que le Groupe entretienne actuellement de bonnes relations avec ces tiers et qu'il ait pris les mesures nécessaires à la protection de ses intérêts dans les contrats qu'il a conclus à cet effet, le Groupe ne peut pas garantir qu'il pourra continuer

à bénéficier de ces droits de propriété intellectuelle ou que les stipulations de ces contrats seront respectées. Par exemple, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de négocier de nouveaux contrats de licence ou accords de collaboration à l'avenir ou de maintenir à un niveau au moins aussi avantageux les modalités des conventions déjà conclues. En outre, le développement et la vente de certains produits à l'avenir pourraient dépendre des modalités des licences. Enfin, la capacité du Groupe à concéder des licences de brevets exclusives ou des sous-licences de brevets à des tiers pourrait être limitée par des droits détenus par d'autres tiers sur les mêmes brevets ou de ces tiers pour d'autres brevets (à titre d'exemple, voir le paragraphe « Propriété intellectuelle » du produit NutropinAq® figurant dans le paragraphe 6.1.1.3.2 du présent document de référence).

## 4.1.6 Dépendance vis-à-vis de tiers pour assurer le succès du portefeuille de Recherche et Développement

Le Groupe est dépendant du concours de tiers pour assurer le succès de son portefeuille de Recherche et Développement et l'impossibilité de s'assurer ces concours ou une déficience dans le contrôle exercé sur ces tiers pourraient avoir une incidence négative pour le Groupe.

Le Groupe conclut des accords de collaboration avec des tiers pour enrichir son portefeuille de Recherche et Développement. Le Groupe dépend de la technologie et du savoir-faire de tiers tant pour entreprendre des recherches sur des nouvelles molécules que pour effectuer des essais pré-cliniques et cliniques. Le succès du Groupe dépend de la qualité des partenaires qu'il parvient à réunir et des performances de ces partenaires dans l'exécution de leurs obligations dans le

cadre de ces accords de collaboration. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur selon des modalités acceptables ou de conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions commerciales satisfaisantes. Dans la mesure où le Groupe ne pourrait maintenir ou conclure de tels accords, il devrait développer des produits à ses frais exclusifs. Une telle situation aurait pour conséquence d'augmenter les besoins en capitaux du Groupe ou de limiter ou de retarder son développement dans d'autres domaines. En outre, les partenaires du Groupe pourraient ne pas remplir leurs obligations ou ne pas exécuter celles-ci de façon satisfaisante, ce qui pourrait engendrer des retards et entraîner des dépenses pour le Groupe.

## 4.1.7 Dépendance vis-à-vis de tiers pour développer et commercialiser certains produits

Le Groupe dépend de tiers pour développer et commercialiser certains de ses produits, ce qui génère ou est susceptible de générer d'importantes redevances à son profit, mais ces tiers pourraient avoir des comportements portant préjudice aux activités du Groupe.

Le Groupe développe et commercialise certains de ses produits en collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques. Le Groupe a conclu d'importants accords de collaboration notamment avec Medicis, Bayer, et Roche notamment. Les redevances que le Groupe reçoit de certains de ces partenaires contribuent ou pourraient contribuer de façon importante au résultat d'exploitation et à la trésorerie du Groupe. Lorsque le Groupe commercialise ses produits en vertu d'accords de collaboration, il s'expose au risque que certaines décisions, telles que l'établissement des budgets et des stratégies promotionnelles, soient contrôlées par des partenaires du Groupe et que les décisions prises par les partenaires du Groupe aient une incidence négative sur les activités du Groupe conduites en vertu de ces accords. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires rempliront leurs obligations et pourrait ne pas tirer profit de ces accords. En outre, les partenaires du Groupe pourraient choisir de développer leurs nouveaux produits existants plutôt que les

produits commercialisés en collaboration avec le Groupe. Enfin, et même s'il dispose de voies de recours contre ses partenaires dans l'hypothèse où ceux-ci lui causeraient un dommage, le Groupe n'est pas en mesure de s'assurer que ses partenaires disposent d'une couverture d'assurance suffisante pour couvrir la totalité de leur responsabilité au titre de leur activité, tant à l'égard des tiers qu'à l'égard du Groupe. Si tel n'était pas le cas, le Groupe pourrait devoir supporter, directement ou indirectement, une partie significative du dommage ainsi causé, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

La défaillance des partenaires du Groupe ou la confrontation avec une concurrence intense pourrait avoir comme conséquence que certains des produits du Groupe (tels par exemple le BIM 51077 (Taspoglutide), Reloxin®, ou Azzalure®) puissent (i) être retardés ou stoppés dans leur programme de développement, (ii) ne pas être approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA), aux Etats-Unis ou dans d'autres pays, être approuvés tardivement ou être approuvés pour des indications plus restreintes que celles escomptées, ou (iii) générer des ventes dont le montant serait inférieur à celui attendu. De telles situations pourraient avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe.

## 4.1.8 Dépendance vis-à-vis des pouvoirs publics pour l'obtention d'approbations réglementaires

Certains produits d'origine biologique du Groupe sont composés de matière active dont le renouvellement des stocks est soumis à l'obtention d'approbations réglementaires. Lorsqu'il fabrique de nouveaux lots de matière active ou qu'il modifie le processus de production de celle-ci, le Groupe doit obtenir de nouvelles approbations réglementaires pour ces lots, préalablement à la commercialisation des produits dont cette matière active constitue l'un des composants. Le Groupe planifie de longue date les études qu'il estime nécessaires à l'obtention de ces approbations dans le temps. Il ne peut toutefois pas garantir que les travaux qui sont menés dans ce cadre auront nécessairement les résultats attendus, ni que

les autorités réglementaires se satisferont du résultat de ces travaux et délivreront les autorisations requises dans les délais nécessaires. Dans l'hypothèse où le Groupe n'obtiendrait pas ces nouvelles approbations ou ne les obtiendrait que dans des délais significativement supérieurs à ceux qu'il envisage, le Groupe pourrait devoir faire face à une rupture de stocks sur les produits dont cette matière active constitue l'un des composants.

Une telle rupture de stocks serait susceptible d'avoir un effet significativement défavorable sur la commercialisation des produits en cause, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe.

## 4.1.9 Risque sur les droits de propriété intellectuelle du Groupe

Les collaborations qu'entretient le Groupe avec des tiers exposent celui-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions du Groupe ou ne pas assurer la confidentialité de la technologie non brevetée du Groupe.

Le Groupe fournit, sous différentes formes, des informations, données et renseignements aux tiers avec lesquels il collabore (y compris des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits. Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par le Groupe avec ces entités, celles-ci (ou certains de leurs membres) pourraient revendiquer la propriété de droits de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs

collaborateurs ou tout autre droit de propriété intellectuelle relatif aux produits du Groupe. Par ailleurs, s'agissant de leurs propres droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder des licences au Groupe selon des modalités acceptables par celui-ci. Le Groupe dépend également de technologies, de méthodes, de savoir-faire et de données non brevetés qu'il considère comme étant des secrets industriels. La protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre le Groupe et ses employés, ses consultants et certains de ses sous-contractants. Le Groupe ne peut être certain que ces accords ou que tout autre type de protection de ses secrets industriels seront efficaces ou, qu'en cas de violation, des recours satisfaisants pourront être exercés.

## 4.1.10 Risques liés à l'importance des capitaux requis par l'activité du Groupe

Les activités du Groupe exigent des capitaux importants pour financer son exploitation et ses investissements ; si le Groupe n'était pas en mesure de fournir des fonds supplémentaires en cas de besoin, il pourrait se voir obligé de retarder, de réduire ou d'éliminer certains de ses programmes de développement ou de concéder des droits à des tiers plus tôt que prévu pour développer et commercialiser ses produits.

Le Groupe a besoin de fonds importants pour son fonctionnement. Ses besoins futurs en capitaux dépendront de plusieurs facteurs dont notamment :

- des progrès continus dans les programmes de Recherche et Développement et de l'ampleur de ces programmes ;
- de la portée et des résultats des essais pré-cliniques et cliniques menés par le Groupe ;
- du temps et des frais engagés pour obtenir les autorisations réglementaires ;
- de la capacité du Groupe à maintenir en vigueur les accords de collaboration existants et à conclure de nouveaux accords de collaboration ;

- des coûts liés à l'augmentation de la capacité de fabrication et à une commercialisation efficace ;
- des coûts liés aux besoins en matière de création de nouveaux établissements ;
- des coûts liés à son développement international, notamment aux États-Unis ;
- des montants des ventes et des redevances provenant des produits actuels et futurs du Groupe ;
- des frais liés à la préparation, au dépôt, à la mise en œuvre procédurale, au maintien et à l'exécution des réclamations relatives aux brevets et aux autres droits de propriété intellectuelle ; et
- des frais liés à l'obtention et au maintien des licences nécessaires à l'utilisation des technologies brevetées.

Bien que le Groupe estime disposer d'une trésorerie suffisante pour financer ses activités actuelles, il pourrait avoir besoin, pour développer ses activités, de réunir des fonds supplémentaires par recours à des augmentations de capital, à l'emprunt, à la conclusion d'accords de collaboration, à



la participation à des programmes de recherche parrainés ou à tous autres moyens. Le Groupe ne peut être assuré de parvenir à lever, selon des modalités satisfaisantes, les fonds dont il aurait, le cas échéant, besoin. S'il ne pouvait y parvenir, le Groupe pourrait devoir retarder, réduire ou abandonner des dépenses relatives à certains programmes de Recherche et Développement, chercher à obtenir un financement par le biais d'accords avec des partenaires

collaborant avec lui ou concéder des droits pour développer et commercialiser de nouveaux produits qu'il aurait préféré développer et commercialiser seul. Ces pratiques sont susceptibles de réduire le profit que pourrait tirer le Groupe des produits concernés. En outre, dans la mesure où le Groupe augmenterait son capital en émettant de nouvelles actions, les participations détenues par les actionnaires du Groupe seraient diluées.

### 4.1.11 Risques liés aux activités internationales du Groupe

Le Groupe exerce ses activités dans le monde entier, y compris dans des pays autres que les pays membres de l'Union européenne et les États-Unis et, en particulier, en Chine, en Russie et dans d'autres pays d'Europe centrale et orientale. Ainsi, les risques encourus par le Groupe, propres aux activités internationales, sont nombreux et comprennent notamment :

- les risques liés aux changements inattendus en matière de réglementation et notamment de réglementation fiscale ou de réglementation sur le commerce et la tarification ;
- les risques liés aux difficultés d'interprétation ou d'application de certaines réglementations spécifiques ;
- les risques liés aux limitations concernant le rapatriement des bénéfices ;
- les risques liés aux variations des taux de change ;
- les risques liés au report de validité des différents droits en matière de propriété intellectuelle ;
- les risques liés aux différentes réglementations concernant le travail ;
- les risques liés aux changements politiques ou économiques affectant une région ou un pays donné ;
- les risques liés à l'accroissement des difficultés pour recruter du personnel et gérer les unités d'exploitation à l'étranger ;
- les risques liés au non-respect par ses salariés des principes éthiques édictés par le Groupe (voir le paragraphe « Procédure de contrôle » figurant dans le paragraphe 16.4 du présent document de référence) ; et
- l'absence d'un accord international sur les normes réglementaires.

### 4.1.12 Dépendance vis-à-vis de certains cadres dirigeants et scientifiques

Le succès du Groupe dépend en grande partie de certains cadres dirigeants et scientifiques essentiels. Le départ de ces cadres pourrait nuire à la compétitivité du Groupe et compromettre sa capacité à atteindre ses objectifs. En outre, le Groupe est convaincu que son expansion continue dans des secteurs et des activités exigeant une expertise et des

ressources supplémentaires (telles que la commercialisation, les essais cliniques et les autorisations réglementaires) rendra nécessaire le recrutement de nouveaux cadres dirigeants et scientifiques. Le Groupe pourrait ne pas avoir la possibilité d'attirer ou de conserver les cadres dirigeants et scientifiques nécessaires.

### 4.1.13 Dépendance vis-à-vis de son outil de production

Le Groupe dépend de son outil de production pour le maintien et le développement de son chiffre d'affaires. Sur plusieurs de ses sites, certains équipements de production sont uniques et critiques. Si un site de production devait faire face à une panne, cela pourrait donner lieu à une interruption de la production dont la durée pourrait varier de 3 mois à 24 mois en attendant le remplacement de la pièce ou de la machine toute entière puis sa requalification et revalidation, ou bien le recours à un sous-traitant. Une telle interruption de la production pourrait avoir une incidence défavorable sur l'activité du Groupe, sa situation financière et ses résultats.

En fonction des produits concernés, le retour au chiffre d'affaires antérieur pourrait être difficile à atteindre, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur l'activité du Groupe, ses résultats et sa situation financière.

Le Groupe utilise par ailleurs des matières dangereuses et inflammables ou des poussières pouvant conduire à une explosion ou un incendie sur plusieurs de ses sites de production. La manutention, l'entreposage ou l'utilisation de ces matières pourraient provoquer la destruction partielle ou totale d'un des sites de production, ce qui pourrait entraîner une interruption de la production pouvant durer jusqu'à 36 mois. Selon le site et les produits impactés, le retour au chiffre d'affaires antérieur pourrait être difficile à atteindre.

### 4.1.14 Risques liés aux acquisitions du Groupe

La stratégie du Groupe comporte notamment l'acquisition de sociétés lui facilitant ou lui permettant l'accès à de nouveaux médicaments, à de nouveaux projets de recherche, ou à de nouvelles zones géographiques, ou lui permettant d'exprimer des synergies avec ses activités existantes. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles appropriées, de réaliser des acquisitions à des conditions satisfaisantes (notamment de prix), ou encore d'intégrer efficacement les sociétés ou activités nouvellement acquises, en réalisant ses objectifs opérationnels, ou les économies de coûts, ou les synergies escomptées. En outre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure d'obtenir le financement de ces acquisitions à des conditions favorables, et pourrait être amené à financer ces acquisitions à l'aide d'une trésorerie qui pourrait être allouée à

d'autres fins dans le cadre des activités existantes du Groupe. Le Groupe pourrait également rencontrer des difficultés et/ou subir des retards dans l'intégration des sociétés acquises, en particulier du fait de la possible incompatibilité de leurs systèmes et procédures (notamment les systèmes et procédures comptables) ou leurs politiques et cultures d'entreprise, du départ de collaborateurs ou de la prise en charge de passifs ou coûts, notamment de litiges significatifs non assurés. Si le Groupe rencontrait des difficultés dans la mise en place ou dans l'exécution de sa politique de croissance externe, cela pourrait affecter sa capacité à atteindre ses objectifs financiers et à développer ses parts de marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives.

## 4.2 RISQUES LIÉS À L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### 4.2.1 Risques liés à la concurrence sur le marché

Le Groupe exerce ses activités sur des marchés bien établis, qui connaissent une évolution rapide et où la concurrence est intense. Les concurrents du Groupe comprennent notamment les grands groupes pharmaceutiques internationaux dont la taille, l'expérience et les ressources en capitaux dépassent celles du Groupe. Par conséquent, le Groupe ne peut pas être certain que les nouveaux produits du Groupe :

- pourront obtenir les approbations réglementaires nécessaires ou être présents sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- pourront concurrencer de façon durable des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux commercialisés par certains grands groupes concurrents ;
- s'adapteront suffisamment rapidement aux nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients par rapport aux traitements actuellement utilisés pour les mêmes pathologies ; ou

- pourront concurrencer de manière efficace d'autres produits utilisés pour traiter les mêmes pathologies.

De nouveaux développements sont attendus dans l'industrie pharmaceutique et dans les centres de recherche publics et privés. Outre leur capacité à développer des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux du Groupe, les concurrents de celui-ci pourraient aussi fabriquer, commercialiser et distribuer leurs produits plus efficacement que le Groupe ne le ferait pour ses propres produits. Enfin, des développements technologiques rapides mis en œuvre par des concurrents pourraient rendre les nouveaux produits ou les produits futurs du Groupe obsolètes avant que celui-ci n'ait pu recouvrer les frais qu'il a exposés dans le cadre de la recherche, du développement et de la commercialisation de ces produits.

Des détails sur l'environnement concurrentiel des principaux produits du Groupe figurent au paragraphe 6.1.1.3 du présent document de référence.

### 4.2.2 Risques liés à l'insuccès de la Recherche et Développement

Le Groupe investit des montants très importants en Recherche et Développement pour rester compétitif et ne pourra récupérer ces investissements si les essais cliniques des produits du Groupe ne rencontrent pas le succès attendu ou si ces produits ne reçoivent pas les autorisations réglementaires nécessaires.

*Le Groupe doit beaucoup investir en Recherche et Développement pour rester compétitif.*

Pour rester compétitif dans l'industrie pharmaceutique qui est extrêmement concurrentielle, le Groupe doit consacrer chaque année des ressources importantes en Recherche et

Développement afin de mettre au point de nouveaux produits. Même si les efforts de Recherche et Développement du Groupe sont fructueux, ses concurrents pourraient développer des produits plus efficaces ou un plus grand nombre de nouveaux produits introduits sur le marché avec succès. En 2008, le Groupe a dépensé 182,9 millions d'euros en matière de Recherche et Développement, ce qui représente environ 18,8 % de son chiffre d'affaires consolidé. Les investissements en cours relatifs au lancement de nouveaux produits, à la recherche et au développement de produits futurs pourraient entraîner des coûts plus élevés sans que les revenus du Groupe s'accroissent proportionnellement.

*Le processus de Recherche et Développement est long et le risque qu'un produit ne réussisse pas est important.*

Le processus de Recherche et Développement dure habituellement entre huit et douze ans et court de la date de la découverte jusqu'au lancement du produit sur le marché. Ce processus comprend plusieurs étapes et lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Ainsi, afin de développer un produit viable sur le plan commercial, le Groupe doit démontrer, par le biais d'essais pré-cliniques puis cliniques, que les molécules sont efficaces et non dangereuses pour les êtres humains. Le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais pré-cliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné et permettre d'obtenir les autorisations administratives relatives à la commercialisation de celui-ci.

*Après la phase de Recherche et Développement, le Groupe doit investir des ressources supplémentaires importantes pour obtenir les autorisations gouvernementales nécessaires dans plusieurs pays, sans avoir de garantie quant à leur obtention.*

Le Groupe doit obtenir et conserver les autorisations réglementaires nécessaires pour ses médicaments auprès des autorités réglementaires de l'Union européenne, des États-Unis, ainsi qu'auprès d'autres autorités réglementaires,

avant qu'un produit donné ne puisse être vendu sur le marché concerné. La présentation de la demande d'autorisation à une autorité ne garantit pas que celle-ci octroiera une autorisation pour commercialiser le produit concerné. Chaque autorité peut imposer ses propres exigences, y compris celles relatives à la nécessité de procéder à des études cliniques locales et peut retarder ou refuser d'accorder l'autorisation demandée, même si le produit a déjà été autorisé dans un autre pays. Sur les principaux marchés du Groupe, la procédure d'autorisation d'un nouveau produit est complexe et longue. Le délai pour obtenir l'autorisation nécessaire varie dans chaque pays mais est en général compris entre six mois et deux ans à compter de la date de la demande. En outre, si une autorisation est accordée, celle-ci peut comporter des limitations quant à l'usage pour lequel le produit pourra être commercialisé ou l'obligation de réaliser de nouveaux essais postérieurement à l'enregistrement. Un produit commercialisé fait aussi l'objet d'une surveillance permanente après octroi de l'autorisation initiale. La découverte ultérieure de problèmes inconnus lors de la demande d'autorisation ou la non-conformité à des exigences réglementaires peuvent entraîner des restrictions de commercialisation du produit concerné ou son retrait du marché, ainsi que des sanctions légales. En outre, le Groupe est soumis à des inspections officielles rigoureuses quant à la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la commercialisation de ses produits. Tous ces facteurs peuvent augmenter les coûts liés au développement de nouveaux produits et accroître le risque que les nouveaux produits ne soient pas commercialisés avec succès.

### 4.2.3 Dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication de certains de ses produits

Bien que le Groupe fabrique actuellement des substances actives pour plusieurs de ses produits, il sous-traite la fabrication de certaines de ces substances actives à des tiers ou achète des produits finis directement auprès de ses partenaires ou à des sous-traitants de ces derniers. Le Groupe est ainsi exposé à une rupture de ses sources d'approvisionnement si ses fournisseurs éprouvent des difficultés financières ou ne peuvent fabriquer une quantité

suffisante de produits. Si des ruptures d'approvisionnement devaient survenir en raison de difficultés rencontrées avec ces fournisseurs, cela pourrait avoir une incidence négative sur la capacité du Groupe à répondre à la demande du marché pour ses produits et pourrait nuire notamment à la réputation du Groupe et à ses relations avec ses clients, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

### 4.2.4 Risques liés aux ruptures d'approvisionnement et autres perturbations

La commercialisation par le Groupe de certains produits a été et pourrait être affectée par une rupture dans les approvisionnements et par d'autres perturbations.

Ces difficultés peuvent être à la fois de nature réglementaire (nécessité de remédier à certains problèmes techniques afin de mettre les sites de production en conformité avec les règlements applicables) ou technique (difficultés d'approvisionnement de qualité satisfaisante) et sont susceptibles d'aboutir, pour les produits concernés, à une baisse très sensible du volume

de la production et de la quantité de produits livrables. Cette situation peut entraîner une baisse significative du chiffre d'affaires relatif à un ou plusieurs produits donnés.

Le Groupe ne peut en conséquence garantir qu'il parviendra à assurer la fourniture de ces stocks à l'avenir. Si des difficultés de cette nature perdurent pendant une certaine période de temps sur un ou plusieurs produits donnés, elles peuvent également avoir une incidence défavorable sur le chiffre d'affaires du Groupe et donc sur sa rentabilité et ses résultats.

## 4.2.5 Dépendance vis-à-vis des droits de propriété intellectuelle du Groupe

Si le Groupe ne parvient pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle, il peut ne pas être compétitif et ne pas parvenir à réaliser des bénéfices. Le succès du Groupe dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Le droit des brevets, en ce qui concerne la portée des réclamations dans le secteur pharmaceutique dans lequel le Groupe exerce ses activités, est un domaine du droit dont l'évolution est permanente et qui comporte quelques incertitudes.

Par conséquent, le Groupe ne peut être certain :

- qu'il développera d'autres inventions brevetables ;
- que les brevets qui font l'objet de demandes en cours lui seront accordés ;
- que les brevets qui lui sont accordés ou qui font l'objet d'une licence accordée en sa faveur ne seront pas contestés et jugés non valables ou non opposables ;
- que la protection accordée par un brevet sera assez large pour exclure des concurrents ; ou

- que d'autres personnes ne revendiqueront pas des droits y compris des droits de propriété portant sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle qu'il détient ou qui font l'objet de licence en sa faveur.

Au 31 décembre 2008, le Groupe était titulaire de 2 674 brevets dont 1 745 ont été délivrés dans les pays européens et 239 aux États-Unis. À la même date, le Groupe comptait 1 586 demandes de brevets en cours d'examen, dont 160 en Europe, 40 demandes internationales et 211 aux États-Unis (le plus souvent, chaque demande internationale se subdivise en de nombreuses demandes nationales et une demande européenne à l'expiration du délai de 30 mois de la priorité). Le Groupe ne peut garantir le niveau de protection qui sera accordé à ses brevets s'il cherche à faire valoir ses droits et si ceux-ci sont contestés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres instances. En outre, les frais de procédure engagés pour faire respecter la validité des brevets peuvent être très importants.

## 4.2.6 Risques liés à la contrefaçon des brevets

Les concurrents du Groupe pourraient contrefaire ses brevets ou les contourner par des innovations dans la conception. Pour empêcher la contrefaçon, le Groupe peut engager des poursuites en contrefaçon qui sont onéreuses et consommatrices de temps. Il est difficile de contrôler l'usage non autorisé des droits de propriété intellectuelle du Groupe et celui-ci pourrait ne pas être en mesure d'empêcher l'appropriation illicite de ses droits de propriété intellectuelle.

En outre, compte tenu du développement de l'industrie pharmaceutique, de plus en plus de brevets, dont certains trouvent une application dans l'ensemble des domaines thérapeutiques, sont délivrés et le risque s'accroît de voir les activités du Groupe et l'utilisation par le Groupe de certaines technologies entraîner la violation de brevets appartenant à des tiers. Ce risque est inhérent à l'activité de tout laboratoire pharmaceutique et, lorsqu'il se réalise, se résout habituellement par des accords de licence ou de licences croisées.

Dans ce contexte, il faut noter que le produit NutropinAq® est protégé par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq® selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors, ne devrait pas

couvrir le produit NutropinAq®. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq®. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq® contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

Étant donné que les demandes de brevets ne sont généralement publiées que dix-huit mois après la date des demandes de priorité (ou même dans certains cas à la date de la délivrance des brevets), le Groupe ne peut garantir que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer certains produits ou à déposer des demandes de brevets pour des inventions qui font l'objet de demande de brevets par le Groupe et qui sont en cours d'homologation. En outre, aux États-Unis, les brevets peuvent être délivrés en fonction de la date de l'invention, ce qui peut permettre à une partie de bénéficier d'un brevet d'invention alors même qu'elle n'a pas été la première à déposer sa demande. Si le Groupe ne pouvait pas breveter sa technologie, il pourrait être dans l'obligation d'obtenir de tiers des licences pour exploiter leurs brevets, de cesser certaines activités ou de devoir disposer de technologies de rechange.

## 4.2.7 Risques liés à la contrefaçon des produits du Groupe

La vente de produits contrefaits pourrait nuire à la réputation du Groupe et affecter la confiance des clients dans les produits du Groupe.

En tant que fabricant de médicaments, le Groupe s'expose à ce que des tiers tentent de contrefaire ses produits et de vendre les produits contrefaits comme étant des produits du Groupe. Les produits contrefaits ne sont pas homologués par les autorités réglementaires compétentes et pourraient s'avérer

dangereux. Dans la mesure où des produits contrefaits seraient vendus comme étant ceux du Groupe, la réputation de celui-ci pourrait être affectée et la confiance des patients, s'agissant des produits du Groupe, pourrait être mise en cause. En outre, des produits du Groupe pourraient être retirés du marché en cas de ventes de produits contrefaits. Si la confiance des patients ou des prescripteurs des produits du Groupe était mise à mal ou si le Groupe était conduit à retirer des produits du marché, le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe pourraient baisser.

## 4.2.8 Risques en matière de responsabilité-produit

Les activités du Groupe l'exposent à des risques de responsabilité-produit et sa couverture d'assurance pourrait ne pas être suffisante pour le protéger, le cas échéant, contre de tels risques. La responsabilité-produit est un risque commercial important pour le Groupe et pourrait prendre de l'ampleur si les activités du Groupe se multiplient sur de nouveaux marchés et continuent à croître aux États-Unis (où les coûts liés à la mise en jeu de la responsabilité-produit peuvent être particulièrement onéreux). Des montants considérables de dommages-intérêts ont été octroyés dans certains pays à l'encontre de sociétés pharmaceutiques en raison de préjudices corporels prétendument causés par l'utilisation de certains produits. Certaines sociétés pharmaceutiques ont dû récemment retirer des produits du marché à la suite de réclamations considérables fondées sur la responsabilité-produit. Bien que le Groupe ne soit pas actuellement impliqué dans des procédures importantes liées à la responsabilité-produit comprenant des demandes de dommages-intérêts à la suite de l'usage de ses produits, il est possible que de telles procédures soient engagées à l'avenir. Bien que le Groupe dispose de polices d'assurance pour couvrir le risque relatif à des réclamations éventuelles fondées sur la responsabilité-produit, si un plaignant obtenait gain de cause pour une réclamation effectuée à l'encontre du Groupe sur un tel fondement, cela pourrait avoir une incidence négative sur les activités du Groupe, sa situation financière ou ses résultats.

La couverture d'assurance dans l'industrie pharmaceutique devient de plus en plus onéreuse et il est impossible de prédire le coût que l'assurance responsabilité produit pourrait représenter dans le futur, ni d'affirmer qu'il sera toujours possible de souscrire une telle police d'assurance. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de souscrire ou de conserver des polices d'assurance selon des modalités acceptables et les assurances dont bénéficie le Groupe pourraient ne pas fournir une protection adéquate contre de tels risques éventuels. Si le Groupe ne pouvait souscrire une police d'assurance à un prix raisonnable ou ne pouvait prendre des dispositions adéquates

pour se protéger contre des réclamations éventuelles fondées sur la responsabilité-produit, il pourrait s'exposer à des risques importants et pourrait ne pas pouvoir commercialiser ses produits en temps opportun ou à un niveau de prix compétitif.

Le Groupe peut avoir à faire face à des réclamations portant sur la sécurité de ses produits, et en particulier ceux dans le domaine neurologique (commercialisés notamment sous la marque Dysport® et Apokyn®) qui peut causer ou sembler causer des effets secondaires sérieux ou des interactions dangereuses avec d'autres médicaments, s'ils sont utilisés à mauvais escient ou s'ils sont prescrits hors des indications autorisées. En vertu de ses obligations de pharmaco-vigilance, le Groupe doit rapporter aux autorités réglementaires tous événements au cours desquels nos produits seraient associés à des effets secondaires indésirables, y compris le décès de patients ou des dommages physiques subis par des patients. L'occurrence de tels événements peut notamment avoir pour conséquence des contraintes supplémentaires imposées par les autorités réglementaires telles que des demandes additionnelles lors de l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans certains pays qui pourraient causer des retards de lancement du produit sur ces nouveaux marchés, la nécessité de conduire des études cliniques coûteuses après la mise sur le marché du produit, la modification de l'autorisation de mise sur le marché, la limitation des indications ou de la population des patients, voire le retrait du produit du marché. De tels événements affecteraient les ventes du produit concerné et auraient un effet négatif sur la situation financière du Groupe. Par ailleurs, la publicité négative associée à de tels événements pourrait induire les consommateurs à chercher des solutions alternatives aux produits du Groupe, causant ainsi une baisse des ventes quand bien même il serait démontré que le produit du Groupe concerné n'avait finalement pas causé l'effet secondaire rapporté aux autorités réglementaires.



## 4.2.9 Risques environnementaux

Les responsabilités liées à l'environnement et les frais de mise en conformité pourraient avoir une incidence négative sur les résultats du Groupe.

Les lois relatives à l'environnement dans différents pays imposent des obligations réelles et potentielles au Groupe s'agissant de la réparation des atteintes à l'environnement ou de la remise en état de sites contaminés. Ces obligations peuvent être liées aux sites dont le Groupe est ou était propriétaire, à des sites où il exerce ou exerçait ses activités ou bien encore à des sites où des déchets provenant de ses activités ont été déposés. Ces obligations liées à l'environnement pourraient considérablement réduire les résultats d'exploitation du Groupe. Le Groupe pourrait être impliqué dans des procédures judiciaires ou des procédures administratives liées à des litiges concernant l'environnement. Une issue défavorable au Groupe au titre de l'une de ces procédures pourrait avoir une incidence négative importante sur ses résultats. Des lois relatives à l'environnement, à la sécurité et à la santé plus strictes et des mesures d'exécution plus rigoureuses que celles actuellement en vigueur pourraient générer des responsabilités et des coûts considérables pour le Groupe et pourraient assujettir la manutention, la fabrication, l'usage, la réutilisation ou le

traitement de substances ou polluants par le Groupe à des mesures d'inspection plus rigoureuses que celles actuellement observées. En conséquence, le respect de ces lois pourrait entraîner des dépenses en capital considérables ainsi que d'autres coûts et responsabilités, ce qui affecterait les activités et les résultats du Groupe. Si des unités de production du Groupe étaient fermées pour des raisons liées à l'application des lois relatives à l'environnement, le Groupe pourrait subir des interruptions temporaires dans la production de certains de ses produits et un certain temps pourrait s'écouler avant que le Groupe puisse obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour rouvrir et reprendre l'exploitation de ses lignes de production de réserve. Si cette situation persistait de façon durable, les interruptions de cette nature pourraient avoir une incidence négative sur le chiffre d'affaires du Groupe.

La mise en œuvre d'investissements importants en vue d'assurer la sécurité et la santé des personnels des différents sites du Groupe manipulant des produits dangereux pourrait amener le Groupe à des dépenses importantes ou à des recherches d'externalisation de certaines activités sur des partenaires spécialisés.

## 4.2.10 Risques liés aux produits vendus pour des usages non autorisés et aux médicaments génériques

Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence (i) des produits génériques, (ii) de produits qui, bien que n'étant pas strictement identiques aux produits du Groupe ou n'ayant pas démontré leur bioéquivalence, sont susceptibles d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des indications similaires à celles des produits du Groupe en vertu de la procédure réglementaire dite par référence bibliographique (usage médical bien établi) et ce avant l'expiration des brevets couvrant les produits qu'il exploite, notamment Tanakan® et (iii) des produits vendus pour des usages non autorisés à l'expiration de la période de protection dont bénéficient les produits du Groupe et ceux de ses concurrents en vertu du droit des brevets. Une telle éventualité pourrait entraîner pour le Groupe une perte de part de marché qui pourrait affecter le maintien de son niveau actuel de croissance de chiffre d'affaires ou de rentabilité. Pour

éviter une telle éventualité ou en diminuer les conséquences, le Groupe pourrait initier des actions judiciaires à l'encontre des contrefacteurs à l'effet de protéger ses droits.

Parce que les producteurs de produits génériques n'ont pas à encourir les coûts liés aux diverses étapes du processus de développement des médicaments pour prouver que leurs produits ne sont pas dangereux et propres à l'usage auquel ils sont destinés, ils peuvent se permettre de vendre leurs produits à des prix inférieurs aux prix auxquels sont vendus les produits du Groupe qui, lui, a engagé ces coûts. Les produits du Groupe pourraient perdre des parts de marché face à la concurrence de ces traitements alternatifs et, par conséquent, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir son niveau actuel de croissance de chiffre d'affaires ou de rentabilité.

## 4.3 RISQUES JURIDIQUES

### 4.3.1 Le principal actionnaire de la Société détient un pourcentage significatif du capital et des droits de vote de la Société

La société Mayroy, principal actionnaire de la Société, détenait au 31 décembre 2008, 73,42 % du capital et 85,05 % des droits de vote de la Société, ce qui lui permet de contrôler le vote des résolutions en assemblée générale et pourrait avoir un effet significativement défavorable sur le cours des actions de la Société. Cette concentration du capital et des

droits de vote détenus par un seul actionnaire et la possibilité pour cet actionnaire, de céder librement tout ou partie de sa participation dans le capital de la Société, sont susceptibles d'avoir un effet significativement défavorable sur le cours des actions de la Société.

### 4.3.2 Le cours des actions de la Société peut être volatile

Le cours des actions de la Société pourrait être très volatile et pourrait être affecté par de nombreux événements affectant la Société, ses concurrents ou les marchés financiers en général et le secteur pharmaceutique en particulier. Le cours des actions de la Société pourrait ainsi fluctuer de manière sensible en réaction à des événements tels que :

- des variations des résultats financiers du Groupe ou de ceux de ses concurrents d'une période sur l'autre ;
- l'annonce par la Société ou par l'un de ses partenaires du succès ou de l'échec d'un programme de recherche et de développement en cours, seul ou en partenariat avec un tiers ;
- l'annonce par la Société du succès ou de l'échec du lancement commercial d'un nouveau produit ;

- des annonces de concurrents ou des annonces concernant l'industrie pharmaceutique ;
- des annonces relatives à des modifications de l'équipe dirigeante ou des personnels clés du Groupe.

Par ailleurs, les marchés financiers ont connu ces dernières années d'importantes fluctuations qui ont parfois été sans rapport avec les résultats des sociétés dont les actions sont admises aux négociations. Les fluctuations des marchés ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter le cours des actions de la Société.

### 4.3.3 Procédures judiciaires ou administratives

Dans le cours normal de ses activités, le Groupe est impliqué ou risque d'être impliqué dans un certain nombre de procédures administratives ou juridictionnelles. Dans le cadre de certaines de ces procédures, des réclamations pécuniaires sont faites à l'encontre du Groupe ou sont susceptibles de l'être. Ces réclamations ont été provisionnées conformément aux principes comptables IFRS (une description de ces provisions figure au chapitre 20, paragraphe 24.1 du présent document). Cet ensemble de provisions d'un montant total de 30,5 millions d'euros a été comptabilisé au 31 décembre 2008. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêté des comptes. Les principaux litiges à caractère juridique concernent notamment :

- La réclamation d'un fournisseur de prestation de services au sujet du calcul de sa rémunération. Après un premier jugement défavorable intervenu en 2007, le Groupe a déposé un recours en appel. Le litige est en instance devant la Cour d'Appel. Le montant qui avait été provisionné a été enregistré en charge en 2008.
- Le 8 décembre 2008, une filiale du Groupe Ipsen, Biomeasure (basée à Milford, MA, États-unis) a été assignée en Louisiane (États-unis) par les Administrateurs de « Tulane Educational Fund » (Université de Tulane) et par le Dr David H. Coy, lesquels allèguent une inexécution contractuelle par Biomeasure et que le Dr David H. Coy est un inventeur de certains des brevets relatifs à l'analogue du GLP-1 que le Groupe a donnés en licence à Roche Holding AG en juillet 2006. Biomeasure évalue actuellement le risque afférent à ce dossier.
- Le 31 décembre 2008, le Groupe a assigné Bayer Healthcare LLC pour inexécution de contrat, agissement de mauvaise foi, et enrichissement sans cause en relation avec la licence

exclusive accordée de longue date par le Groupe à Bayer pour la fabrication et la distribution du Kogenate® et des produits anti-hémophiliques associés. Le Groupe estime que cette licence n'expirera qu'en juin 2009. La plainte a été déposée auprès de la Cour Suprême de l'État de Californie dans le comté d'Alameda le 24 novembre 2008 et notifiée le 31 décembre 2008.

- Dans le cadre d'un contentieux arbitral entamé par un partenaire, ce dernier conteste la résiliation par le Groupe de contrats portant sur la distribution d'un produit du Groupe. Le 12 novembre 2007, l'arbitre a ordonné l'exécution forcée de ces contrats pour une durée de 10 ans.

Parmi les litiges à caractère fiscal, la Société a provisionné pour 10,5 millions d'euros les écarts que pourrait entraîner la réappréciation de l'assiette de certaines taxes propres à l'industrie pharmaceutique. En outre, le Groupe a provisionné pour 5,3 millions d'euros les conséquences potentielles d'une notification de redressement reçue en 2008 dans le cadre d'un contrôle fiscal actuellement en cours sur certaines des sociétés françaises du Groupe, notification que le Groupe entend contester. Ce contrôle se poursuivra en 2009 et pourrait entraîner la notification de redressements complémentaires.

Le Groupe estime que les provisions constituées au titre de ces risques, litiges ou situations contentieuses connues ou en cours à ce jour sont d'un montant suffisant pour que la situation financière consolidée ne soit pas affectée de façon significative en cas d'issue défavorable. Toutefois, la Société ne peut garantir que le Groupe ne sera pas exposé à des actions judiciaires, plaintes ou investigations gouvernementales qui pourraient empêcher ou retarder la commercialisation de ses produits ou affecter ses opérations, sa profitabilité, sa trésorerie et avoir une incidence négative sur les activités du Groupe, sa situation ou ses résultats.

## 4.4 RISQUES FINANCIERS

### 4.4.1 Risques de marché

La gestion des risques financiers au sein du Groupe est essentiellement effectuée dans le cadre des procédures de contrôle mises en place au niveau de la direction financière du Groupe, en collaboration entre les filiales concernées et les services spécialisés du Groupe qui en assurent la mise en place et la gestion. Le Groupe utilise essentiellement des

instruments classiques et à risques maîtrisés pour couvrir son exposition à l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt. L'impact financier des risques de marché est décrit à la note 26.2.1 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2008 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

### 4.4.2 Risques de change

L'activité consolidée du Groupe en 2008 a été réalisée à hauteur d'environ 61 % dans la zone euro. Une appréciation ou dépréciation de 10 % vis-à-vis de l'euro, du dollar et de la livre sterling (les deux principales devises opérées par le Groupe) n'affecterait le chiffre d'affaires qu'à hauteur de plus ou moins 1 %. Cet impact a été calculé d'une part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en euro et réalisant des chiffres d'affaires en devises et, d'autre part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en devises et réalisant leurs chiffres d'affaires dans cette même devise. Cette sensibilité pourrait s'accroître en 2009 du fait de l'intégration de Tercica et Vernalis aux États-Unis.

L'exposition éventuelle au risque de change est tout d'abord évaluée par les différentes filiales avant d'être transmise aux services spécialisés du Groupe. Les opérations de couverture de change réalisées pour le compte des filiales ainsi que la gestion du risque de change intra-Groupe sont centralisées et donnent lieu à l'utilisation d'instruments de couverture classiques (opérations comptantes, opérations à terme, swaps cambistes, utilisation de lignes de crédit multidevises).

S'agissant des flux de facturation, le Groupe couvre pour l'essentiel les créances clients de ses filiales (microcouverture sur les factures émises) afin de se prémunir d'une variation des taux de change des devises.

### 4.4.3 Risques de taux

En matière de couverture du risque de taux, le Groupe pratique une politique prudente et adaptée au profil de ses activités. Au 31 décembre 2008, le Groupe ne disposait pas d'endettement long terme susceptible de faire l'objet d'une

couverture de taux. L'impact financier des risques de taux est décrit à la note 26.1 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2008 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

### 4.4.4 Risques de liquidité et de contrepartie

La politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive et à sélectionner ces contreparties de manière qualitative. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers dans lesquels il investit en limitant les investissements en fonction de la qualité de ses contreparties. Au 31 décembre 2008, les excédents de trésorerie et équivalents de trésorerie du Groupe représentaient un montant net de 239,6 millions d'euros, principalement investis

en OPCVM monétaires. Le Groupe place ses excédents sur des instruments financiers monétaires court terme négociés avec des contreparties dont les notations financières sont au minimum A1 (Standard & Poors) et P1 (Moody's). Les instruments dérivés sont négociés avec des contreparties bancaires de premier plan.

Une analyse plus détaillée de la liquidité est présentée au chapitre 10 relatif à la situation nette de trésorerie du Groupe.

### 4.4.5 Risques liés à la crise économique et financière

Les activités du Groupe dans le courant de l'exercice 2008 n'ont pas été affectées de manière significative par les conséquences de la crise économique et financière actuelle. Néanmoins, le Groupe exerce ses activités dans certaines zones géographiques où les monnaies locales ou bien les taux d'inflation pourraient être affectés par cette crise, ce qui pourrait éroder la compétitivité locale des médicaments du Groupe par

rapport à des concurrents opérant dans ces monnaies, ou bien affecter négativement dans ces zones les marges du Groupe lorsqu'il facture ses médicaments dans les devises locales. En outre, dans de nombreux pays, le Groupe commercialise ses médicaments par l'intermédiaire de distributeurs ou d'agents : la solidité financière de certains de ces partenaires pourrait être affectée par cette crise, ce qui pourrait se traduire par des

difficultés pour le Groupe à recouvrer dans leur totalité ses créances clients. Également, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de souscrire les montants d'assurance qui lui est nécessaire pour se protéger contre les risques d'impayés de ses clients dans ces zones géographiques. De surcroît, dans certaines zones géographiques, les patients autofinancent l'achat de leurs médicaments en l'absence de systèmes organisés de couverture sociale, et pourraient voir leurs

ressources financières réduites du fait de la crise financière. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact de la crise financière pourrait pousser les organismes payeurs à accroître la pression qu'ils exercent sur les prix des médicaments. L'ensemble de ces risques pourrait affecter à l'avenir la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers.

## 4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES

Le Groupe dispose d'une couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé qui inclut une assurance responsabilité-produit. Cette couverture qui est accordée par des assureurs tiers couvre les risques au plan mondial.

L'assurance relative à la responsabilité-produit couvre tous les produits fabriqués, commercialisés et vendus par le Groupe, ainsi que tous les essais cliniques réalisés par celui-ci. Le niveau de couverture pour les essais cliniques est supérieur aux niveaux requis par les réglementations locales applicables. Par ailleurs, une garantie spécifique couvre les frais de rappel des produits.

Le Groupe maintient aussi une couverture d'assurance relative à l'activité du Groupe en général, comprenant l'interruption des activités, ainsi qu'une couverture d'assurance relative à la responsabilité environnementale.

Toutes les polices comportent certaines limitations qui sont généralement d'usage pour des polices de ce type, telles des franchises et des exclusions relatives à des condamnations pour dommages et intérêts punitifs.

Dans le cadre de plaintes relatives à la responsabilité-produit, le plaignant pourrait chercher à obtenir des condamnations pour dommages et intérêts punitifs, et, si de telles condamnations étaient prononcées, la couverture assurance du Groupe pourrait ne pas couvrir les montants correspondants. Le Groupe pourrait, dans un tel cas, ne pas disposer de ressources suffisantes pour faire face, au plan financier, à de telles condamnations.

La couverture d'assurance dans l'industrie pharmaceutique devient de plus en plus onéreuse et il est impossible de prédire le coût que l'assurance responsabilité-produit pourrait représenter dans le futur, ni d'affirmer qu'il sera toujours possible de souscrire une telle assurance.

Pour déterminer le niveau des garanties, le Groupe a tenté d'apprécier le Sinistre Maximum Possible en termes de dommages aux biens et de pertes d'exploitation consécutives à une interruption d'activité. Sur ces bases, le Groupe a porté, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2008, sa couverture maximale des dommages aux biens et pertes d'exploitation à 450 millions d'euros par sinistre.

Le Groupe estime que les limitations à sa couverture assurance sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques auxquels il est confronté.

Sur la base des comptes consolidés 2008 établis selon le référentiel IFRS, le coût de l'ensemble des primes d'assurance payées par le Groupe a représenté 0,95 % du montant des produits des activités ordinaires et 1,02 % du chiffre d'affaires.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, le Groupe finance une partie de son programme de responsabilité civile par l'intermédiaire d'une société captive de réassurance afin de faire face à la forte volatilité observée sur le marché de l'assurance dédié à ce risque. La société captive du Groupe, domiciliée au Luxembourg, conserve les sinistres de responsabilité civile à hauteur de 10 millions d'euros par sinistre et par année.



# 5

## INFORMATIONS RELATIVES À LA SOCIÉTÉ ET AU GROUPE

5.1	HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE	28
5.1.1	Dénomination sociale	28
5.1.2	Lieu et numéro d'immatriculation	28
5.1.3	Date de constitution et durée	28
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation applicable	28
5.1.5	Événements importants dans le développement des activités du Groupe	28
5.1.6	La Fondation Ipsen	30
5.2	INVESTISSEMENTS	32



## 5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE

### 5.1.1 Dénomination sociale

---

Dénomination sociale : Ipsen.

### 5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation

---

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le numéro 419 838 529.

### 5.1.3 Date de constitution et durée

---

Le code N.A.F. de la Société est 7010Z – Administration d'entreprises.

La Société a été constituée le 28 juillet 1998 pour une durée fixée, sauf dissolution anticipée ou prorogation, à quatre-vingt-dix-neuf ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit jusqu'au 18 août 2097.

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

---

Siège social : 65 quai Georges Gorse – 92650 Boulogne-Billancourt cedex

Téléphone : +33 (0)1 58 33 51 29

La Société est une société anonyme de droit français à Conseil d'administration régie notamment par les dispositions du Livre II du Code de commerce.

### 5.1.5 Événements importants dans le développement des activités du Groupe

---

L'histoire du Groupe a débuté en 1929, lorsque pour le lancement de Romarène®, produit d'origine naturelle à base de romarin destiné au traitement des troubles digestifs, le Docteur Henri Beaufour a créé les Laboratoires Beaufour à Dreux. En 1954, le Groupe a lancé le Citrate de Bétaïne®, un produit utilisé dans le traitement symptomatique des dyspepsies. À la suite de l'ouverture en 1969 de l'Institut Henri Beaufour, centre de recherche du Groupe en France, les années 1970 ont constitué une période d'expansion des activités du Groupe en matière de produits d'origine naturelle, ces années étant celles du lancement de Ginkor®, de Tanakan® et de Smecta®, qui demeurent tous des produits importants pour le Groupe et font appel au savoir-faire spécifique de celui-ci.

Au cours des années 1970, le Groupe a décidé de centrer ses activités sur l'ingénierie de produits peptidiques, ce qui constituait une avancée stratégique visionnaire. Dans le cadre de cet objectif, des relations étroites ont été nouées avec des universités aux États-Unis et le Groupe a créé Biomeasure, dont l'enseigne est *Albert Beaufour Research Institute*, son centre de recherche sur les produits peptidiques, implanté à proximité des universités de Boston. Par l'intermédiaire de Biomeasure, des relations avec plusieurs universités aux États-Unis ont ainsi été instaurées et développées.

Au cours des années 1980, des liens ont été noués avec la société Debiopharm. Ces collaborations ont abouti à la commercialisation de Décapeptyl®, lancé en 1986 et qui a été la base de l'expansion internationale du Groupe.

Au milieu des années 1980, a été créée la Fondation Ipsen pour la Recherche Thérapeutique, destinée à favoriser les échanges entre scientifiques de haut niveau dans le domaine des sciences de la vie. Les travaux de cette fondation ont été publiés dans la communauté scientifique. Le Groupe estime que cette fondation a permis et permet de renforcer ses relations avec les principaux animateurs du corps médical universitaire.

À la fin des années 1980 et au début des années 1990, l'expansion internationale du Groupe s'est poursuivie par l'implantation de filiales ou de bureaux hors de France et l'acquisition de sociétés étrangères. Hors d'Europe, la Société a créé une tête de pont commerciale en Asie du Sud-Est en ouvrant un bureau régional à Kuala Lumpur (Malaisie) en 1987.

Afin de renforcer sa présence au Royaume-Uni, en Europe du Nord et aux États-Unis et d'établir une plate-forme commerciale pour ses produits biologiques, le Groupe a acquis en 1994 la société britannique Speywood (alors dénommée Porton International), responsable de la mise au point de Dysport®. Au cours de cette période, le Groupe a également lancé en France Somatuline®, son second peptide à libération prolongée en mars 1995 et Forlax®, en février 1996.

En 1992, le Groupe a initié son développement en Chine, tout d'abord en y ouvrant des bureaux, puis, en 1997, en constituant une filiale dans la perspective d'une présence active dans ce pays. En 2000, le Groupe a ouvert un site industriel dans lequel

il fabrique Smecta® pour le marché chinois. Au 31 décembre 2003, le Groupe employait près de 400 personnes en Chine.

En 1998, PAI LBO Fund, Paribas (aujourd'hui BNP Paribas), CDC Participations et la famille Schwabe ont pris une participation significative dans le capital de la société Mayroy, holding de contrôle du Groupe.

En décembre 2001 et janvier 2002, le Groupe a lancé Somatuline® Autogel® au Royaume-Uni et en France. Ce lancement a ensuite été étendu à de nombreux pays, renforçant ainsi la position du Groupe vis-à-vis de son principal concurrent sur ce produit, Novartis.

En 2004, le Groupe a lancé NutropinAq® dans 12 pays européens et Décapeptyl® en Allemagne.

En 2005, le Groupe a inauguré, sur son campus près de Boston, le *BioProcess Sciences Research Center*, unité de biotechnologie qui vient compléter les activités du centre de Recherche et Développement déjà présentes sur le même site. Cette unité héberge une équipe de bio-technologistes spécialisée dans les procédés de développement propre au génie génétique, la mise au point industrielle, l'analyse et la formulation des protéines, la production et l'assurance qualité et le contrôle qualité. Par ailleurs, la même année, le Groupe a réorganisé son organigramme en transférant à la Société l'ensemble des actifs et participations opérationnelles du Groupe jusqu'alors détenus par son actionnaire majoritaire, la société Mayroy et cédé à Faes Farma les actifs de sa filiale espagnole relatifs à la promotion et à la vente des produits de médecine générale à l'exception de Tanakene® qui est resté dans le périmètre du Groupe.

En décembre 2005, les actions de la Société ont été admises aux négociations sur le marché Eurolist by Euronext™.

En juin 2006, le Groupe a reçu sa première autorisation de mise sur le marché de sa toxine botulique dans les indications de médecine esthétique en Europe de l'Ouest (Allemagne).

En juillet 2006, les autorités de santé publique au Canada ont accordé à Somatuline® Autogel® l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'acromégalie. Il s'agit de la première autorisation de mise sur le marché obtenue par Somatuline® sur le continent nord-américain.

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® avait fait l'objet d'un dépôt de demande de mise sur le marché validé par la FDA le 29 décembre 2006, avec une date de fin du premier examen du dossier (« *Prescription Drug user Fee Act* ») prévue le 30 août 2007. L'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007.

Le 21 février 2008, Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

En outre, depuis 2002, le Groupe a conclu de nombreux partenariats visant à enrichir son portefeuille de Recherche et Développement et à élargir sa gamme de produits (une description détaillée de ces partenariats figure au chapitre 22 du présent document de référence). Le Groupe a notamment conclu des accords avec :

- Genentech, en septembre 2002, pour la commercialisation par le Groupe dans le monde (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon) d'une hormone de croissance sous la marque NutropinAq® ;
- Novartis, en mars 2003, pour la commercialisation par le Groupe en France de deux produits (Nisis® et Nisco®) dans le domaine cardio-vasculaire ;
- Spirogen (société de biotechnologie anglaise), en mai 2003, pour le développement d'une nouvelle entité chimique dans le domaine de l'oncologie et pour l'accès à des technologies et molécules appartenant à Spirogen ;
- Teijin (conglomérat japonais), en juillet 2003, pour le développement et la commercialisation au Japon de molécules appartenant au Groupe (endocrinologie) et le développement et la commercialisation en Europe d'un produit pour le traitement de l'hyperuricémie appartenant à Teijin (Febuxostat) ;
- Sterix, société anglaise acquise par le Groupe en février 2004, par l'intermédiaire de laquelle le Groupe a élargi son portefeuille de Recherche et Développement dans le domaine de l'oncologie ;
- Auxilium, en mars 2004, pour la commercialisation par le Groupe dans le monde (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon) d'un gel de testostérone sous la marque Testim® ;
- Genentech, en novembre 2004, pour la recherche et le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plateformes technologiques de Genentech, du Groupe ou de tiers ;
- Pfizer, en novembre 2005, pour la promotion d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Artotec®) en France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2006 pour une durée initiale de 2 ans ;
- Medcis, en mars 2006, pour le développement, la distribution et la commercialisation de la toxine botulique de la Société pour son usage par les médecins dans des indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon ;
- Roche, en juillet 2006, pour le développement et la commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077 (un analogue du GLP-1) à la suite de l'exercice d'une option que Roche détenait depuis octobre 2003. Ces droits sont accordés à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais de la Société) et en France où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing ;
- GTX Inc, en septembre 2006, pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® dans toutes ses indications, hormis le cancer du sein, dans l'Union européenne, la Suisse, la Norvège, l'Islande, le Liechtenstein et la Communauté des États Indépendants (CEI) ;

En 2007, le Groupe a accéléré son développement à travers de multiples partenariats dans de nombreux domaines :

- En janvier 2007, avec MSD, pour l'exploitation en France, dans le cadre d'un accord de co-marketing, d'Adrovanse®, une association fixe d'alendronate monosodique et de cholécalférol (vitamine D3) à prise hebdomadaire, indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D ;
- En février 2007, avec Galderma, pour le développement, la promotion et la distribution du produit du Groupe à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.
- En août 2007, le Groupe a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.
- En septembre 2007, bioMérieux et le Groupe ont conclu un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une molécule (BN 83495) pour le traitement du cancer du sein.
- En septembre 2007, le Groupe et Celera ont conclu un accord de collaboration pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharma-co-génomiques chez les patients présentant un retard de croissance.
- En septembre 2007, Radius a annoncé avoir accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du BIM 44058. Dans le cas où Novartis exercerait son option, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule et en financerait l'intégralité des coûts.
- En octobre 2007, le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs

aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl®, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays.

- En décembre 2007, le Groupe a étendu son alliance avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-Bas. D'autre part, les équipes de recherche du Groupe et de l'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (ERINE), créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC, collaboreront afin d'identifier et de développer des concepts thérapeutiques et des produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

**2008.** Ipsen et le Salk Institute signent un protocole d'entente portant création du Programme des sciences de la vie d'Ipsen au Salk Institute, avec pour mission d'accroître les connaissances dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives. Adenuric® (febuxostat) obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne. Ce nouveau médicament représente la première avancée majeure du traitement de la goutte depuis plus de 40 ans. Enfin, Ipsen franchit une nouvelle étape dans son expansion aux États-Unis au travers de trois acquisitions majeures :

- Tercica Inc. en endocrinologie ;
- Vernalis plc. et les droits américains d'Apokyn® en neurologie ;
- tous les actifs relatifs à OBI-1 d'Octagen en hématologie.

Ces opérations s'inscrivent dans la stratégie d'établissement d'une présence directe en Amérique du Nord, accroissant ainsi de façon significative l'empreinte internationale du Groupe, son portefeuille mondial de médicaments de spécialité et ses perspectives de croissance.

## 5.1.6 La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion de connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. À chacune de ses actions, la Fondation Ipsen associe des partenaires du monde universitaire et scientifique internationaux pour exposer, en toute indépendance, les grandes problématiques sur lesquelles elle a choisi de se pencher et faire le point sur l'état des connaissances actuelles.

### ■ 5.1.6.1 Colloques Médecine et Recherche

La Fondation Ipsen réunit d'éminents experts dans le cadre des Colloques Médecine et Recherche. Ces réunions internationales annuelles sont consacrées aux thèmes

émergents de la médecine et de la biologie dans plusieurs domaines :

- **la maladie d'Alzheimer** – Depuis 1987, ce thème a fait l'objet de 23 colloques. Le dernier a eu lieu à Paris le 28 avril 2008 sur le thème du trafic intracellulaire et des désordres neurodégénératifs ;
- **les neurosciences** – Débutée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents de ce domaine, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le 16<sup>e</sup> colloque de cette série s'est tenu à Paris (France) le 18 février 2008 avec pour titre : « Neurobiologie de l'«Umwelt» comment les êtres vivants perçoivent le monde » ;
- **l'endocrinologie** – Cette série amorcée en 2002 a pour objet l'étude des interactions endocriniennes et leurs implications dans le fonctionnement de l'organisme. Le 8<sup>e</sup> colloque de cette série a eu lieu le 1<sup>er</sup> décembre 2008, sur le thème « Les IGF : réparation locale et facteurs de survie » ;

- **l'arbre vasculaire** – Cette série, lancée en 2004, a pour but d'explorer les différentes étapes qui conduisent au développement du système vasculaire, à sa croissance harmonieuse avec les autres organes, à sa physiologie, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération. Le dernier colloque de cette série consacré aux relations entre le métabolisme de l'oxygène et les vaisseaux s'est tenu le 27 octobre 2008 ;
- **le cancer** – En 2008, le 4<sup>e</sup> colloque de la série était dédié aux relations entre métabolisme et cancer. Il a rassemblé les meilleurs spécialistes mondiaux dont plusieurs prix Nobel, au Costa Rica du 8 au 12 mars 2008.

#### ■ 5.1.6.2 D'autres réunions internationales

La Fondation Ipsen a noué des partenariats avec des institutions ou des organisations internationales, permettant de rassembler des experts de diverses disciplines, dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Fondation Nationale de Gérontologie (FNG) et l'Université Harvard.

Trois nouvelles collaborations ont été initiées en 2007, avec :

- **le Salk Institute (La Jolla) et la revue Nature** – Ce partenariat prend la forme d'une série de réunions annuelles consacrées à la complexité biologique. En janvier 2008, elle portait sur les relations entre les gènes, les réseaux de neurones et les comportements.
- **Cell Press et le Massachusetts General Hospital** – série : « *Exciting Biologies* ». La seconde réunion de cette série a eu lieu à Chantilly (France) du 16 au 18 septembre 2008 et portait sur la biologie de la cognition.
- **La revue Nature** – Quatre réunions sous le label « *Emergence and Convergence* » ont eu lieu en 2008 aux États-Unis à Houston (31 mars), Chicago (29 septembre) et Durham (8 décembre) et en France à Paris (6 juin).

#### ■ 5.1.6.3 Publications internationales

La Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse à la suite des colloques diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections éditées en langue anglaise :

- *Researchand Perspectives in Alzheimer's disease* ;

- *Researchand Perspectives in Neurosciences* ;
- *Researchand Perspectives in Longevity* ;
- *Researchand Perspectives in Endocrinology* ;
- *Collection« OMS/Fondation Ipsen »* ;
- *Collection« Esprit et Cerveau »*.

En outre, la Fondation Ipsen édite depuis 1986 (202 numéros parus) un périodique consacré à la maladie d'Alzheimer, « *Alzheimer Actualités* ». Elle publie également les comptes rendus des colloques Médecine et Recherche consacrés au décryptage de l'arbre vasculaire et au cancer.

#### ■ 5.1.6.4 Des prix pour encourager la recherche

La Fondation Ipsen récompense les pionniers de la recherche dans 4 domaines :

- **Les neurosciences** – Le 19<sup>e</sup> prix Plasticité Neuronale a été attribué en 2008 par un jury international présidé par le Pr. Wolf Singer (*Max Planck Institute*, Francfort) au Pr. Jean-Pierre Changeux (*Institut Pasteur*, Paris), Pr. Peter Kalivas (*University of South Carolina*, Charleston), Pr. Eric Nestler (*University of Texas*, Dallas) pour leurs travaux sur les bases moléculaires de l'addiction.
- **La longévité** – En 2008 le prix a été décerné au Pr. Gerald McLearn (*Pennsylvania State University*, University Park) pour ses travaux sur le rôle des facteurs génétiques dans le vieillissement cognitif de la longévité.
- **La neuropsychologie** – Le prix Jean-Louis Signoret a été attribué en 2008 à Elizabeth Warrington (*National Hospital for Neurology & Neurosurgery*, Londres) pour ses travaux sur la mémoire sémantique.
- **L'endocrinologie** – Le jury international présidé par Iain Robinson (*Institut National pour la Recherche médicale*, Londres) a sélectionné en 2008 le Pr. Ronald Evans (*Salk Institute*, La Jolla) pour ses travaux pionniers sur les mécanismes d'expression des gènes impliqués dans les régulations endocrines.

## 5.2 INVESTISSEMENTS

Au cours de l'exercice 2008, les acquisitions d'immobilisations du Groupe nettes de cessions ont représenté 67,9 millions d'euros, à comparer à 84,0 millions d'euros pour la même période en 2007.

Pour l'exercice 2008, les acquisitions d'immobilisations sont composées :

- pour un montant de 33,8 millions d'euros d'acquisitions d'immobilisations incorporelles, comprenant notamment certains paiements échelonnés relatifs à l'acquisition de brevets ou de licences, ainsi que des investissements de renouvellement de certains systèmes d'information. Elles comprennent également, dans le contexte des acquisitions aux États-Unis, l'achat des licences Apokyn®, et l'achat à Octagen Corp. de tous les droits dont cette société disposait sur OBI-1.
- pour un montant de 61,4 millions d'euros d'acquisitions d'immobilisations corporelles nécessaires au maintien en l'état de l'outil industriel du Groupe, ainsi que d'investissements de capacité tels que notamment 20,0 millions d'euros pour la nouvelle unité de fabrication secondaire de Dysport® sur le site de Wrexham et 8,2 millions d'euros pour le site de Dublin.

En outre le Groupe a investi 5,5 millions d'euros dans le cadre du regroupement de ses sites parisiens dans son nouveau siège social à Boulogne.

Le produit des cessions d'actifs corporels et incorporels s'est élevé à 27,3 millions d'euros, comprenant principalement un produit lié à la cession de Ginkor® Fort et, dans une moindre mesure, le produit de la cession d'un terrain non affecté à l'activité.

Le Groupe a également consacré, dans le cadre de ses opérations d'acquisitions Nord américaines 213,3 millions d'euros correspondant à l'acquisition des titres de la société Tercica Inc. sous déduction de la trésorerie acquise, qui s'élevait à 68,3 millions d'euros ; et 1,8 million d'euros pour la prise de participation dans la société Vernalis Plc partiellement compensée par la cession de la participation que le Groupe détenait dans la société Octagen Corp. (voir chapitre 6.3.2 du présent document de référence).

Les dépenses futures du Groupe, résultant d'engagements existants au 31 décembre 2008 relatifs aux investissements s'élèvent à 6,1 millions d'euros (voir note 20.1.29.4.1).

# 6

## APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE

6.1	PRINCIPALES ACTIVITÉS	34
6.1.1	Nature des opérations effectuées par la Société et principales activités	34
6.1.2	Nouveaux produits ou services importants lancés sur le marché en 2008	45
6.2	PRINCIPAUX MARCHÉS SUR LESQUELS INTERVIENT LE GROUPE	46
6.2.1	Données générales	46
6.2.2	Répartition géographique du chiffre d'affaires des principaux médicaments du Groupe	47
6.3	ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCÉ LES INFORMATIONS MENTIONNÉES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2	48
6.3.1	Mesures administratives	48
6.3.2	Partenariats	48
6.4	DEGRÉ DE DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ À L'ÉGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCÉDÉS DE FABRICATION	51
6.5	ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDÉE TOUTE DÉCLARATION DE LA SOCIÉTÉ CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE	51
6.6	RÉGLEMENTATION	51
6.6.1	Autorisation réglementaire	51
6.6.2	Bonnes pratiques de fabrication	52
6.6.3	Fixation et contrôle des prix	52



## 6.1 PRINCIPALES ACTIVITÉS

### 6.1.1 Nature des opérations effectuées par la Société et principales activités

#### ■ 6.1.1.1 Présentation générale du Groupe

Ipsen est un groupe pharmaceutique international créé en 1929 qui commercialise actuellement plus de 20 médicaments. Ses produits comprennent des médicaments commercialisés dans le monde auprès de médecins spécialistes dans des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie) qui représentent ses axes prioritaires de développement, ainsi que des médicaments commercialisés dans d'autres domaines thérapeutiques dans lesquels le Groupe bénéficie d'une compétence historique (en particulier, gastro-entérologie, cardio-vasculaire et troubles cognitifs), principalement destinés à la médecine générale en France.

Le Groupe dispose, tant dans ses domaines thérapeutiques ciblés qu'en médecine générale, d'un portefeuille diversifié de médicaments de premier plan qui ont fait la preuve de leur bon profil de tolérance.

En 2008, le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires consolidé de 971,0 millions d'euros (dont 42,4 % hors des Principaux Pays d'Europe de l'Ouest, à savoir l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni), un résultat opérationnel consolidé de 180,0 millions d'euros et un résultat consolidé, part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. de 147,6 millions d'euros, déterminés selon les normes comptables IFRS. Au 31 décembre 2008, le Groupe comptait 4,277 collaborateurs dans plus de 30 pays.

La stratégie de développement du Groupe repose sur une complémentarité entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés, moteurs de sa croissance, et les produits de médecine générale qui contribuent notamment au financement de ses activités de Recherche et Développement. Cette stratégie est également complétée par une politique active de partenariats internationaux commerciaux ou de Recherche et Développement.

En 2008, le Groupe a consacré 18,8 % de son chiffre d'affaires consolidé à ses activités de Recherche et Développement consacrées, en grande partie, à la découverte et au développement de médicaments innovants principalement dans ses domaines thérapeutiques ciblés afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits.

Le Groupe considère qu'il fait partie des quelques groupes pharmaceutiques capables d'intégrer la totalité du spectre des technologies nécessaires à l'élaboration de produits complexes et innovants. Celles-ci comprennent l'ingénierie des peptides, l'ingénierie des protéines, la chimie médicinale et l'innovation générique.

#### 6.1.1.1.1 Les produits du Groupe

##### Les produits de médecine de spécialités

En 2008, les ventes de produits de médecine de spécialités ont représenté 57,0 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe. Les principaux médicaments du Groupe dans ces domaines ciblés sont les suivants :

##### **Oncologie (25,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Décapeptyl*<sup>®</sup>, formulation injectable d'un peptide indiqué essentiellement dans le traitement hormonal du cancer avancé de la prostate.

##### **Endocrinologie (16,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Somatuline*<sup>®</sup> et *Somatuline*<sup>®</sup> *Autogel*<sup>®</sup>, formulations injectables à libération prolongée d'un peptide analogue à la somatostatine, utilisées notamment dans le traitement de l'acromégalie.
- *NutropinAq*<sup>®</sup>, formulation liquide à usage quotidien d'hormone de croissance humaine recombinante utilisée chez l'enfant dans le traitement des retards de croissance et chez l'adulte dans le traitement de la déficience en hormone de croissance.

##### **Neurologie (14,9 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Dysport*<sup>®</sup>, complexe de neurotoxine botulique de type A, utilisé notamment dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) ainsi que de la spasticité d'autres muscles.
- *Apokyn*<sup>®</sup>, Traitement des phases « off » (ré-émergence de manière très aiguë des symptômes de la maladie de Parkinson) associées à un stade avancé de la maladie notamment lorsque les effets thérapeutiques du traitement de référence (L-Dopa) diminuent.

##### **Les produits de médecine générale**

En 2008, les médicaments de médecine générale ont représenté 39,5% du chiffre d'affaires consolidé (dont 54,7 % réalisés en France) du Groupe. Ces principaux médicaments sont les suivants :

##### **Gastro-entérologie (18,8 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Smecta*<sup>®</sup>, médicament à base d'argile naturelle destiné au traitement des diarrhées aiguës ou chroniques.
- *Forlax*<sup>®</sup>, médicament à base d'un polymère linéaire de polyéthylène glycol utilisé dans le traitement de la constipation.

##### **Troubles cognitifs (11,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Tanakan*<sup>®</sup>, formulation orale d'EGb 761<sup>®</sup>, un extrait végétal standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba*, utilisé principalement pour le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement.

##### **Troubles cardio-vasculaires (7,9 % du chiffre d'affaires consolidé 2008)**

- *Nisis*<sup>®</sup> et *Nisisco*<sup>®</sup>, formulations orales contenant notamment du valsartan, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.
- *GinkorFort*<sup>®</sup>, formulation orale qui contient trois principes actifs dont un extrait standardisé de *Ginkgo biloba*, utilisé dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et les crises hémorroïdaires aiguës. Les autorisations de mise sur le marché et de développement de *Ginkor Fort*<sup>®</sup> ont été cédées, le 1<sup>er</sup> janvier 2008, par le Groupe à GTF le 1<sup>er</sup> janvier 2008.

#### 6.1.1.1.2 Un engagement fort en Recherche et Développement

L'essentiel des activités de Recherche et Développement du Groupe concerne ses domaines thérapeutiques ciblés et est, en particulier, fondé sur :

- la découverte et le développement de nouveaux produits, notamment dans les domaines de l'oncologie et de l'endocrinologie dans lesquels le Groupe disposait, au 31 décembre 2008, de huit produits en phase d'essais cliniques ;
- des programmes de gestion de cycle de vie des produits déjà commercialisés qui comprennent aussi bien le développement de nouvelles formulations, seuls ou en association avec d'autres molécules, que l'extension de leurs indications ou leur enregistrement dans de nouvelles zones géographiques.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe reposent sur les quatre plates-formes technologiques suivantes :

- *l'ingénierie des peptides*, centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle ;
- *l'ingénierie des protéines*, dont l'objet est d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de séquences d'acides aminés ;
- *l'chimie médicinale*, orientée vers la découverte d'inhibiteurs d'enzymes pour le traitement du cancer et des affections neurodégénératives ainsi que de ligands non peptidiques (molécules qui se lient à un ou plusieurs récepteurs de façon préférentielle) pour des récepteurs hormonaux neuropeptidiques ; et
- *l'innovation galénique*, dont l'objet est la création et le développement de formulations innovantes pour des produits nouveaux ou existants dans le but d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants.

#### 6.1.1.1.3 Les avantages concurrentiels du Groupe

Le Groupe estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- *unecomplémentarité dans le portefeuille* entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés et ceux de médecine générale ;
- *unesolidité financière affirmée* grâce à des flux de trésorerie importants et récurrents ainsi qu'à une structure bilantielle solide ;
- *uneprésence internationale* dans plus de 100 pays, dont le cœur est situé dans les cinq premiers marchés de l'Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni, ci-après les « Principaux Pays d'Europe de l'Ouest ») ;
- *unsavoir-faire avéré* dans les technologies de pointe telles la chimie médicinale, l'ingénierie des peptides, l'ingénierie des protéines et l'innovation galénique, qui peuvent dès lors être mises en œuvre conjointement à un stade précoce de développement. Le Groupe dispose en outre d'une unité de mise au point et de fabrication de produits de biotechnologie aux États-Unis (Boston) ;
- *uneproximité géographique de ses quatre plates-formes technologiques* intégrées basées aux États-Unis (Boston) et en Europe (Paris, Barcelone et Londres) avec des centres de recherche universitaires réputés, ce qui permet au Groupe de bénéficier d'une compétence majeure en matière scientifique et de recruter un personnel qualifié ;
- *unecapacité reconnue à conclure et à gérer des partenariats significatifs* avec les principaux laboratoires

pharmaceutiques mondiaux, tels Genentech, Roche, Teijin ou Novartis ;

- *une équipe de direction performante* disposant d'une grande expérience acquise au sein des principaux laboratoires mondiaux et une organisation transversale grâce à des équipes pluridisciplinaires (*Portfolio Management Teams*) chargées de préparer la stratégie du Groupe en matière de Recherche et Développement comme en matière de partenariats.

#### ■ 6.1.1.2 Stratégie du Groupe

Depuis plusieurs années, le Groupe a mis en place une stratégie de croissance rentable ciblée sur des domaines thérapeutiques spécialisés qui lui offrent des opportunités de développement. En effet, dans le traitement de certaines maladies graves pour lesquelles les attentes thérapeutiques restent largement insatisfaites, les coûts de développement clinique sont moindres, l'évaluation du rapport bénéfice sur risque est plus favorable et la mise en place d'un réseau commercial plus accessible.

Dans ce contexte, le Groupe s'appuie sur son expertise technologique et commerciale ainsi que sur sa solidité financière pour mettre en œuvre la stratégie suivante :

- *une stratégie de croissance* dans ses domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et neurologie) où le Groupe entend devenir un acteur majeur en proposant des traitements innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits ;
- *une stratégie d'optimisation* de ses produits de médecine générale (gastro-entérologie, cardio-vasculaire et troubles cognitifs) mise en œuvre en procédant, autant que de besoin, à des investissements sélectifs de gestion du cycle de vie de ses produits, de partenariats ou de Recherche et Développement ;
- *unestratégie d'expansion géographique* dans les marchés les plus prometteurs, avec un programme actif d'enregistrement de ses produits phares dans les domaines thérapeutiques ciblés, notamment aux États-Unis (Dysport® et Reloxin®) ;
- *unepolitique de partenariats* dans l'ensemble de ses domaines thérapeutiques permettant au Groupe, le cas échéant, (i) d'obtenir des ressources pour des programmes dont il ne souhaite pas financer seul le développement ou d'élargir ses compétences grâce à des partenaires disposant de capacités ou de technologies complémentaires, (ii) de rentabiliser son réseau de distribution en obtenant le droit de commercialiser des produits appartenant à des tiers dans des pays, notamment la France, où le Groupe dispose déjà d'une présence commerciale et (iii) de valoriser, par octroi de licences, des produits issus de sa recherche mais dont il estime qu'ils n'entrent pas dans le cœur de son activité ; depuis 2002, le Groupe a conclu plus de dix accords significatifs ;
- *unepolitique de veille et de réactivité* dans d'autres domaines thérapeutiques où le Groupe développe et commercialise des produits, en fonction de ses compétences (en matière de Recherche et Développement comme en matière de commercialisation) et des opportunités qui s'offrent à lui ; ainsi le Groupe développe par exemple OBI-1, molécule recombinante pour le traitement de formes d'hémophilie réfractaire au facteur VIII humain.

### ■ 6.1.1.3 Produits du Groupe : présentation détaillée

#### 6.1.1.3.1 Données générales

Vingt produits sont commercialisés par le Groupe parmi lesquels sept ont généré chacun un chiffre d'affaires supérieur

à 50 millions d'euros en 2008. Le tableau ci-dessous présente le chiffre d'affaires consolidé par domaines thérapeutiques.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	% variation
Oncologie	247 789	235 164	5,4 %
Endocrinologie	160 458	129 855	23,7 %
Neurologie	144 841	128 699	12,5 %
<b>Médecine de spécialité</b>	<b>553 087</b>	<b>493 718</b>	<b>12,0 %</b>
Gastro-entérologie	182 488	171 852	6,2 %
Troubles cognitifs	109 233	119 347	- 8,5 %
Cardio-vasculaire	77 273	95 245	- 18,9 %
Autres Médicaments	14 104	6 630	112,7 %
<b>Médecine générale</b>	<b>383 098</b>	<b>393 074</b>	<b>- 2,6 %</b>
<b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>936 185</b>	<b>886 792</b>	<b>5,6 %</b>
<b>Activités liées aux médicaments</b>	<b>34 837</b>	<b>33 683</b>	<b>3,4 %</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>971 022</b>	<b>920 475</b>	<b>5,5 %</b>

Le principal produit du Groupe, Décapeptyl®, a représenté 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé en 2008. Les quatre principaux produits du Groupe (Décapeptyl®, Dysport®, Somatuline® et Tanakan®) ont représenté ensemble 63,8 % du chiffre d'affaires consolidé en 2008.

Le tableau ci-dessous présente les principales indications thérapeutiques des douze principaux produits du Groupe (Décapeptyl®, Somatuline®, Dysport®, Apokyn®, Nutropin Aq®, Increlex®, Smecta®, Forlax®, Tanakan®, Ginkor Fort®, Nisis® et Nisisco® et Adrovanse®).

Nom du produit	Domaine thérapeutique <sup>(1)</sup>	Principales indications thérapeutiques <sup>(2)</sup>
<b>Domaines thérapeutiques ciblés</b>		
Décapeptyl®	Oncologie	Cancer métastatique avancé de la prostate ; fibromes utérins ; endométriose ; puberté précoce ; stérilité féminine (fécondation <i>in vitro</i> ).
Somatuline®	Endocrinologie	Acromégalie ; tumeurs neuroendocriniennes.
NutropinAq®	Endocrinologie	Retards de croissance de l'enfant dus à une déficience en hormone de croissance (GH), au syndrome de Turner ou à l'insuffisance rénale chronique et déficience en GH de l'adulte.
Increlex®	Endocrinologie	Traitement à long terme du retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent dû à une insuffisance primaire sévère en IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1).
Dysport®	Neurologie	Troubles moteurs et spasticité musculaire (torticolis spasmodique ; spasticité due à une infirmité motrice cérébrale pédiatrique ; blépharospasmes et spasmes hémifaciaux).
Apokyn®	Neurologie	Traitement des phases « off » (ré-émergence de manière très aiguë des symptômes de la maladie de Parkinson) associées à un stade avancé de la maladie notamment lorsque les effets thérapeutiques du traitement de référence (L-Dopa) diminuent.
<b>Médecine générale</b>		
Smecta®	Gastro-entérologie	Diarrhées aiguës et chroniques ; traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et des coliques.
Forlax®	Gastro-entérologie	Constipation.
Tanakan®	Troubles cognitifs	Altérations cognitives liées au vieillissement ; déficiences physiopathologiques ; vertiges ; déficits rétinien ; baisse aiguë ou chronique de l'audition ; acouphènes.
Ginkor Fort®	Cardio-vasculaire	Insuffisance veineuse des membres inférieurs ; crises hémorroïdaires aiguës.
Adrovanse®		Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D.
Nisis® et Nisisco®	Cardio-vasculaire	Hypertension.

(1) Les produits sont répartis en domaines thérapeutiques selon leurs indications principales.

(2) Les indications thérapeutiques des produits varient en fonction des pays.

Le tableau ci-dessous présente, pour les années 2007 et 2008, le chiffre d'affaires consolidé par domaines thérapeutiques et détaille le chiffre d'affaires réalisé par les dix principaux produits du Groupe.

	31 décembre 2008		31 décembre 2007	
	en milliers d'euros	en pourcentage	en milliers d'euros	en pourcentage
Oncologie	247 789	25,5 %	235 164	25,5 %
dont Décapeptyl®	247 778	25,5 %	235 141	25,5 %
Endocrinologie	160 458	16,5 %	129 855	14,1 %
dont Somatuline®	120 636	12,4 %	103 622	11,3 %
NutropinAq®	32 485	3,3 %	23 688	2,6 %
Increlex®	5 253	0,5 %	193	ns
Neurologie	144 841	14,9 %	128 699	14,0 %
dont Dysport®	142 489	14,6 %	128 699	14,0 %
Apokyn®	2 352	0,2 %	-	-
<b>Médecine de spécialité</b>	<b>553 087</b>	<b>56,9 %</b>	<b>493 718</b>	<b>53,6 %</b>
Gastro-entérologie	182 488	18,8 %	171 852	18,7 %
dont Smecta®	93 190	9,6 %	88 889	9,7 %
Forlax®	53 788	5,5 %	51 843	5,6 %
Troubles cognitifs	109 233	11,2 %	119 347	13,0 %
dont Tanakan®	109 233	11,2 %	119 347	13,0 %
Cardio-vasculaire	77 273	7,9 %	95 245	10,3 %
dont Nisis® et Nisisco®	57 700	5,9 %	53 694	5,8 %
Ginkor Fort®	14 314	1,5 %	36 891	4,0 %
Autres Médicaments	14 104	1,4 %	6 630	0,7 %
dont Adavance®	9 543	0,9 %	2 609	0,3 %
<b>Médecine générale</b>	<b>383 098</b>	<b>39,4 %</b>	<b>393 074</b>	<b>42,7 %</b>
<b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>936 185</b>	<b>96,4 %</b>	<b>886 792</b>	<b>96,3 %</b>
<b>Activités liées aux médicaments</b>	<b>34 837</b>	<b>3,6 %</b>	<b>33 684</b>	<b>3,7 %</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>971 022</b>	<b>100,0 %</b>	<b>920 475</b>	<b>100,0 %</b>

#### 6.1.1.3.2 Produits dans les domaines thérapeutiques ciblés

Les produits que le Groupe commercialise actuellement dans chacun de ces domaines ciblés sont décrits ci-dessous.

##### Oncologie

##### Décapeptyl®

Décapeptyl® est une formulation injectable d'un peptide qui a été initialement mise au point et continue à être utilisée essentiellement pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Par la suite, des indications complémentaires ont inclus le traitement des fibromes utérins (tumeur bénigne des tissus musculaires de l'utérus), de l'endométriose (prolifération du tissu endométrial, muqueuse revêtant la paroi utérine à l'extérieur des voies reproductives) avant une intervention chirurgicale ou quand cette dernière ne semble pas adéquate, ainsi que le traitement de la puberté précoce et de la stérilité féminine (fécondation in vitro). Décapeptyl® est disponible par administration mensuelle ou trimestrielle sur la base des formulations à libération prolongée ou par administration quotidienne.

##### Principe actif

Le principe actif de Décapeptyl® est la triptoréline, un décapeptide analogue de la GnRH, hormone secrétée par l'hypothalamus, qui stimule initialement la libération de gonadotrophines pituitaires (hormones produites par l'hypophyse) qui elles-mêmes contrôlent les sécrétions hormonales des testicules et des ovaires.

##### Indications

**Cancer de la prostate.** Décapeptyl® est essentiellement indiqué dans le traitement du cancer métastatique et dans le cancer localement avancé de la prostate. Dans le cadre de cette utilisation, Décapeptyl® augmente transitoirement les concentrations de testostérone et de dihydrotestostérone, mais son administration continue aboutit à une réduction paradoxale des concentrations plasmatiques en testostérone. À l'issue d'un traitement de deux à trois semaines, le taux de la testostérone est abaissé au-dessous du seuil de castration, privant ainsi les tumeurs de la prostate de l'une des principales hormones favorisant leur développement.

**Fibromes utérins.** Décapeptyl® est utilisé afin de réduire le risque de perte sanguine consécutif à une chirurgie ablative et de soulager les symptômes tels que douleurs abdominales, dysménorrhée (menstruation douloureuse) et ménorragie (saignement menstruel excessif) associés aux fibromes utérins par la réduction de leur stimulation hormonale.

**Endométriose.** Décapeptyl® est utilisé comme traitement visant à supprimer la sécrétion d'œstrogènes, privant le tissu endométrial ectopique de stimulus critique pour sa croissance.

**Fécondation in vitro.** Décapeptyl est utilisé en association avec les gonadotrophines, dans l'objectif d'obtenir une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon.



**Puberté précoce.** Décapeptyl est utilisé afin d'inhiber la sécrétion trop importante des hormones hypophysaires, ce qui se traduit par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.

### Commercialisation

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France. Au 31 décembre 2008, le Groupe bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Décapeptyl® dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. Décapeptyl® a été lancé en Grande-Bretagne fin 2003 et en Allemagne courant 2004 (sous la marque « Pamorelin® »).

En 2008, 59,0 % du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest.

Décapeptyl® est principalement prescrit par les spécialistes suivants : urologues, andrologues, cancérologues, radiothérapeutes, pédiatres-endocrinologues, gynécologues, obstétriciens et spécialistes de la fécondation *in vitro*.

Les produits concurrents diffèrent, selon les indications thérapeutiques et sont principalement Enantone® (Takeda/Wyeth/Abbott), Zoladex® (Astra-Zeneca), Eligard® (Astellas), Somavert® (Pfizer) et, pour la fécondation *in vitro*, Cetrotide® (Serono). Dans les années à venir, ce paysage concurrentiel est amené à évoluer, avec l'extension géographique de nouveaux concurrents de leuprorelina (Leupro et Leupro de Sandoz et Hexal) commercialisés en Allemagne depuis août 2007 et l'arrivée probable d'autres analogues à base de leuprorelina (Enantone) et/ou de goserelina (Zoladex). Par ailleurs, certains produits concurrents (Enantone et Eligard) développent des formulations à libération supérieure à 3 mois. En effet, Eligard 6 mois 45 mg est aujourd'hui commercialisé dans 7 pays (Allemagne, France, Espagne, Irlande, Pays-Bas, Portugal, et Belgique), et Enantone 6M, 30 mg est commercialisé en France depuis septembre 2008.

Enfin, Ipsen et son partenaire Debiopharm ont déposé le dossier d'enregistrement de la triptoreline 6M, 22,5 mg, en Europe, en septembre 2008.

### Propriété intellectuelle

La société Debiopharm, titulaire du brevet relatif aux formulations pamoate de Décapeptyl®, a accordé au Groupe une licence exclusive de commercialisation de Décapeptyl® au sein de l'Union européenne (à l'exclusion de la Suède) et dans certains autres pays. Debiopharm a également accordé au Groupe une licence co-exclusive de fabrication de Décapeptyl® au sein de l'Union européenne (à l'exclusion de la Suède) et dans certains autres pays (Debiopharm conservant toutefois le droit de fabriquer et de fournir Décapeptyl® pour son propre compte et celui de ses autres licenciés sur les territoires non licenciés au Groupe).

Les formulations pamoate de Décapeptyl® (qui ont représenté en 2008, 63,7 % du chiffre d'affaires global de Décapeptyl®, contre 65,2 % en 2007) sont couvertes par des brevets jusqu'en 2010 et comprennent des formulations à administration mensuelle et trimestrielle. Les formulations acétate de Décapeptyl® (qui ont représenté, en 2008, 36,3 % du chiffre d'affaires global de Décapeptyl®, contre 34,8 % en 2007) ne sont plus couvertes par des brevets depuis 2001 à l'exception de l'Italie où un certificat complémentaire de protection a expiré en novembre 2007. Ces formulations comprennent des formulations à administration quotidienne et mensuelle. La formulation de Décapeptyl® 6 mois est couverte par une demande internationale Patent Cooperation Treaty (expiration 2028 si délivrée).

### Recherche et Développement

En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group*, le Groupe participe à une étude pour le traitement du cancer du sein pré-ménopause en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale en associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. L'hormonothérapie du cancer du sein constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée ;
- formulations à libération prolongée sur une durée de six mois.

Par ailleurs, le Groupe a obtenu auprès de son partenaire Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl®, à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède et Israël, et la licence semi-exclusive pour l'Iran et le Japon. Cet accord permet à Ipsen de bénéficier de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont le dossier a été déposé auprès des autorités réglementaires européennes en septembre 2008.

### Endocrinologie

#### Somatuline®

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération de l'hormone de croissance). Somatuline® a été initialement mise au point et continue à être utilisée pour le traitement de l'acromégalie (maladie provoquée par la surproduction d'hormone de croissance, par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit a été par la suite développé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier de type carcinoïdes).

Le Groupe considère que la formulation Somatuline® Autogel®, dont il est titulaire du brevet, représente un progrès technologique significatif. À sa connaissance, il s'agit de la première formulation injectable semi solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même la libération prolongée. Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois au lieu des deux ou trois précédemment nécessaires. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue préremplie et est donc plus facile à administrer.

#### Principe actif

Le principe actif de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® est le lanréotide qui agit comme un inhibiteur de la croissance et de la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Il est particulièrement efficace pour inhiber la sécrétion de l'hormone de croissance et des hormones sécrétées par l'appareil digestif.

#### Indications

**Acromégalie.** Somatuline® est principalement utilisée dans le traitement de l'acromégalie, lorsque les concentrations circulantes d'hormones de croissance demeurent élevées après une chirurgie ou une radiothérapie. Somatuline®

inhibe la libération de l'hormone de croissance et, de ce fait, contrôle la pathologie et soulage les symptômes liés à des concentrations élevées de cette hormone.

*Tumeurs neuroendocriniennes.* Somatuline® traite également les symptômes associés aux tumeurs neuroendocriniennes, particulièrement de type carcinoïde, en inhibant la surproduction des hormones secrétées par ces tumeurs.

### Commercialisation

Somatuline® a été initialement lancée en France en 1995. Au 31 décembre 2008, Somatuline® et Somatuline® Autogel® étaient enregistrés dans près de 60 pays et commercialisés dans plus de 45 pays (dont 26 en Europe) pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et dans plus de 45 pays pour le seul traitement de l'acromégalie. Par ailleurs, l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007 pour le traitement de l'acromégalie.

En 2008, 63,3 % du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest. Somatuline® Autogel® représente 90,2 % du chiffre d'affaires global de ce produit, contre 88,9 % un an auparavant.

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont principalement prescrits par les endocrinologues, les oncologues, les gastro-entérologues et les chirurgiens digestifs.

Somatuline® Autogel® fait face à la concurrence de (i) Sandostatin® LAR Depot (un analogue de la somatostatine dénommée octréotide) exploité par Novartis dans le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et (ii) Somavert®, un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance exploité par Pfizer et utilisé uniquement dans l'acromégalie. Sandostatin® LAR Depot et Somavert® sont déjà exploités dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis où le lancement de Somatuline® Depot a eu lieu fin 2007. Un certain nombre de sociétés dont Ambrillia Biopharma, Indevus, QLT et Camurus réalisent des travaux de recherche et développement sur des formulations à libération prolongées d'octréotide. De plus, Novartis développe un produit dénommé pasiréo dans le traitement de l'acromégalie, des tumeurs neuroendocriniennes et de la maladie de Cushing.

### Propriété intellectuelle

Le Groupe dispose d'une licence mondiale exclusive conclue avec l'Université de Tulane (États-Unis) pour fabriquer, utiliser et commercialiser le principe actif de Somatuline® (Lanréotide) et est directement titulaire du brevet couvrant la formulation Somatuline® Autogel®. Les brevets de la formulation de Somatuline® Autogel® expireront en 2015 en Europe et aux États-Unis. Le brevet couvrant le principe actif a expiré en 2006 aux États-Unis et en décembre 2005 en Europe, à l'exception de la Belgique, de la France, de l'Italie, du Luxembourg et du Royaume-Uni où des certificats complémentaires de protection restent valables jusqu'en 2009.

### Recherche et Développement

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® avait fait l'objet d'un dépôt de demande de mise sur le marché validé par la FDA le 29 décembre 2006, avec une date de fin du premier examen du dossier (« *Prescription Drug user Fee Act* ») prévue le 30 août 2007. L'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le

marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007.

Des essais cliniques complémentaires des phases III et IV de Somatuline® Depot sont planifiés pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis. Un protocole a été présenté à la FDA en vue de débiter un essai pivotale de phase III dans le but d'enregistrer Somatuline® Depot pour le traitement des symptômes des tumeurs neuroendocriniennes.

Le Groupe poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une période plus longue. Le développement de ces nouvelles formulations est au stade pré-clinique, une expérience de phase I avec la première formulation candidate s'étant révélée négative.

Au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) a initié début 2007 des essais cliniques de phase II de Somatuline® Autogel® pour le traitement symptomatique de l'acromégalie. Ces essais arrivent maintenant à leur terme et devraient être poursuivis en 2009 par des essais de phase III.

### NutropinAq®

#### Principe actif

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormones de croissance humaine recombinante s'utilisant avec le stylo injecteur « NutropinAq® Pen ». L'hormone de croissance est impliquée dans plusieurs processus physiologiques tels que la croissance staturale et le développement des os chez les enfants.

#### Indications

NutropinAq® est utilisé (i) pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène, (ii) pour le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner, (iii) pour le traitement des enfants pré-pubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale ainsi que (iv) pour le traitement des adultes présentant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

### Commercialisation

En septembre 2002, le Groupe a obtenu de Genentech, société américaine spécialisée dans le domaine des biotechnologies, les droits exclusifs de commercialisation de NutropinAq® dans le monde entier à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique, du Canada et du Japon. Genentech est une société pionnière dans le développement de l'hormone de croissance et est aujourd'hui le principal acteur du marché américain.

Au 31 décembre 2008, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans plus de 33 pays. Le produit a été lancé dans plus de 25 pays européens depuis 2004

La prescription des hormones de croissance est assurée par les endocrinologues pédiatres et adultes.

Il y a actuellement cinq sociétés qui commercialisent des hormones de croissance recombinantes : Pfizer (Genotropin®), Eli Lilly (Humatrope®), Novo Nordisk (Norditropin®), Sero (Saizen®) et Ferring (Zomactor®). De plus, Omnitrope® (Sandoz), un produit biosimilaire au Genotropin® de Pfizer, a été nouvellement introduit sur le marché. Un nombre important de développements ont cours sur des formulations à libération prolongée (injection hebdomadaire) ce qui devrait permettre une amélioration de l'acceptance du traitement par



les enfants et leurs parents. À la connaissance de la Société, le projet le plus avancé est celui de LG LifeSciences.

NutropinAq<sup>®</sup> est une formulation liquide prête à l'emploi, ce qui représente un avantage significatif dans un marché concurrentiel où le leader du marché, Genotropin, hors US, se présente sous une forme de poudre à reconstituer.

#### Propriété intellectuelle

Le produit NutropinAq<sup>®</sup> est protégé par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq<sup>®</sup> selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors ne devrait pas couvrir le produit NutropinAq<sup>®</sup>. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais, les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq<sup>®</sup>. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq<sup>®</sup> contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

#### Recherche et Développement

Le Groupe a déposé une demande d'enregistrement pour NutropinAq<sup>®</sup> en vue d'étendre ses indications chez l'enfant de très petite taille d'origine inconnue. Après plusieurs séances de travail et de revue du dossier menée par l'Agence Européenne du Médicament au cours de l'année 2007, le Groupe a finalement décidé de retirer sa demande afin de compléter une réévaluation du développement du produit dans cette indication.

NutropinAq<sup>®</sup> est actuellement disponible en cartouche unique de 10 mg d'hormone de croissance utilisable avec un stylo injecteur réutilisable. De nouvelles formes de NutropinAq<sup>®</sup> de concentration différente – 5 et 20 mg – ont été développées par Genentech, certaines d'entre elles, y compris la forme 10 mg, pouvant être administrées à l'aide d'un stylo jetable, et pourraient être disponibles pour le Groupe dans le futur.

Le Groupe poursuit par ailleurs avec Genentech, dans le cadre de l'accord conclu en novembre 2004, des travaux de Recherche et Développement visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante.

#### Increlex<sup>®</sup>

En octobre 2006, le Groupe a acquis auprès de Tercica Inc. les droits de développement et de commercialisation d'Increlex<sup>®</sup> au niveau mondial, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, du Moyen-Orient et de Taïwan.

#### Principe actif

Le principe actif d'Increlex<sup>®</sup> est un facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine (IGF-I, Insulin-like Growth Factor-1). IGF-I est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance staturale, et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Dans l'insuffisance primaire sévère en IGF-I, les taux sériques d'IGF-I chez l'enfant sont faibles, malgré la présence de taux d'hormone de croissance normaux ou élevés. Sans IGF-I en quantité suffisante, l'enfant ne peut

atteindre une taille normale. Chez ces enfants, les faibles taux d'IGF-I sont le plus souvent dus à une résistance à l'hormone de croissance associée à des mutations touchant les récepteurs de l'hormone de croissance et les voies de signalisation en aval des récepteurs de l'hormone de croissance, ou à des défauts dans l'expression du gène codant pour IGF-I. Ceci explique pourquoi ces enfants ne peuvent pas répondre de façon adéquate à une administration d'hormone de croissance exogène. Cette pathologie peut aussi être associée à divers troubles métaboliques, tels que des anomalies du métabolisme lipidique, une densité minérale osseuse insuffisante, l'obésité, et une résistance à l'insuline génératrice de diabète.

#### Commercialisation

Increlex<sup>®</sup> est commercialisé aux États-Unis par Tercica, Inc. depuis le début 2006. Le médicament a obtenu un statut de médicament orphelin délivré par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 5 avril 2006 et une autorisation de mise sur le marché en Europe le 9 août 2007. Il est commercialisé aujourd'hui par le Groupe dans la grande majorité des pays européens.

#### Propriété intellectuelle

À la suite de différents accords établis entre Tercica Inc. et Genentech d'une part et Tercica Inc., Genentech et Insmad d'autre part, la société Tercica Inc. détient aux États-Unis des droits exclusifs sur un procédé de production de l'IGF-I par génie génétique jusqu'en décembre 2018. En Europe, le brevet Genentech d'application de l'IGF-I pour le traitement de l'insensibilité à l'hormone de croissance et dont Tercica Inc. est licencié est valide jusqu'en mars 2015.

#### Recherche et Développement

La première indication déposée pour Increlex<sup>®</sup>, validée en août 2007 par l'EMA, est le traitement du déficit de la déficience primaire sévère de l'enfant et de l'adolescent en IGF-I.

Cette maladie se caractérise par une production endogène très faible d'IGF-I malgré une sécrétion normale d'hormone de croissance et ce, en l'absence d'autres causes pouvant expliquer un taux bas d'IGF-I comme la malnutrition, une hypothyroïdie, etc. Les taux très bas d'IGF-I (en dessous du 2,5<sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe) ne permettent pas d'assurer à l'enfant une croissance normale et ces enfants présentent un retard de croissance très marqué et une très petite taille en comparaison avec des enfants de même âge et de même sexe (leur taille est inférieure à – 3 déviations standards (DS)).

D'autres indications sont actuellement en cours d'évaluation clinique, en commençant par le déficit primaire en IGF-I dans ses formes moins sévères où le taux sanguin d'IGF-I est en dessous de – 2 DS et s'accompagne d'une petite taille (en dessous de – 2 DS). Dans cette indication, Increlex<sup>®</sup> utilisé seul ou en association avec la rhGH pourrait s'avérer une nouvelle option thérapeutique.

La communauté scientifique montre également un très grand intérêt pour l'utilisation d'Increlex<sup>®</sup> dans le traitement d'autres pathologies en dehors des troubles de la croissance de l'enfant. Le Groupe pourrait évaluer le potentiel d'Increlex<sup>®</sup> dans ces autres axes thérapeutiques y compris chez l'adulte.

#### Neurologie

##### Dysport<sup>®</sup>

Dysport<sup>®</sup>, qui agit par inhibition de la sécrétion d'acétylcholine, induisant une réduction des spasmes musculaires, a été

initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles le torticolis spasmodique (affection chronique dans laquelle le cou est tordu ou dévié), la spasticité de la partie basse des membres inférieurs (talon) chez les enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale, le blépharospasme (fermeture involontaire des yeux) ainsi que le spasme hémifacial. Il a fait l'objet, par la suite, d'un développement pour le traitement d'affections neuromusculaires très diverses ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.

### Principe actif

Le principe actif de Dysport® est un complexe de neurotoxine botulique de type A qui agit au niveau de la jonction neuro-musculaire du muscle cible.

### Indications

Dysport® est utilisé dans le cadre de ces indications thérapeutiques notamment pour les traitements de :

- *Torticolis spasmodique.* Dysport® traite toutes les formes de torticolis spasmodiques ;
- *Infirmité Motrice Cérébrale (IMC) chez l'enfant.* Dysport® permet le traitement de la spasticité des muscles de la jambe chez l'enfant souffrant d'infirmité motrice cérébrale. L'infirmité motrice cérébrale est un trouble moteur résultant d'une lésion cérébrale survenue dans la plupart des cas à la naissance ;
- *Blépharospasme/spasme hémifacial.* Dysport® est indiqué pour le traitement du blépharospasme qui est une fermeture involontaire des paupières résultant de la contraction des muscles situés autour des yeux. Le spasme hémifacial est un trouble du mouvement caractérisé par la contraction des muscles situés d'un côté du visage pouvant conduire à défigurer la personne.

### Commercialisation

Dysport® a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Au 31 décembre 2008, Dysport® était enregistré dans 75 pays. En 2008, 40,4 % du chiffre d'affaires relatif au Dysport® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest.

En mars 2006, le Groupe a conclu un accord de développement et de distribution avec le groupe Medicis en vertu duquel le Groupe a accordé à Medicis le droit exclusif de développer, vendre et commercialiser certaines formulations de la toxine botulique pour utilisation dans les indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®.

Par ailleurs, en février 2007, le Groupe a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, de promotion et de distribution de son produit à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires (une description détaillée de ces accords figure au paragraphe 22.1.3.3 du présent document de référence).

Dysport® est principalement prescrit par les neurologues, les médecins de rééducation fonctionnelle, les neuropédiatres, les oto-rhino-laryngologistes, les ophtalmologistes, les dermatologues, les chirurgiens plasticiens, et les urologues.

Le principal produit concurrent de Dysport® est Botox® (Allergan). Le Groupe fait également face à une concurrence moindre d'une toxine botulique de type B en forme liquide, NeuroBloc®/Myobloc® (Elan). À l'avenir, de nouvelles toxines botuliques de type A sont susceptibles d'apparaître et de

concurrencer le Dysport®, telle que Quick Star®/Estetox (Lanzhou Biologics Institute, Chine), qui a été commercialisé dans certains pays d'Asie et d'Amérique latine. Par ailleurs, Xeomin® (Merz) a été lancé en 2005 en Allemagne et en 2006 au Mexique et il semblerait que cette toxine botulique soit entrée en phase III d'études cliniques aux États-Unis. De même, Medy-tox, Inc. a lancé Neuronox en Corée du Sud en 2006. Enfin, il semblerait que Mentor, racheté par Johnson&Johnson, ait initié des essais cliniques de phase III aux États-Unis pour sa toxine botulique pure Puretox® dans les indications esthétiques.

### Propriété intellectuelle

Il n'existe pas de brevet protégeant la toxine botulique qui est le principe actif de Dysport®. Le Groupe dispose d'une licence exclusive mondiale de la *Health Protection Agency* (HPA) du Royaume-Uni, anciennement connue sous le nom de *Center for Applied Microbiology and Research*, lui permettant d'utiliser et de vendre la neurotoxine botulique de type A, principe actif de Dysport®. Le Groupe bénéficie du droit de produire cette toxine en utilisant le savoir-faire du HPA. Aujourd'hui, le Groupe fabrique la toxine lui-même. Le Groupe a également déposé onze demandes de brevets portant sur de nouvelles applications thérapeutiques de la toxine botulique, ainsi que trois autres demandes dont huit ne sont pas publiées à ce jour.

### Recherche et Développement

Le 31 janvier 2008, l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), a accepté le dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, ou BLA) du Groupe pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale. Le 29 décembre 2008 la FDA a rendu une Lettre de Réponse Complète (*Complete Response Letter*) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché de Dysport®. La FDA n'a demandé aucune étude clinique additionnelle concernant l'efficacité ou l'innocuité du produit pour l'approbation de Dysport®. La Lettre de Réponse Complète concerne la mise à disposition d'informations complémentaires, notamment la finalisation de la stratégie d'évaluation et de diminution du risque (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), le projet de résumé des caractéristiques du produit 2 ainsi qu'une mise à jour du rapport de pharmacovigilance (*Safety Update Report*). Ipsen a répondu répondre aux demandes de la FDA pour l'examen final de la lettre de réponse complète dans le courant du premier trimestre 2009. En outre, la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de Dysport® est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication<sup>1</sup>. La FDA n'a émis aucune observation sur le Formulaire 483 (Form 483).

Medicis et Ipsen ont travaillé conjointement afin de répondre aux questions soulevées par la FDA au sujet du BLA visant le traitement des rides intersourcilières. Ipsen a soumis un nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché le 17 mars 2008 qui a été validé par la FDA le 19 mai 2008. Le 7 janvier 2009, la FDA a notifié que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® (toxine botulique de type A) en médecine esthétique (rides de la glabrelle) a été étendue au 13 avril 2009. A l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière. En outre, la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de la toxine botulique de type A d'Ipsen est conforme aux Bonnes Pratiques

de Fabrication. Cette extension fait suite au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Reloxin auprès de la FDA en janvier 2008.

Le Groupe a décidé, dans le cadre de son partenariat avec Galderma, d'optimiser le profil du produit en incluant dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché les résultats complets des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit effectuées par son partenaire Medicis aux États-Unis et a de ce fait redéposé début 2008 une telle demande. Le 2 février 2009, le Groupe et son partenaire Galderma ont annoncé qu'Azzalure®, (toxine botulique de type A) a obtenu le feu vert collectif des Autorités de Santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations de mise sur le marché nationales. Le 12 mars 2009, Azzalure a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des autorités réglementaires (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*) du Royaume-Uni dans la correction temporaire des rides glabellaires modérées à sévères (rides verticales intersourcilières) observées lors du froncement des sourcils, chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient. Le traitement sera disponible au Royaume-Uni à la fin de second trimestre 2009.

### Apokyn®

Apokyn® agit par injection d'hydrochloride d'apomorphine qui se substitue à la dopamine qui fait défaut dans la maladie de Parkinson.

Il est le seul médicament disponible aux États-Unis pour traiter les patients présentant une maladie de Parkinson à un stade avancé qui subissent des fluctuations sévères de la fonction motrice « on / off » (ré-émergence de manière très aiguë des symptômes de la maladie de Parkinson) et qui ne répondent pas aux autres thérapies orales de la maladie de Parkinson. La maladie de Parkinson est une pathologie liée à la dégénération sélective d'une zone du cerveau appelée *substantia nigra*, située à la base du cerveau dans les noyaux gris centraux. Normalement, ces cellules nerveuses libèrent la dopamine – un produit chimique qui transmet les signaux entre les cellules nerveuses (appelées neurotransmetteurs). Cette cascade de signalisation centrale est essentielle au contrôle des mouvements et des positions, et un déficit produit les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que tremblements, rigidité, mouvements lents, et instabilité posturale. La rigidité musculaire peut devenir si sévère que les patients deviennent immobiles et sont incapables de faire le moindre mouvement, il s'agit des phases « off ». Le traitement par Apokyn s'inscrit dans le traitement de la maladie de Parkinson en complément des traitements oraux classiques et s'injecte par le patient lui-même pour traiter les off-épisodes.

### Principe actif

L'hydrochloride d'apomorphine se substitue à la dopamine qui fait défaut dans la maladie de Parkinson.

### Indications

Apokyn® est utilisé dans le cadre de son indication thérapeutique :

Apokyn® a obtenu de la FDA le statut de médicament orphelin pour traiter les patients présentant une maladie de Parkinson à un stade avancé aux États-Unis, qui subissent des fluctuations sévères de la fonction motrice « on / off » en complément des thérapies orales de la maladie de Parkinson.

### Commercialisation

Apokyn® a été initialement lancé par la filiale américaine de Vernalis plc à la suite de l'approbation de la FDA (avril 2004). En juin 2008, le Groupe a conclu un accord avec Vernalis (R&D) Ltd et Vernalis Plc. situées au Royaume-Uni concernant l'acquisition de la filiale américaine Vernalis Pharmaceuticals Inc. (« Vernalis Inc. »), ainsi que les droits de commercialisation du médicament Apokyn® aux États-Unis. Cette opération a apporté à Ipsen l'expertise d'une équipe commerciale dédiée et expérimentée en neurologie au contact des neurologues.

### Propriété intellectuelle

L'utilisation de l'hydrochlorure d'apomorphine dans la maladie de Parkinson est dans le domaine public.

#### 6.1.1.3.3 Produits de médecine générale

Les principaux produits commercialisés par le Groupe en médecine générale sont décrits ci-dessous.

### La gastro-entérologie

#### Smecta®

Smecta® est une formulation orale d'argile pharmaceutique conçue et développée par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement des diarrhées aiguës et chroniques de l'adulte et de l'enfant et pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et coliques.

#### Principe actif

Le principe actif de Smecta® est la diosmectite, une argile naturelle traitée en vue d'une utilisation thérapeutique.

### Commercialisation

Au 31 décembre 2008, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays. En 2008, environ deux tiers du chiffre d'affaires relatif au Smecta® ont été réalisés de manière égale en France et en Chine, principaux marchés de ce produit.

En 2008, les résultats positifs de 3 études (2 chez l'enfant, 1 chez l'adulte) sont venus renforcer le dossier de Smecta®.

Smecta® est principalement prescrit par les médecins généralistes, les gastro-entérologues et les pédiatres.

Les produits concurrents de Smecta® sont Imodium® et Arestal® (Janssen Cilag), Ercéfuryl® (Sanofi-Aventis), Ultralevure® (Biocodex) et Tiorfan® (Bioproject Pharma).

### Propriété intellectuelle

Smecta® était couvert par un brevet qui a expiré en 1995.

### Recherche et Développement

Le Groupe a obtenu en 2007 l'enregistrement d'un nouvel arôme du Smecta® (orange vanille) dans certains pays européens.

#### Forlax®

Forlax® est un macrogol, de haut poids moléculaire, laxatif oral conçu et développé par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant.

#### Principe actif

Le principe actif de Forlax® est le Macrogol 4000, un polymère linéaire de polyéthylène glycol.

### Commercialisation

Au 31 décembre 2008, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Forlax® dans plus de 60 pays. En 2008,

80,5 % du chiffre d'affaires relatif à Forlax® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

Forlax® est essentiellement prescrit par les médecins généralistes, les gastro-entérologues, les gynécologues, les gériatologues et les pédiatres.

Les principaux produits concurrents de Forlax® sont Duphalac® (Solvay Pharma), Transipeg® (Roche Nicholas) et Movicol® (Norgine Pharma).

Le 10 octobre 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« afssaps ») a informé le Groupe qu'elle avait accordé une autorisation de mise sur le marché à un générique de Forlax® en France.

#### Propriété intellectuelle

Forlax® n'a jamais été couvert par un brevet.

#### Troubles cognitifs

##### Tanakan®

Tanakan® est une formulation orale d'EGb 761®, un extrait végétal standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba* (arbre diociacé de la famille des *Ginkgoaceae*) qui assure une composition précise et constante des différents composants pharmacologiquement actifs. Il a été initialement développé pour le traitement de diverses pathologies neurologiques, notamment pour le traitement des déficits cognitifs liés au vieillissement, des déficiences neurosensorielles, notamment ORL et visuelles tels les vertiges, les acouphènes, les altérations aiguës ou chroniques de l'audition et certaines pathologies rétinienues.

#### Principe actif

Le principe actif de Tanakan®, l'EGb 761®, est obtenu par extraction des feuilles de *Ginkgo biloba* dont la culture est réalisée dans des conditions contrôlées dans des plantations conçues à cet effet. Il contient des substances naturelles avec des activités antioxydantes, neuroprotectrices et vasoactives (agent qui augmente le diamètre des vaisseaux capillaires et qui améliore donc la microcirculation).

#### Indications

**Troubles cognitifs du sujet âgé.** Tanakan® est indiqué pour le traitement du déficit pathologique des fonctions cognitives lié au vieillissement, telles que le déficit intellectuel et les troubles de la mémoire et de l'attention.

**Déficience physiopathologique.** Tanakan® est également indiqué pour le traitement de divers troubles cognitifs multiples d'origine dégénérative (de type Alzheimer) le plus souvent d'origine vasculaire ou mixte.

**Troubles cochléo-vestibulaires.** Tanakan® est indiqué pour le traitement des symptômes vertigineux (tels que des troubles de l'équilibre et l'instabilité) et des acouphènes (tels que bourdonnements ou sifflements dans l'oreille) et la baisse d'audition aiguë ou chronique.

**Troubles rétinienues.** Tanakan® est également utilisé pour le traitement de baisses d'acuité visuelle et de troubles du champ visuel d'origine vasculaire.

#### Commercialisation

Au 31 décembre 2008, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Depuis 2004, il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de démences de type Alzheimer accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs.

En 2008, 57,8 % du chiffre d'affaires relatif à Tanakan® ont été réalisés en France.

Tanakan® est principalement prescrit par les médecins généralistes, les neurologues, les psychiatres, les oto-rhino-laryngologistes et les ophtalmologues.

Le 25 octobre 2006, le ministre français de la Santé et des Solidarités a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Par ailleurs, le ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au *Journal Officiel*.

Les principaux produits concurrents de Tanakan® en ce domaine sont Fonzylane® (Lafon/Céphalon), VitaloGink (Mylan), Praxilène® (Lipha Santé), Sermion® (Sanofi-Aventis), Torental® (Sanofi-Aventis) et Nootropyl® (UCB Pharma).

#### Propriété intellectuelle

L'EGb 761® fait l'objet de deux brevets, l'un accordé à la société Dr Willmar Schwabe (« Schwabe », avec qui le Groupe entretient des relations historiques) et l'autre accordé à la société italienne Indena. Le Groupe bénéficie, s'agissant de ces brevets, de licences permettant la fabrication, l'utilisation et la vente de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba*, en ce compris l'EGb 761®.

#### Recherche et Développement

Le Groupe est engagé dans l'évaluation de l'EGb 761®, l'extrait de *Ginkgo biloba* présent dans Tanakan®, pour le traitement des troubles neurodégénératifs tels que le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Une description détaillée de cette étude clinique figure au paragraphe 11.1.3.4 du présent document de référence.

#### Le domaine cardio-vasculaire

##### Ginkor Fort®

#### Principe actif

Ginkor Fort® est une formulation orale, contenant trois principes actifs, la troxérutine A (analogue vasoactif de la rutine, flavonoïde d'origine végétale), le chlorhydrate d'heptaminol et un extrait de *Ginkgo biloba* standardisé. Il est utilisé dans le traitement des troubles vasculaires et dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et de crises hémorroïdaires aiguës.

#### Commercialisation

Ce produit a été initialement lancé sous le nom de Ginkor® en France en 1972 et, par la suite, sous celui de Ginkor Fort®, également en France, en 1989.

Ginkor Fort® est principalement prescrit par les médecins généralistes et les spécialistes suivants : gastro-entérologues, gynécologues, phlébologues (spécialistes des veines) et dermatologues.

Le prix de Ginkor Fort® a été diminué de 15 % en février 2006. Par ailleurs, le gouvernement français a publié un arrêté, paru au *Journal Officiel* du 25 janvier 2006, de baisse du taux de remboursement des veinotropes, dont Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1er février 2006 jusqu'au 31 décembre 2007. La radiation de ces médicaments veinotropes, dont Ginkor Fort® fait partie, de la liste des médicaments



remboursables a été effectuée le 1<sup>er</sup> janvier 2008. Dans ce cadre, le 23 août 2007, le Groupe a annoncé la conclusion d'un accord aux termes duquel Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort<sup>®</sup> pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Le Groupe a également accordé une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence (une description détaillée de cet accord figure au paragraphe 22.2 du présent document de référence).

En 2008, le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires auprès de GTF de 14,3 millions d'euros.

Ginkor Fort<sup>®</sup> est principalement prescrit par les médecins généralistes et les spécialistes suivants : gastro-entérologues, gynécologues, phlébologues (spécialistes des veines) et dermatologues.

Les principaux produits concurrents de Ginkor<sup>®</sup> sont Daflon<sup>®</sup> (Servier), Endotélon<sup>®</sup> (Sanofi-Aventis) et Veinamitol<sup>®</sup> (Negma-Lerads).

#### Propriété intellectuelle

L'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé contenu dans Ginkor Fort<sup>®</sup> fait l'objet de deux brevets, accordés aux sociétés Schwabe et Indena. Le Groupe bénéficie, s'agissant de ces brevets, de licences permettant la fabrication, l'utilisation et la vente de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba*.

#### Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup>

Le Groupe a ajouté en 2003 à son portefeuille deux produits antihypertenseurs, Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup>, en signant avec la société suisse Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco.

#### Principe actif

Nisis<sup>®</sup> est une formule orale contenant du valsartan et Nisisco<sup>®</sup> du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le principe actif de Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> est le valsartan, composé synthétique antagoniste de l'angiotensine II.

#### Commercialisation

Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> ont été initialement lancés par Sanofi-Aventis en France. Compte tenu de la conclusion des contrats avec Novartis et Sanofi-Aventis en mars 2003, le Groupe est devenu titulaire des autorisations de mise sur le marché et commercialise ainsi Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> en France depuis le mois de mai 2003. En 2008, ces deux produits ont réalisé un chiffre d'affaires de 57,7 millions d'euros.

Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> sont prescrits par les cardiologues et les médecins généralistes.

Les principaux produits concurrents de Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> dans ce domaine sont les autres spécialités des classes C9C et C9D à savoir, Aprovel<sup>®</sup> et Coaprovel<sup>®</sup> (BMS-Sanofi),

Cozaar<sup>®</sup>, Hyzaar<sup>®</sup> et Fortzaar<sup>®</sup> (Merck), Tareg<sup>®</sup> et Cotareg<sup>®</sup> (Novartis), Atacand<sup>®</sup> et Hytacand<sup>®</sup> (Astra-Zeneca) Kenzen<sup>®</sup> et Cokenzen<sup>®</sup> (Takeda).

#### Propriété intellectuelle

Novartis est titulaire d'un brevet européen revendiquant la molécule portant la DCI valsartan (inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II). Ce brevet est complété en France par un certificat complémentaire de protection prolongeant la protection sur le valsartan jusqu'au 12 mai 2011. Deux demandes de brevets européens couvrant les formulations galéniques de valsartan et valsartan-/hydrochlorothiazide sont en cours d'évaluation : le premier a été accordé le 22 septembre 2004 et expirera le 18 juin 2017.

#### Adroavance<sup>®</sup>

##### Principe actif et indications

Le 30 janvier 2007, MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adroavance<sup>®</sup>, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. La fragilité osseuse qui en découle augmente le risque de fractures.

##### Commercialisation

MSD exploite actuellement cette spécialité sous le nom de Fosavance<sup>®</sup>. Le Groupe commercialise Adroavance<sup>®</sup> en France.

En 2008, Adroavance<sup>®</sup> a réalisé un chiffre d'affaires de 9,5 millions d'euros. Adroavance<sup>®</sup> est prescrit par les rhumatologues, les gynécologues et les médecins généralistes.

Ce médicament est actuellement enregistré dans l'Union européenne et en France dans l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D.

Les principaux produits concurrents d'Adroavance<sup>®</sup> sont les autres biphosphonates : Actonel<sup>®</sup> (Procter et Gamble Pharmaceuticals France), Bonviva<sup>®</sup> (Roche), Fosavance<sup>®</sup> (MSD), les Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes : Evista<sup>®</sup> (Lilly France) et Optruma<sup>®</sup> (Pierre Fabre Médicament), et Protelos<sup>®</sup> (Servier).

#### ■ 6.1.1.4 Commercialisation et distribution

Le Groupe commercialise ses produits dans les domaines thérapeutiques ciblés auprès des médecins spécialistes, en ce compris les décideurs ayant une influence sur l'opinion de leurs confrères. Le Groupe commercialise également de nombreux produits dans le domaine de la médecine générale.

En 2008, le chiffre d'affaires consolidé du Groupe s'est élevé à 971,0 millions d'euros, dont 57,6 % ont été réalisés dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest. Le tableau ci-dessous présente la répartition géographique du chiffre d'affaires consolidé pour chacune des périodes indiquées.

	31 décembre 2008		31 décembre 2007	
	en milliers d'euros	%	en milliers d'euros	%
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	559 513	57,6 %	564 262	61 %
Autres pays d'Europe	236 238	24,3 %	208 121	23 %
Reste du monde	175 271	18,1 %	148 092	16 %
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>971 022</b>		<b>920 475</b>	

Au 31 décembre 2008, sur 1 738 personnes composant la force de vente du Groupe – soit 40,6 % des effectifs du Groupe, 978 personnes étaient employées hors des Principaux Pays de l'Europe de l'Ouest. Une analyse de la répartition géographique du personnel du Groupe par catégories d'emploi et par affectation à des domaines thérapeutiques spécialisés, figure au chapitre 17 « Salariés » du présent document de référence.

#### ■ 6.1.1.5 Fabrication

Le Groupe assure, seul ou avec des partenaires, le fonctionnement de huit sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse et en Chine, ainsi que de cinq plantations et stations de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis.

Le processus principal de fabrication du Groupe comporte trois stades : la fabrication primaire des principaux principes actifs, l'incorporation de ces composants dans les formulations secondaires et le conditionnement consécutif. Chaque stade de ce processus de fabrication se déroule dans des conditions soigneusement contrôlées et est régi par les lois nationales et internationales applicables. Tous les sites de production du Groupe respectent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), conformément aux directives applicables. Les sites de production non localisés aux États-Unis qui importent des produits dans ce pays doivent être approuvés par la FDA, produit par produit, et sont sujets à des inspections périodiques de cette administration. À ce titre, le 1<sup>er</sup> décembre 2008 la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de Dysport® est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le Groupe fabrique ses propres produits quand il considère que cela est nécessaire à ses activités pour des raisons stratégiques, mais a également recours à l'externalisation à titre d'alternative pour ses projets. De la même façon, lorsque cela

s'avère nécessaire, le Groupe conclut des accords de fourniture avec des tiers, comme, par exemple, Expansia, société de chimie fine, qui fournit certains des principes actifs.

Le Groupe fabrique actuellement les principes actifs de ses principaux produits et certains de ses produits qui apparaissent de façon significative comme prometteurs pour sa croissance future. Le Groupe fabrique l'EGb 761® par l'intermédiaire de son partenariat avec Schwabe ainsi que grâce au contrat de licence qu'il a conclu avec Indena. En plus du savoir-faire en matière de production pharmaceutique, qui est nécessaire à la fabrication de ses produits hautement spécialisés, le Groupe dispose d'une grande expérience en matière de technologie des processus biologiques basés sur des protéines, ce qui constitue une base solide lui permettant de mettre en œuvre les opportunités émergentes afférentes au processus biologique. En outre, le Groupe considère qu'il est l'un des rares laboratoires capables de produire avec succès des formulations de peptides injectables à libération prolongée.

Chacun des sites de fabrication du Groupe est consacré à une technologie particulière afin d'optimiser son efficacité opérationnelle. Par exemple, le site de Dublin (Irlande) est dédié à la purification et la formulation des protéines, tandis que celui de Dreux (France) se consacre à la fabrication et au conditionnement d'importants volumes de formulations orales. Le maintien de cette politique et de l'efficacité qui en résulte est capital pour la stratégie du Groupe en matière d'approvisionnement en produits.

Afin de s'assurer, pour des quantités et dans une qualité conformes à ses besoins, un accès à la matière première nécessaire à la fabrication de ses produits d'extraction naturelle appartenant à la gamme *Ginkgo biloba*, le Groupe produit dans des plantations (en Chine, en France et aux États-Unis) une importante partie des feuilles de *Ginkgo biloba* qu'il utilise. Il minimise ainsi son exposition à tout risque significatif lié à la disponibilité des matières premières et à la volatilité de leur prix.

## 6.1.2 Nouveaux produits ou services importants lancés sur le marché en 2008

Lors de l'acquisition de la filiale américaine de Vernalis plc., le Groupe a acquis les droits de développement et de commercialisation, aux États-Unis, Canada, Puerto Rico et au Mexique, d'Apokyn® (apomorphine) sous la forme d'injection sous-cutanée classique et sous la forme de perfusion sous-cutanée. Apokyn® est un médicament destiné au traitement

des phases « off » de la maladie de Parkinson d'un stade modéré à sévère.

Apokyn® est actuellement enregistré aux États-Unis sous la forme d'injection sous-cutanée classique.



## 6.2 PRINCIPAUX MARCHÉS SUR LESQUELS INTERVIENT LE GROUPE

### 6.2.1 Données générales

Le secteur de l'industrie pharmaceutique est hautement concurrentiel. Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a fait l'objet de concentrations verticales et horizontales croissantes. En outre, des modifications significatives des conditions de commercialisation surviennent actuellement dans les marchés pharmaceutiques européens et des États-Unis, parmi lesquelles une diminution de la souplesse quant à la fixation des prix, du renforcement des mesures de contrôle des coûts et l'impact de la gestion des coûts de santé, particulièrement en ce qui concerne la sélection des produits et la fixation des prix de vente.

Dans ce contexte, le Groupe doit faire face à la concurrence d'autres sociétés en matière de développement et d'obtention d'autorisations de mise sur le marché relatives à de nouvelles spécialités pharmaceutiques dans les domaines thérapeutiques qu'il a ciblés, ainsi qu'à celle de produits spécifiques donnant des résultats thérapeutiques similaires à ceux que confèrent les médicaments que le Groupe commercialise. Le Groupe est également en concurrence avec d'autres laboratoires dans la recherche de partenaires adéquats pour assurer la croissance de son portefeuille de Recherche et Développement et de produits commercialisés.

De nombreuses sociétés concurrentes du Groupe dans le développement et l'obtention d'autorisations de mise sur le marché relatives à de nouveaux médicaments sont d'une taille significativement plus importante que celle du Groupe et, par conséquent, en position d'investir de plus grandes ressources en Recherche et Développement ainsi que dans le domaine de la commercialisation, ce qui peut leur conférer l'avantage d'offrir une plus large gamme de produits et de disposer de forces de vente plus importantes. Certaines de ces sociétés sont plus fortement présentes sur des marchés sur lesquels le Groupe commercialise actuellement des produits appartenant aux domaines thérapeutiques qu'il a ciblés, en particulier dans l'Union européenne et sur les marchés qu'il a ciblés pour son expansion tels que les États-Unis et le Japon.

La stratégie du Groupe, en tant que groupe pharmaceutique spécialisé, est de focaliser son programme de Recherche et Développement sur le développement d'une gamme complémentaire de produits destinés à un nombre volontairement restreint d'affections invalidantes appartenant aux domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe. En matière de commercialisation, cette stratégie conduit le Groupe à concentrer ses efforts sur les médecins prescripteurs clés, essentiellement les spécialistes, qui sont responsables de la prescription de médicaments ou qui peuvent induire une telle prescription chez d'autres praticiens. En développant une grande réputation auprès de ces médecins prescripteurs spécialistes dans ces domaines hautement spécifiques

et spécialisés, le Groupe considère qu'il est en mesure de diriger ses actions de commercialisation d'une façon sélective et économique, réduisant ainsi la nécessité de disposer d'importantes forces de vente. Cependant, le Groupe doit continuer à faire face à la concurrence de sociétés de plus grande taille qui commercialisent des produits dans les mêmes domaines thérapeutiques.

Une fois sur le marché, les produits du Groupe doivent concurrencer ceux commercialisés, pour les mêmes indications, par d'autres laboratoires pharmaceutiques. Certains de ces produits peuvent être déjà sur le marché depuis un certain temps au moment où le Groupe introduit son produit concurrent. Aux États-Unis par exemple, le Groupe a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® en 2007. Le processus d'approbation auprès de la FDA est toujours en cours. Une fois celle-ci obtenue, Dysport® devra faire face à la concurrence d'une toxine botulique déjà bien établie, Botox® (Allergan). Dans certains cas, le Groupe espère tirer avantage des interactions entre ses plates-formes technologiques, en utilisant ses recherches portant sur de nouveaux procédés d'administration de principes actifs perfectionnés et pratiques pour les patients, pour faire bénéficier d'avantages concurrentiels ses produits existants et nouveaux. Somatuline®, par exemple, doit faire face à la concurrence de Sandostatine®, produite par Novartis, mais le Groupe considère que le développement de Somatuline® Autogel®, formulation à libération prolongée relativement indolore et d'utilisation simple, lui procure un avantage concurrentiel dans le domaine des analogues de la somatostatine.

Le Groupe pourrait également devoir faire face à la concurrence de produits génériques ou commercialisés pour des indications non approuvées après survenance du terme des brevets protégeant ses propres produits ou ceux de ses concurrents. Le prix de ces produits peut s'avérer largement inférieur à celui des produits originaux qu'ils reproduisent, car les laboratoires qui les produisent n'ont pas à supporter les coûts de Recherche et Développement correspondants. Le Groupe est également exposé au risque de création et de vente de contrefaçons de ses produits fabriqués par des tiers.

En plus de la concurrence portant sur ses produits, le Groupe entre également en compétition avec d'autres sociétés pour le recrutement de chercheurs et d'autres collaborateurs très expérimentés. Le Groupe considère que sa politique interne de ressources humaines est hautement compétitive et contribue à la constitution d'un environnement de travail positif qui, allié à sa réputation en matière de Recherche et Développement, accroît l'intérêt de candidats qualifiés.

## 6.2.2 Répartition géographique du chiffre d'affaires des principaux médicaments du Groupe

Les chiffres d'affaires mentionnés dans le présent paragraphe 6.2.2 sont établis en conformité avec le référentiel IFRS.

### ■ 6.2.2.1 Produits dans les domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe

#### 6.2.2.1.1 Oncologie

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Décapeptyl® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 est la suivante :

	Exercice 2008	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	146 292	59,0 %
Autres pays d'Europe	66 078	26,7 %
Reste du monde	35 409	14,3 %
<b>Total</b>	<b>247 778</b>	<b>100,0 %</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

#### 6.2.2.1.2 Endocrinologie

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Somatuline® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 est la suivante :

	Exercice 2008	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	76 761	63,6 %
Autres pays d'Europe	30 767	25,5 %
Reste du monde	13 108	10,9 %
<b>Total</b>	<b>120 636</b>	<b>100,0 %</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

#### 6.2.2.1.3 Neurologie

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Dysport® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 est la suivante :

	Exercice 2008	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	57 516	40,4 %
Autres pays d'Europe	42 190	29,6 %
Reste du monde	42 783	30,0 %
<b>Total</b>	<b>142 489</b>	<b>100,0 %</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

### ■ 6.2.2.2 Produits de médecine générale

#### 6.2.2.2.1 Troubles cognitifs

En 2008, 57,8 % du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Tanakan® ont été réalisés en France.

#### 6.2.2.2.2 Cardio-vasculaire

En 2008, 82,4 % du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Ginkor Fort® ont été réalisés en France, Monaco et Andorre.

## 6.3 ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCÉ LES INFORMATIONS MENTIONNÉES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2

### 6.3.1 Mesures administratives

Les autorités françaises ont décidé de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008, par décision du 25 janvier 2006.

Le 16 octobre 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« afssaps ») a informé le Groupe qu'elle avait accordé une autorisation de mise sur le marché à un générique de Forlax® en France.

### 6.3.2 Partenariats

#### *Toxine Botulique de type A – Reloxin®*

**Le 17 mars 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Cette soumission par Ipsen est destinée à répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007. Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin® aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

**Le 19 mai 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé que l'Agence réglementaire américaine (*Food and Drug Administration*, FDA) a accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) d'Ipsen pour sa toxine botulique de type A Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle). Cette acceptation signifie le début du processus d'examen du dossier.

Selon les termes de l'accord défini entre les deux parties, Medicis a versé à Ipsen 25 millions de dollars liés à l'annonce rendue publique. Dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA, Medicis versera un paiement additionnel de 75 millions de dollars à Ipsen et commercialisera Reloxin® aux États-Unis.

**Le 7 janvier 2009** – Ipsen a annoncé que la FDA lui a notifié que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle) a été étendue au 13 avril 2009. À l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière. En outre, elle a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de la toxine botulique de type A d'Ipsen est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

#### *BIM 51077 (GLP-1) – Taspoglutide*

**Le 10 juin 2008** – Ipsen a annoncé que le taspoglutide, antidiabétique expérimental de Roche et Ipsen, s'est avéré généralement bien toléré et efficace chez des patients avec diabète de type 2, entraînant une amélioration significative du contrôle de la glycémie et une perte de poids après seulement huit semaines de traitement.

Issu de la recherche Ipsen, le taspoglutide, premier analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain pour administration monohebdomadaire, est une molécule similaire au GLP-1 naturel, hormone qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie.

Sur la base des résultats prometteurs de phase II, présentés devant l'*American Diabetes Association* (ADA) à San Francisco, États-Unis, Roche a pris la décision de faire entrer le taspoglutide en phase III d'expérimentation clinique, le programme a démarré au second semestre 2008.

En 2006, Roche a en effet exercé son droit d'option portant sur l'acquisition de la licence du taspoglutide d'Ipsen et a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation de cette molécule dans le monde entier, sauf au Japon où ces droits sont partagés avec Teijin et en France où le Groupe peut faire valoir ses droits de co-marketing.

#### *Decapeptyl® – formulation 6 mois*

**Le 12 février 2008** – Ipsen a annoncé que son partenaire Debiopharm a présenté les résultats d'une étude de phase III avec sa nouvelle formulation 6 mois de Décapeptyl® 1, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) dans le traitement du cancer avancé de la prostate. Les résultats présentés montrent une efficacité et une tolérance similaires aux formulations de triptoréline 1 et 3 mois déjà commercialisées.

Cette étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux injections consécutives à 6 mois d'intervalle d'une formulation 6-mois de triptoréline chez 120 patients présentant un cancer avancé de la prostate, a montré que 97,5 % des patients ont atteint les seuils de castration (testostérone < 1.735 nmol/L ou 50 ng/dL) 28 jours après la première injection et que chez 93 % des patients, le taux de la testostérone plasmatique était maintenu au-dessous du seuil de castration, de la semaine 8 à la semaine 48.

Ces résultats d'efficacité et de tolérance sont similaires à ceux obtenus avec les administrations répétées des formulations 1 et 3 mois de la triptoréline dans les études précédentes. De

plus, la tolérance locale est bonne puisque seulement 6,7 % des patients traités ont reporté spontanément des effets indésirables au site d'injection.

Selon les termes de l'accord rendu public le 31 octobre 2007, Ipsen a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevets relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

Le 25 septembre 2008, le Groupe a annoncé le début du processus d'enregistrement en Europe de la formulation à libération prolongée sur 6 mois de Décapeptyl®, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) développée par Debiopharm, pour le traitement localement avancé ou métastatique du cancer hormono-dépendant de la prostate. Le 31 octobre 2007, Ipsen a acquis de Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de la nouvelle formulation sur 6 mois de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

#### **Citrate de Torémifène (Acapodene®)**

**Le 25 février 2008** – Ipsen a annoncé que GTx Inc., dont le Groupe a pris en licence les droits européens pour le citrate de torémifène 80 mg en septembre 2006, a présenté les résultats de la première étude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, sur les effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*androgen deprivation therapy*, ADT) chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé.

Sur la base de ces résultats positifs, Ipsen prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne au cours de l'année 2009.

La castration hormonale, utilisant soit les analogues de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*), soit la castration chirurgicale est le traitement le plus commun du cancer de la prostate à un stade avancé, dont l'efficacité a été démontrée. Cependant, leur utilisation influant sur les taux de testostérone et d'œstrogène peut entraîner une perte de densité minérale osseuse, pouvant conduire à des fractures ostéoporotiques et à d'autres effets indésirables tels qu'un changement du profil lipidique, une gynécomastie, et des bouffées de chaleur.

#### **Ginkor Fort®**

**Le 1<sup>er</sup> janvier 2008** – Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre. Ipsen a également accordé une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence.

Ce transfert s'inscrit dans la stratégie d'Ipsen de se concentrer sur les domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie neurologie et hématologie), tout en optimisant son portefeuille de produits de médecine générale. Il s'effectue dans le contexte du retrait des médicaments veinotropes de la liste des spécialités remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Selon l'accord, GTF versera à Ipsen 10,6 millions d'euros auxquels viendront s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008.

Ipsen fournira le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

#### **Acquisition de l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 détenus par Octagen**

**Le 5 juin 2008** – Ipsen et Octagen ont signé un accord d'achat à la finalisation duquel tous les actifs d'Octagen liés à OBI-1 seront cédés à Ipsen, qui acquerra ainsi le contrôle total du développement clinique d'OBI-1.

L'Université Emory (Atlanta, GA, États-Unis), détenteur des brevets d'OBI-1, en a concédé la licence à Octagen (Wilmington, Delaware, États-Unis), qui a signé à son tour un accord exclusif mondial de sous-licence avec Ipsen en 1998.

OBI-1 est un produit de biotechnologie développé pour le traitement de l'hémophilie, entièrement produit par Ipsen à partir de techniques recombinantes sur ses sites de Milford (Massachusetts, États-Unis) et de Wrexham (Pays de Galles, Royaume-Uni).

Avant cette transaction, Octagen était responsable du développement préclinique et clinique d'OBI-1, et avait concédé à Ipsen la sous-licence de certains droits liés à la fabrication, aux activités réglementaires et à la commercialisation d'OBI-1. Dans ce contexte, Ipsen avait accepté de verser certains paiements échelonnés à Octagen et des redevances basées sur le chiffre d'affaires futur d'OBI-1. Ipsen avait alors acquis 21,45 % du capital d'Octagen.

En application de l'accord d'achat d'actifs annoncé, à l'issue de la réalisation effective de la transaction, Ipsen a versé à Octagen un premier montant de 10,5 millions de dollars (5,7 millions d'euros à la date de clôture). Par la suite, Ipsen pourra être amené à verser des paiements échelonnés supplémentaires, sous réserve de l'obtention de l'autorisation d'entrer en phase III, puis plus tard, de l'obtention des autorisations de mise sur le marché du produit aux États-Unis et en Europe, le total de ces paiements additionnels pouvant atteindre 26,0 millions de dollars. En outre, une fois le produit commercialisé et pour une durée définie, Ipsen paiera une redevance calculée sur son chiffre d'affaires dans chaque pays, dont le taux est à un chiffre, faible à moyen, déterminée sur une échelle mobile ascendante en fonction de certains seuils de ventes.

Dès la réalisation effective de cette transaction relative à tous les actifs d'OBI-1, Ipsen a cédé également à Octagen sa participation dans cette société.

**Le 17 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition de tous les actifs relatifs à OBI-1 d'Octagen Corporation annoncée le 5 juin 2008 suite à l'approbation de ses actionnaires. Ipsen a par conséquent effectué un premier versement à Octagen de 10,5 millions de dollars et a cédé à Octagen sa participation dans cette société.

#### **Prise de participation dans Vernalis Inc. et dans Vernalis Plc. et acquisition des droits sur le territoire nord-américain d'Apokyn®**

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé avoir conclu un accord avec Vernalis (R&D) Ltd et Vernalis Plc. situées au Royaume-Uni concernant l'acquisition de la filiale américaine Vernalis Pharmaceuticals Inc. (« Vernalis Inc. »), ainsi que les droits de développement et de commercialisation du médicament Apokyn® aux États-Unis.

Cette opération apporte à Ipsen l'expertise d'une équipe commerciale dédiée et expérimentée en neurologie qui se charge déjà de la commercialisation d'Apokyn® (apomorphine HCl) aux États-Unis auprès de neurologues, dont beaucoup seront potentiellement des prescripteurs de Dysport®. Ipsen a déposé une demande de mise sur le marché de Dysport® (toxine botulique de type A) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) qui l'a accepté en janvier 2008, dans le traitement de la dystonie cervicale. Dans ce contexte, cette transaction permet à Ipsen d'accéder à une entité commerciale totalement opérationnelle qui détient l'expertise et l'infrastructure nécessaire à la commercialisation de Dysport® dans les meilleurs délais dès l'obtention des autorisations réglementaires de la FDA. L'acquisition de Vernalis Inc. est donc stratégique pour Ipsen. Elle représente une étape significative vers le déploiement d'une franchise mondiale en médecine de spécialité avec une présence directe dans le domaine de la neurologie en Amérique du Nord, le plus important marché pharmaceutique mondial, et dans la mise à disposition au niveau mondial de traitements en médecine de spécialité.

**Le 1<sup>er</sup> juillet 2008** – À la suite de l'approbation des actionnaires de Vernalis Plc, Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn® et des opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis. La souscription par Ipsen de 35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix nominal de £0,05 (5 pences) par action Vernalis Plc., conformément aux accords d'acquisition, a également été réalisée à cette date.

### Accord de fusion avec Tercica Inc.

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé qu'une filiale d'Ipsen a conclu un accord définitif de fusion avec Tercica afin d'acquérir le solde d'environ 44,9 millions d'actions de Tercica (sur une base totalement diluée) non encore détenues par le groupe Ipsen dans le capital de Tercica au prix de 9,0 dollars par action payable en numéraire, soit un montant total d'acquisition d'environ 404 millions de dollars. Ipsen et ses filiales détenaient environ 25,3 % des actions émises par cette société biopharmaceutique américaine spécialisée en endocrinologie.

Dans le cadre de la transaction, Ipsen avait aussi pris l'engagement d'exercer son warrant afin d'acheter des actions Tercica pour un prix d'exercice de 37 millions de dollars et de convertir ses obligations convertibles en actions Tercica ; suite à l'exercice du warrant et la conversion de ses obligations, Ipsen détiendrait environ 42,6 % du capital de Tercica en faisant l'hypothèse de non-exercice des options de souscription. Ipsen prévoyait de financer cette opération aux moyens de ses disponibilités financières internes existantes et d'un emprunt bancaire déjà en place.

Le prix proposé par action en numéraire représentait une prime de 104 % sur le cours de clôture de l'action Tercica au 4 juin 2008, ainsi qu'une prime de 74 % et de 49 % sur la moyenne des cours de clôture au cours des trois et

six derniers mois pondérée par le volume des transactions durant cette période, offrant ainsi une parfaite sécurité aux actionnaires de Tercica Inc.

Le Conseil d'Administration de Tercica, suivant la recommandation unanime et l'approbation par le Comité Spécial, qui est conseillé par des conseils juridiques et financiers indépendants, a approuvé l'accord de fusion et a recommandé aux actionnaires de Tercica de voter en faveur de la fusion.

Ipsen a négocié un accord aux conditions de marché avec le Comité Spécial de Tercica, lequel a été soumis au vote affirmatif des détenteurs de la majorité des actions de Tercica émises à la date de réalisation et aux approbations réglementaires habituelles.

**Le 23 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir souscrit le 22 juillet 2008 à de nouvelles actions ordinaires de Tercica Inc., avoir exercé entièrement le warrant émis par Tercica en octobre 2006 et avoir converti entièrement les obligations convertibles, émises par Tercica en octobre 2006 et en septembre 2007.

Dans le cadre de l'émission par Tercica le 11 juillet 2008 de 590 580 actions ordinaires au profit de Genentech Inc., au titre du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica et Genentech en date du 6 juillet 2007, et conformément aux termes du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica et Ipsen, Tercica a émis 410 831 actions ordinaires au bénéfice d'Ipsen pour un prix de souscription global d'environ 3,66 millions de dollars, soit un prix par action de 8,92 dollars (c'est-à-dire le cours de clôture de l'action ordinaire Tercica le 21 juillet 2008 sur le NASDAQ).

Par ailleurs, conformément à l'annonce faite le 5 juin 2008, Ipsen a exercé entièrement, le 22 juillet 2008, le warrant émis par Tercica, ayant pour résultat l'émission de 4 948 795 actions ordinaires de Tercica, à un prix par action de 7,41 dollars, soit un prix d'exercice global d'environ 36,67 millions de dollars.

Le 22 juillet 2008, Ipsen a également entièrement converti ses obligations convertibles Tercica, ayant pour résultat l'émission de 10 774 806 actions ordinaires de Tercica.

Du fait de l'exercice du warrant de Tercica, de la conversion des obligations convertibles de Tercica et de la souscription d'actions additionnelles, le Groupe Ipsen détenait approximativement 42,6 % des actions ordinaires en circulation de Tercica (sur la base d'une absence d'exercice d'options de souscription d'actions supplémentaire).

**Le 17 octobre 2008** – Ipsen a annoncé que les actionnaires de Tercica Inc. réunis en assemblée générale extraordinaire le 16 octobre 2008 à Brisbane (Californie) se sont prononcés sur l'approbation de l'acquisition déjà annoncée de Tercica, Inc. par Ipsen. Le nombre requis d'actions à droit de vote ont été exprimés en faveur de l'opération. À l'issue de l'assemblée, l'opération a été finalisée, le certificat de fusion enregistré et la fusion est devenue effective le 16 octobre 2008.



## 6.4 DEGRÉ DE DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ À L'ÉGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCÉDÉS DE FABRICATION

Les éléments de degré de dépendance du Groupe à l'égard de brevets, de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication sont décrits

dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence, en particulier aux paragraphes 4.1.5, 4.1.6, 4.1.7, 4.1.9, 4.1.10, 4.1.11, 4.1.13, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5 et 4.2.6.

## 6.5 ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDÉE TOUTE DÉCLARATION DE LA SOCIÉTÉ CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE

La position concurrentielle du Groupe est essentiellement exposée dans les développements des paragraphes 6.1 et 6.2 du présent document de référence dans lesquels le Groupe identifie ses principaux concurrents. La société IMS qui est l'une des sociétés spécialisées dans le traitement des données de ventes de l'industrie pharmaceutique dans le monde entier fournit des données (notamment IMS – MIDAS/ex-Manufacturers) permettant la détermination de parts de

marché. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues sur le site : [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com). Pour sa part, le Groupe ne fournit pas de parts de marché, car il estime que les données provenant des tiers sont susceptibles de ne refléter qu'imparfaitement les ventes effectivement réalisées par le Groupe et ses concurrents. Par ailleurs, les ventes des concurrents du Groupe peuvent être obtenues directement auprès de ceux-ci.

## 6.6 RÉGLEMENTATION

L'industrie pharmaceutique internationale est hautement réglementée par les autorités gouvernementales. La réglementation s'étend à la quasi-totalité des activités du Groupe, de la Recherche et du Développement, à la commercialisation, aux sites de production et aux procédés de fabrication. Dans chacun des pays où il commercialise ses produits ou mène ses recherches, le Groupe doit se conformer aux normes fixées par les autorités réglementaires locales et par toute

autorité réglementaire supranationale compétente. Ces autorités incluent en particulier l'*European Medicines Agency* (EMA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), la *UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni et la *Food & Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, ainsi que divers autres organismes réglementaires, en fonction du marché considéré.

### 6.6.1 Autorisation réglementaire

Dans l'Union européenne, il existe actuellement trois méthodes d'obtention d'autorisation de mise sur le marché de médicaments : la procédure centralisée, la procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle. Dans le cadre de la procédure centralisée, il convient de déposer directement auprès de l'EMA (basée à Londres) une demande d'autorisation de mise sur le marché qui s'appliquera à tous les pays de l'Union européenne. Cette procédure est obligatoire pour tous les produits issus de biotechnologies ou appartenant à certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie, la virologie, les maladies neurodégénératives, ou le diabète. Elle est optionnelle pour les autres composés chimiques nouveaux pour lesquels les procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée peuvent être également choisies. Dans le cadre de la procédure décentralisée, il convient de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché simultanément dans tous les États membres dans lesquels on souhaite commercialiser le médicament. L'évaluation est menée par un État choisi comme État membre

de référence et la décision d'accorder l'autorisation de mise sur le marché dans chacun des États membres concernés se fait simultanément. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'autorisation est accordée dans l'un des pays de l'Union européenne, puis le bénéficiaire demande la reconnaissance de cette décision par d'autres pays de l'Union européenne. Cette procédure est utilisée notamment lorsque le produit est enregistré dans un État membre de l'Union européenne et que la société souhaite étendre l'enregistrement à d'autres pays. Un système d'autorisation nationale demeure en vigueur pour des enregistrements locaux limités à un seul pays.

En Europe, pour tout produit de santé, les agences nationales telles que l'AFSSAPS en France effectuent des évaluations (scientifiques et médico-économiques), procèdent à des contrôles (contrôles de laboratoire et portant sur la publicité) et inspectent les sites industriels. Elles coordonnent des activités de vigilance en termes de santé pour tous les produits (pharmacovigilance,



hémovigilance, matériovigilance, surveillance des dispositifs médicaux et cosmétovigilance). Au plan européen, les agences nationales participent aux systèmes d'évaluation et de contrôle avec l'EMA.

Aux États-Unis, la FDA réglemente et régit les essais, les autorisations, la fabrication, l'étiquetage et le conditionnement des médicaments en développement ou commercialisés sur le territoire américain. La procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament par la FDA est similaire à celle suivie dans d'autres pays. La demande d'autorisation d'un nouveau médicament (*New Drug Application*, NDA) ne peut être déposée qu'après la démonstration de l'efficacité et de l'absence de risques relatifs au médicament concerné par des études intensives chez l'animal et des essais cliniques approfondis chez l'homme.

Le processus d'autorisation peut durer de six mois à quatre ans aux États-Unis et varie au sein de l'Union européenne, en fonction de la qualité des éléments fournis, du degré de contrôle exercé par l'autorité réglementaire compétente, de l'efficacité des procédures d'instruction du dossier et de la nature du produit.

Quand l'autorisation de mise sur le marché a été accordée sur un territoire donné, le nouveau médicament peut être prescrit par les médecins dans ce territoire. Par la

suite, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament doit soumettre des rapports périodiques aux autorités réglementaires mentionnant tout cas de réaction indésirable. Pour certains médicaments, les autorités réglementaires requièrent des études supplémentaires (phase IV) afin d'évaluer les effets à long terme du médicament ou de recueillir des informations sur son utilisation dans des situations particulières.

Les autorités réglementaires exigent également le respect de normes s'agissant des pratiques de laboratoire, des pratiques cliniques et des pratiques de fabrication.

Les sites de fabrication localisés hors des États-Unis et fabricant des produits importés sur le marché américain doivent en outre être approuvés par la FDA produit par produit et sont sujets à des inspections périodiques par cette administration.

L'autre domaine comportant des autorisations administratives est lié à la Directive européenne IPPC (*Integrated Pollution Prevention and Control*) relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution tel que décrite au paragraphe 8.2.1 de ce document. Ces demandes d'autorisations peuvent être lourdes (plusieurs mois), et peuvent en l'espèce être responsables du retard de mise sur le marché.

## 6.6.2 Bonnes Pratiques de Fabrication

En plus de l'obtention de l'autorisation réglementaire concernant ses produits, tous les sites de production du Groupe doivent être conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Le terme de BPF (ou, en anglais, de GMP, *Good Manufacturing Practices*) est utilisé au plan international pour décrire un ensemble de principes et de procédures que doivent suivre les fabricants de produits à usage thérapeutique pour s'assurer que ces derniers seront adéquats pour l'utilisation chez l'homme. L'un des principes de base des BPF est de postuler que la qualité d'un produit ne peut être uniquement testée sur un lot, mais doit être vérifiée à tous les stades du processus

de fabrication. Les directives en matière de qualité incluent des exigences ayant trait aux méthodes, sites et contrôles utilisés pour la conception, la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et le stockage des médicaments, y compris des directives concernant l'installation et l'entretien de l'équipement utilisé pour la fabrication. Dans la plupart des pays, le respect des BPF constitue le critère de base pris en compte pour l'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques. Tous les sites du Groupe respectent les règles de BPF au regard des normes requises sur leur lieu d'implantation et des marchés qu'ils desservent.

## 6.6.3 Fixation et contrôle des prix

La réglementation peut prendre la forme de fixation et de contrôle des prix de vente dans certains pays où le Groupe commercialise ses produits. Ces contrôles sont réalisés en vertu de la loi ou parce que le gouvernement ou d'autres prestataires de soins dans un pays donné sont les principaux acheteurs des produits ou les remboursent aux acheteurs. Les mécanismes de contrôle des prix fonctionnent différemment selon les pays. Il peut en résulter d'importantes différences entre les marchés, pouvant être accrues par des fluctuations monétaires. Ces différences de prix peuvent être également exploitées par des négociants importateurs parallèles qui achètent des produits de marque sur des marchés où leur prix est faible afin de les revendre sur d'autres où il est plus élevé.

Ces dernières années, les efforts de contrôle des dépenses de santé par les autorités publiques ont abouti à un renforcement de la rigueur des politiques de remboursement dans la plupart des pays où le Groupe exerce ses activités, particulièrement en

Europe de l'Ouest où les systèmes de santé contrôlés par l'État (avec remboursement par celui-ci d'une partie des dépenses de santé) sont la règle. Les mesures de contrôle des coûts directs peuvent revêtir diverses formes, dont une réduction obligatoire du prix (ou un refus de son augmentation), un accroissement de la quote-part du coût à la charge du patient (réduction du tiers payant), le retrait de certains produits des listes de produits remboursables, des alignements de prix de remboursement sur la base du prix le plus bas disponible dans une catégorie, des analyses du rapport bénéfice-coût des médicaments prescrits et un encouragement de la croissance du marché des produits génériques. En outre, lors de la fixation du prix d'un produit, l'autorité nationale prend en compte le prix du même produit dans d'autres pays.

Dans certains pays européens, les gouvernements agissent également sur les prix des médicaments de façon indirecte, par le contrôle des systèmes nationaux de santé qui financent

une partie importante des coûts liés à ces produits. En France, par exemple, une autorité gouvernementale fixe le prix des médicaments remboursables en prenant en compte la valeur scientifique du produit ainsi que les accords conclus entre les autorités gouvernementales et les laboratoires pharmaceutiques. Le prix d'un médicament dépend, d'une part, des bénéfices que celui-ci confère en termes d'amélioration du service médical rendu et d'innovation et, d'autre part, d'une analyse économique le comparant aux traitements existants.

Par ailleurs, en France, une convention pluriannuelle, signée entre les entreprises et le Comité Économique des Produits de Santé, fixe un objectif d'évolution de la dépense pharmaceutique nationale. En cas de dépassement de ce dernier, les entreprises conventionnées sont soumises au versement de remises quantitatives calculées en fonction, d'une part, de la croissance d'agrégats par classes pharmacothérapeutiques, et, d'autre part, du chiffre d'affaires de chaque entreprise.

La loi française n 2004-810 du 13 août 2004 a institué une Haute Autorité de Santé, chargée entre autres d'évaluer et de

hiérarchiser le service attendu ou rendu des actes, prestations et produits de santé. Cette dernière a notamment été amenée à rendre des avis sur les médicaments du Groupe dont le service médical rendu a été qualifié d'insuffisant. C'est ainsi que Bedelix® a été déremboursé le 1<sup>er</sup> mars 2006 et Ginkor Fort® le 1<sup>er</sup> janvier 2008.

En ce qui concerne Tanakan®, le 25 octobre 2006, le ministre français de la Santé et des Solidarités a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au *Journal Officiel*.

Par ailleurs, une contribution sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques est prélevée chaque année, et son taux est fixé en fin d'année, lors du vote de la loi de financement de la Sécurité sociale. Son taux était de 1,76 % en 2006, 1 % en 2007 et reste inchangé pour 2008 soit 1,0%. En 2008, cette contribution, non-déductible fiscalement, a négativement affecté le résultat opérationnel du Groupe de 3,1 millions d'euros (contre 3,4 millions d'euros en 2007).



# 7

## STRUCTURE JURIDIQUE DU GROUPE

71	RELATIONS MÈRE-FILIALES	56
72	ORGANIGRAMME	56
73	ACQUISITIONS ET RESTRUCTURATIONS	57
	7.3.1. Acquisition de sociétés étrangères	57
	7.3.2. Fusion absorption	57
	7.3.3. Apport partiel d'actifs	57

## 7.1 RELATIONS MÈRE-FILIALES

La société mère Ipsen S.A. a vis-à-vis de l'ensemble de ses filiales une activité de holding simple et n'exerce pas d'activité économique propre. Ipsen S.A. emploie un certain nombre de cadres dirigeants qui font l'objet de détachement et de refacturation dans le cadre décrit au chapitre 20.2.7.2. Les refacturations se sont élevées en 2008 à 12,5 millions d'euros. Le Groupe exerce son activité au travers de 45 filiales consolidées, comme indiqué au chapitre 20.1.31.

Les sociétés du Groupe exercent les fonctions de Recherche et Développement, de production, de commercialisation et

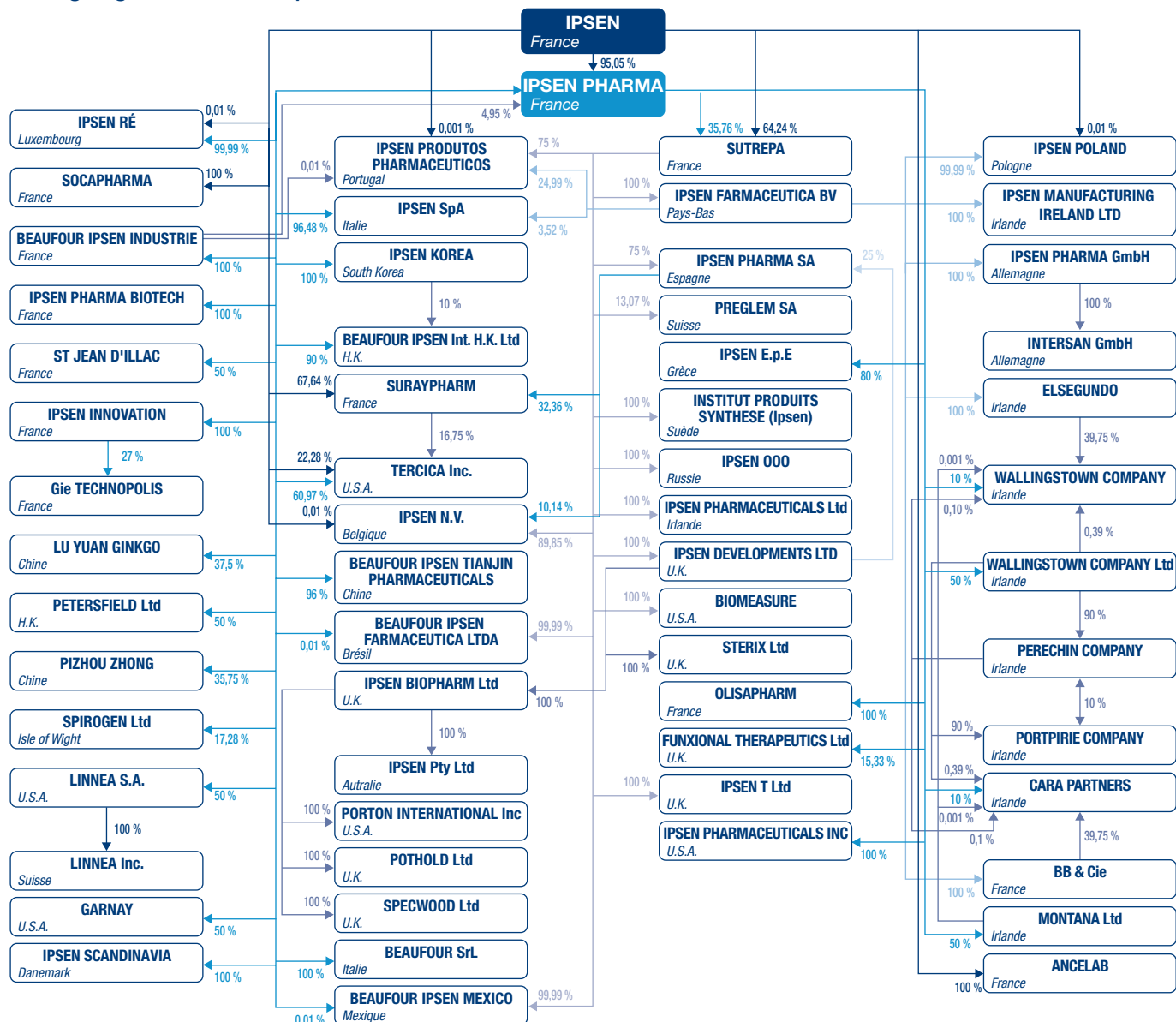
de gestion administrative du Groupe. Elles détiennent les actifs qu'elles exploitent dans le cadre de leur activité et le chapitre 20.1.4.3 indique la répartition de ces actifs par zone géographique.

Comme précisé au chapitre 18.1, la Société Ipsen S.A. est contrôlée par la société de droit luxembourgeois Mayroy. La description de cette société et de son actionnariat sont présentés au chapitre 18.

## 7.2 ORGANIGRAMME

Les pourcentages indiqués correspondent aux pourcentages de capital et de droits de vote détenus dans chaque société.

### Organigramme du Groupe au 31 décembre 2008



La société Ipsen Pharmaceuticals Inc a été absorbée par la société Tercica inc avec effet au 1<sup>er</sup> janvier 2009.



## 7.3 ACQUISITIONS ET RESTRUCTURATIONS

À l'exception des opérations de restructurations juridiques en France décrites ci-après, le Groupe n'a procédé à aucune

opération de restructuration significative au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

### 7.3.1. Acquisition de sociétés étrangères

En juillet 2008, le Groupe a acquis 100 % des actions de la société Vernalis Pharmaceuticals Inc., société de droit américain, et a pris une participation dans la société Vernalis plc, société de droit anglais. Les modalités de ces acquisitions sont décrites au paragraphe 6.3.2 du présent document de référence.

Le 16 octobre 2008, le Groupe a acquis le solde des actions non encore détenues de la société Tercica Inc, société de droit américain. Les modalités de cette acquisition sont décrites au paragraphe 6.3.2 du présent document de référence.

### 7.3.2. Fusion absorption

En novembre 2008, le Groupe a simplifié son organigramme en fusionnant avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2008 les sociétés Beaufour Ipsen Pharma et S.C.R.A.S., renommée Ipsen Pharma, par absorption de la première par la seconde.

L'opération de fusion constitue une réorganisation interne au Groupe Ipsen dans le but de simplifier son organigramme et de rationaliser les flux financiers et comptables existants entre ces deux sociétés.

Cette réorganisation n'a pas eu d'effet sur le périmètre d'activité du Groupe qui est resté identique.

S'agissant d'une fusion de deux entités sous contrôle commun, l'opération a été réalisée à valeur nette comptable arrêtée au 31 décembre 2007.

À l'occasion de cette opération, Messieurs Alain Auvray et Gérard Varona ont été nommés commissaires à la fusion par ordonnance de Monsieur le Président du Tribunal de Commerce de Paris en date du 10 avril 2008.

En conclusion de leurs travaux, les commissaires à la fusion ont indiqué :

- que la valeur des apports n'était pas surévaluée et était, en conséquence, au moins égale au montant de l'augmentation de capital de la société bénéficiaire de l'apport majorée de la prime d'apport ;
- que le rapport d'échange des titres était équitable.

### 7.3.3. Apport partiel d'actifs

En décembre 2008, le Groupe a procédé à un apport partiel d'actif avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2008 de la société Ipsen Pharma à la société Sofarm, renommée Ipsen Innovation.

Cet apport partiel d'actif constitue une réorganisation interne au Groupe Ipsen dans le but d'individualiser dans une entité juridique spécifique les activités de recherche du Groupe en France.

S'agissant d'un apport d'actifs entre deux entités sous contrôle commun, l'opération a été réalisée à valeur nette comptable arrêtée au 31 décembre 2007.

À l'occasion de cette opération, Messieurs Alain Auvray et Gérard Varona ont été nommés commissaires à la scission par ordonnance de Monsieur le Président du Tribunal de Commerce de Paris en date du 10 juillet 2008.

En conclusion de leurs travaux, les commissaires à la scission ont indiqué :

- que la valeur des apports n'était pas surévaluée et était, en conséquence, au moins égale au montant de l'augmentation de capital de la société bénéficiaire de l'apport ;
- que la rémunération de l'apport était équitable.



# 8

## PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1	SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS	60
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	61
8.2.1	Réglementation en matière d'environnement	61
8.2.2	Conséquences environnementales de l'activité du Groupe	61

## 8.1 SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS

Le siège social de la Société ainsi que sa direction administrative sont situés en France. Le siège opérationnel du Groupe est situé en France et au Royaume-Uni. Le Groupe possède ou loue des sites de Recherche et Développement à travers l'Europe (France, Espagne et Royaume-Uni) et aux États-Unis (Boston).

Le Groupe fabrique actuellement la majeure partie des principes actifs relatifs à ses produits principaux et aux produits qui semblent hautement prometteurs pour la croissance future du Groupe dans ses sites primaires de fabrication. Dans ces sites de production de principes actifs, le Groupe traite ses matières premières, qui comprennent principalement des argiles naturelles, des sources végétales naturelles, du *Ginkgo biloba* et des peptides en phase solide.

La seconde phase des processus de fabrication du Groupe se déroule dans des sites secondaires, où des formes de dosages secondaires sont produites et conditionnées, et où certains produits protéiniques sont purifiés et formulés.

En plus de ses sites de recherche et de fabrication primaire et secondaire, le Groupe assure, seul ou avec des partenaires, la gestion de cinq plantations d'arbres ou de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis. Les sites de Cork, Locarno, Saint-Jean-d'Ilac et de Garnay sont détenus en Joint-Ventures.

Les sites industriels ou agricoles du Groupe sont les suivants :

Localisation	Principaux produits	Spécialisation
Dreux (France)	Tous produits finis médecine générale	Formes orales à grand volume, 1,118 million de sachets, 738 millions de comprimés, 313 millions de gélules, 74,3 millions de boîtes, 243 milliers de litres de solutés produits. Développement analytique et production des médicaments destinés aux essais cliniques.
Signes (France)	Décapeptyl® Somatuline®	Formulations injectables à libération prolongée de peptides.
L'Isle-sur-la-Sorgue (France)	Semi fini Smecta®	Usine de principes actifs (« API »), fabrication annuelle supérieure à 3 000 tonnes <sup>(1)</sup> d'argiles thérapeutiques utilisées pour des produits en gastro-entérologie.
Wrexham (Royaume-Uni)	Dysport®	Élaboration de principes actifs (BAS), purification et formulation de produits protéiniques biologiques.
Dublin (Irlande)	Triptoréline (Décapeptyl®) Lanréotide (Somatuline®)	Usine de principes actifs (« API »), synthèse de peptides en phase solide.
Cork (Irlande)	EGb 761®	Extrait végétal standardisé de feuilles de <i>Ginkgo biloba</i> .
Tianjin (Chine)	Smecta®	Approvisionnement local du marché pour la Chine. Le site fonctionne en joint-venture avec des associés locaux.
Locarno (Suisse)		Extraits d'origine naturelle à base de plantes (y compris de <i>Ginkgo biloba</i> ) et synthèse chimique associée pour les industries pharmaceutique et cosmétique.
Captieux (France)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Saint-Jean-d'Ilac (France)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Garnay (États-Unis)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Lu Yuan (Chine)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Station de séchage de feuilles fondée en 1996, exploitée avec des associés locaux.
Zhong Da (Chine)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Station de séchage de feuilles exploitée avec des associés locaux.

(1) Données de l'exercice 2008.

Le Groupe est propriétaire de l'ensemble de ses sites de production, à l'exception :

- du terrain sur lequel a été construit le site de Cork (Irlande) qui a été pris à bail pour une durée de 100 ans, le Groupe étant néanmoins propriétaire des constructions ;
- des terrains sur lesquels ont été construites les stations de séchage de Lu Yuan et Zhong Da (Chine) pour lesquels le Groupe détient un droit d'occupation conforme à la législation chinoise, le Groupe étant néanmoins propriétaire des constructions.

## 8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

### 8.2.1 Réglementation en matière d'environnement

Les activités du Groupe et en particulier les sites de production qu'il exploite en Europe de l'Ouest, ainsi qu'en Chine, sont réglementées au titre de la législation sur l'environnement, qui leur est applicable.

En Europe de l'Ouest, tous les sites de production sont situés dans des pays appartenant à l'Union européenne (à l'exception de celui de Locarno, en Suisse). Au sein de l'Union européenne, le droit de l'environnement industriel connaît un fort développement depuis le début des années 1980. Les sites industriels sont notamment soumis à la directive communautaire n° 96/61 du 24 septembre 1996 relative à la prévention et à la réduction intégrée de la pollution. Cette directive instaure un système imposant des formalités d'exploitation spécifiques (déclaration ou obtention d'une autorisation d'exploitation) et couvre l'ensemble des problématiques environnementales auxquelles un site industriel peut être confronté (gestion des déchets, rejets dans l'environnement, utilisation, manipulation et entreposage de substances toxiques ou dangereuses, etc.). Cette directive a fait l'objet de mesures de transposition en droit national dans chacun des pays de l'Union européenne, qui s'imposent à chacun des sites du Groupe situés sur le territoire de ces pays.

Par ailleurs, le Parlement européen a adopté, le 21 avril 2004, la directive n° 2004/35 sur la responsabilité environnementale relative à la prévention et à la réparation des dommages environnementaux. Cette directive met en place un régime original de responsabilité dans lequel les actions sont conduites uniquement par une autorité indépendante à créer. Cette directive, qui n'est pas encore transposée dans les pays de l'Union européenne, ne fera que compléter les mécanismes de responsabilité civile en cas de pollution des eaux et des sols auxquels sont d'ores et déjà soumis les sites du Groupe.

En outre, le Conseil Environnement de décembre 2006 a adopté le texte final du règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* – enregistrement, évaluation, autorisation et restrictions relatifs

aux substances chimiques). Ce règlement vise à améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en préservant la compétitivité de l'industrie chimique de l'Union européenne et sa capacité à innover. REACH est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007. L'analyse du règlement REACH faite en 2007-2008 permet de s'assurer que l'impact de ce règlement est mineur sur les activités du Groupe.

Ipsen est en veille concernant les directives en cours de réflexion sur des réglementations concernant l'efficacité énergétique et les gaz à effet de serre.

Le Groupe exploite également un site de production en Suisse. En matière d'environnement, la Suisse dispose d'une réglementation similaire à celle de l'Union européenne.

En Europe de l'Ouest, le Groupe dispose de l'ensemble des autorisations nécessaires à son activité et respecte l'ensemble de la réglementation applicable à son activité et à ses sites de production.

Dans le contexte de son intégration croissante aux circuits commerciaux internationaux, la Chine développe depuis quelques années un cadre réglementaire spécifique en matière d'environnement. Les sites de production exploités par le Groupe en Chine sont donc soumis à un ensemble de règles en la matière. Les sites de production exploités par le Groupe en Chine disposent de l'ensemble des autorisations et permis nécessaires à leur exploitation et respectent l'ensemble des dispositions réglementaires en matière d'environnement qui leur sont applicables.

Dans cet environnement très réglementé, la préoccupation première de la Direction Qualité, Environnement, Santé et Sécurité Groupe (QEHS) est la conformité réglementaire. Ainsi la Direction QEHS Groupe s'est attaché à la rédaction de Standards Globaux Environnement, Santé et Sécurité (EHS) afin que chaque site s'assure de la conformité de ses activités et installations par rapport aux exigences légales qui lui sont applicables.

### 8.2.2 Conséquences environnementales de l'activité du Groupe

#### ■ 8.2.2.1 Consommation des ressources en énergie, en eau, matières premières et rejets dans l'eau, l'air et les sols

##### Consommation d'énergie

La consommation d'énergie du Groupe s'établit à 134 378 267 kWh en 2008 à comparer à 127 067 245 kWh en 2007, soit une hausse de 5,75 %.

Cette hausse de la consommation énergétique est à mettre en perspective avec la croissance totale des volumes produits qui est de plus de 8,33 %. Cette efficacité énergétique est le résultat d'une politique volontaire de mise en place d'actions de limitation engagées sur la plupart des sites.

Le site de Tianjin a enregistré une baisse significative de 10,05 % de sa consommation d'énergie entre 2007 et 2008 et ce malgré une hausse de 2,43 % de sa production. Ce résultat est la conséquence de la mise en place de programmes de gestion des énergies. Le site de Dreux a connu une légère augmentation de sa consommation d'énergie de 6,49 % et ce malgré une hausse de la production de 12,41 % et la mise en service de deux nouvelles lignes de production. Les sites de Dublin et de Wrexham ont connu une hausse de leurs consommations d'énergie entre 2007 et 2008. Ces hausses sont plus fortes que l'augmentation de leurs volumes produits. Ces évolutions s'expliquent dans les deux cas par la construction et la mise en œuvre de nouvelles installations (nouveau bâtiment de lyophilisation pour Dublin et Unit 12 pour



Wrexham). Le site de Signes a vu en 2008 sa consommation énergétique baisser de 7,53 % malgré une progression de 7,63 % de sa production. Cette économie d'énergie s'explique par la mise en place de nouveaux processus de production moins consommateurs d'énergie.

Le ratio de consommation d'énergie sur chiffre d'affaires reste stable avec une valeur de 138 kWh par milliers d'euros en 2007 et en 2008.

La consommation des différentes sources d'énergie se répartit ainsi :

Électricité	44,4 %
Gaz	44,2 %
Fuel	11,4 %

On constate que la répartition entre les différentes sources d'énergie se stabilise par rapport à 2007. L'analyse de la consommation de fuel est à rapprocher du statut juridique des sites. Dans les sites de production pleinement détenus par Ipsen, seuls Tianjin et Signes ont consommé du fuel. Des mesures de transfert vers des sources d'énergies moins polluantes sont mises en place. À Tianjin, les installations au fuel ont été remplacées par des équipements au gaz, ainsi la consommation de fuel a diminué de 46,10 % entre 2007 et 2008. Parallèlement en 2008, le site de Signes a aussi réduit sa consommation de 30,48 % par rapport à 2007. Dans le cas des Joint-Ventures, trois sites sur quatre consomment du fuel. Le site de Locarno représente 76 % de la consommation de fuel des Joint-Ventures.

En 2008 et sur la plupart des sites, des campagnes de sensibilisation pour le personnel continuent à être renforcées, afin de développer les comportements vertueux concernant la consommation d'énergie.

### Consommation d'eau

La consommation d'eau pour le Groupe s'élève en 2008 à 2 004 878 m<sup>3</sup>, à comparer à 1 583 872 m<sup>3</sup> en 2007, soit une hausse de 26,58 %. L'approvisionnement en eau pour 2008 est à 73% d'origine d'eau de forage.

Cette hausse est d'abord le résultat de conditions météorologiques beaucoup plus sèches que l'année précédente, ce qui a nécessité une période d'irrigation plus longue pour les 2 plantations du Groupe. Ainsi les sites de plantation de Saint-Jean-d'Illac et de Garnay ont enregistré une forte hausse de consommation d'eau entre 2007 et 2008 soit respectivement 49,43% et 20,85 %. Ces deux sites représentent 73 % de la consommation d'eau du Groupe.

Par ailleurs, le site de L'Isle-sur-la-Sorgue a connu une hausse de 12,49 % sur cet indicateur du fait de l'augmentation de sa production (7,40 %) ainsi que de la mise en place de nouveaux processus de fabrication. Ce site représente à lui seul 18,94 % de la consommation d'eau du Groupe. Deux sites de production (Wrexham et Tianjin) voient leurs consommations d'eau diminuer grâce à des programmes de sensibilisation sur la conservation de l'eau.

Il en résulte donc une évolution défavorable du ratio de consommation d'eau sur chiffre d'affaires avec une hausse de 19,77 % à 2,06 m<sup>3</sup> par millier d'euros en 2008 par rapport à 2007.

### Déchets solides et liquides

La production de déchets par le Groupe en 2008 s'est élevée à 20 300 tonnes, à comparer à 17 936 tonnes en 2007, soit une hausse de 13,18 %, et ce en parallèle avec une progression des volumes de production sur la même période de l'ordre de 8,33 %. Cette évolution est à rapprocher des contraintes techniques de production sur le site de Cork. Ce site représentant 62,51 % des déchets du Groupe a vu sa production de déchets augmenter de 13,69 % par rapport à 2007. Cette augmentation s'explique par une faible concentration des matières premières en principe actif ; ainsi, pour un même volume de produits finis, la quantité de matière première nécessaire, et donc de déchets, ont augmenté.

La production de déchets solides est en hausse sur 2008 (12,69 %) à l'échelle du Groupe. Les sites de Cork, de Locarno et de L'Isle-sur-la-Sorgue contribuent à hauteur de 86,94 % des déchets solides du Groupe. Ces 3 sites ont augmenté respectivement leur production de déchets de 9,89 % pour Cork, 6,83 % pour le site de Locarno et 20,68 % pour L'Isle-sur-la-Sorgue. Ces augmentations s'expliquent par des variations dans la composition des matières premières et la mise en place de nouveaux processus. Par ailleurs, de nouveaux processus de fabrication à L'Isle-sur-la-Sorgue, ont généré une hausse des volumes de déchets du fait de la destruction des productions issues des tests.

Sur la partie des déchets liquides, le Groupe présente une variance défavorable avec une hausse de 14,47 %. Cette hausse est à relier avec la faible concentration des matières premières de Cork qui a généré une hausse de 16,29 % de déchets liquides produits. Un projet de reclassement des déchets liquides de sulfate d'ammonium en fertilisant est en cours. Le sulfate d'ammonium représentant 91 % du volume total des déchets liquides de Cork, ce projet permettrait donc la réduction conséquente de ces derniers.

Malgré l'augmentation générale de la production de déchets, la proportion de déchets recyclés reste constante avec un pourcentage de 83,38 %. La part du recyclage reste donc fortement majoritaire par rapport à l'incinération et à la mise en décharge. Des actions significatives sont engagées ou développées par la plupart des sites pour revaloriser une part plus importante de leurs déchets. Citons par exemple le compostage de plus en plus important des déchets organiques à Cork, le développement de la filière de recyclage des déchets papier/carton à Tianjin et à L'Isle-sur-la-Sorgue.

Enfin, les sites mettent en œuvre des politiques d'optimisation du traitement des déchets à travers la recherche de nouvelles filières permettant *in fine* d'augmenter le pourcentage de déchets valorisés.

En ce qui concerne le traitement des déchets, les différentes filières se répartissent comme suit :

Recyclage	83,4 %
Incinération	12,8 %
Décharge	3,7 %

Un effort significatif et continu est ainsi accompli depuis plusieurs années vers un recyclage et une revalorisation des déchets.

Ainsi, malgré des facteurs défavorables en matière de production de déchets, la mise en place de mesures efficaces permet au ratio sur chiffre d'affaires de rester stable entre 2007 et 2008 avec 0,02 tonne de déchets par millier d'euros.

### Rejets aériens

Des efforts continus ont été entrepris depuis plusieurs années dans ce domaine : l'abandon de la consommation de fuel à Dublin et à Dreux, ainsi que le projet de réduction puis d'abandon du fuel à Tianjin sont autant de contributions à la diminution des tonnages de dioxyde de soufre liée à l'abandon ou à la réduction de l'usage du fuel.

À ce titre, le Groupe renforce son action à travers la mise en place d'objectifs de quantification de ses émissions de CO<sub>2</sub>. Pour les sites français, cette démarche est inscrite dans le cadre de réalisations de bilans carbone avec le LEEM (Syndicat Française pour l'Industrie Pharmaceutique). Concernant les autres sites, des objectifs de réalisation de bilans carbone ont été fixés.

Par ailleurs, aucun problème olfactif significatif n'a été relevé sur l'ensemble des sites.

### Effluents liquides

Le volume des effluents a été en 2008 pour le Groupe de 473 693 m<sup>3</sup> à comparer à 433 192 m<sup>3</sup> en 2007, soit une augmentation de 9,35 %.

Les sites de L'Isle-sur-la-Sorgue et de Dreux représentent respectivement 76,04 % et 11,60 % des volumes d'effluents du Groupe. L'Isle-sur-la-Sorgue évolue défavorablement avec une hausse de 14,57 % sur cet indicateur consécutive d'une part à une hausse de production de 7,40 % de volumes produits, et d'autre part au rejet de volumes produits puis détruits dans le cadre des tests de mise en place de nouvelles lignes de production. Dans le contexte d'augmentation des volumes de production, le site de Dreux a réduit ses effluents de 13,76 %.

Le ratio effluents sur chiffre d'affaires se dégrade légèrement de 4,26 % entre 2007 et 2008.

### Bruits

Lors de la mise en place des tests sur la nouvelle voie sèche sur le site de L'Isle-sur-la-Sorgue, des plaintes ont été remontées concernant les nuisances sonores sur le voisinage. Le management ayant anticipé les conséquences de ces tests sur le voisinage de l'usine, le problème a été résolu très rapidement.

### Pollution des sols

Le Groupe attache une importance extrême à la question de l'impact de son activité sur les sols environnant ses usines.

Sur le site de Cork, une ancienne pratique d'épandage sur une partie limitée du site (abandonnée aujourd'hui) a pu contribuer à la présence de sulfate d'ammonium dans des concentrations ponctuellement supérieures à la normale. Cette question fait l'objet d'un suivi régulier sous le contrôle de l'agence environnementale locale (EPA) qui confirme la décroissance régulière de cette contamination limitée en l'absence de tout autre action.

Afin de prévenir de tels risques, le Groupe mène des actions d'anticipation telles que le stockage sur rétention de tous les produits potentiellement dangereux.

### ■ 8.2.2.2 Biodiversité : équilibres biologiques, milieux naturels et espèces protégées

Le Groupe a pour politique de disposer de sites de travail sûrs, respectant l'environnement et n'affectant pas la santé de ses employés ni celle des communautés voisines. Le maintien

des équilibres biologiques, le respect des milieux naturels et la protection des espèces protégées font donc l'objet de toute son attention.

Les mesures prises pour limiter les atteintes à l'équilibre biologique, aux milieux naturels, aux espèces animales et végétales protégées sont intégrées à la démarche générale de respect de l'environnement du Groupe, et sont plus particulièrement traduites dans la réduction significative des émissions de dioxyde de soufre, ou dans la croissance très inférieure à l'activité des effluents, de la consommation d'eau et de la production de déchets.

### ■ 8.2.2.3 Certifications environnementales

La protection de l'environnement est un souci constant du Groupe, qui poursuit une politique volontaire de mise en place du système de management conforme à la norme environnementale ISO 14001.

Les activités du Groupe et en particulier les sites de production qu'il exploite en Europe de l'Ouest, ainsi qu'en Chine, sont en conformité avec les obligations qui leur sont imposées au titre des législations relatives à l'environnement qui leur sont applicables.

L'engagement du Groupe pour la protection de l'environnement est attesté par l'obtention, en juillet 2004, de la certification ISO 14001 version 2004 pour le site de L'Isle-sur-la-Sorgue, à la suite d'un audit. Cette année un audit de suivi a été réalisé et n'a montré aucun écart. Le site de Wrexham a, quant à lui, obtenu des autorités environnementales locales la reconduction en 2008 de la certification « *green dragon* » de niveau 3, attestant du succès des démarches entreprises à ce niveau.

De plus, le site irlandais de Cork qui s'était engagé en 2005 dans un processus de certification ISO 14001 version 2004, a été accrédité au cours de l'exercice 2008.

Le site de Tianjin a obtenu en décembre 2005 le « certificat environnement » de la part du bureau environnement du gouvernement local et s'est engagé dans un processus visant à la certification ISO 14001. Tout au long de l'année 2008 des plans d'action ont été mis en place en vue de l'accréditation.

### ■ 8.2.2.4 Dépenses de prévention des conséquences environnementales de l'activité et de conformité réglementaire

La protection de l'environnement étant un souci constant du Groupe, des investissements sont régulièrement réalisés en ce sens.

Les principaux investissements liés à la protection de l'environnement en 2008 ont été les suivants :

- Amélioration d'un système d'eau de refroidissement en circuit fermé à L'Isle sur-la-Sorgue.
- Construction d'une station d'épuration des eaux usées à Tianjin.
- Construction d'une station de neutralisation des eaux de rejets à Signes.

En marge de ces dépenses, le Groupe a maintenu en 2008, sur la plupart de ses sites, des campagnes de sensibilisation des utilisateurs à la consommation d'énergie.

#### ■ 8.2.2.5 Moyens de gestion interne des problématiques environnementales

La responsabilité de l'organisation de protection de l'environnement de chaque site industriel est assignée à une personne nominativement identifiée. En 2008, 23 personnes étaient impliquées dans cette organisation à l'échelle du Groupe rapportant fonctionnellement à la Direction Groupe Qualité, Environnement, Santé et Sécurité aidée par 2 personnes au niveau Groupe pour Ipsen.

Des procédures spécifiques visant à traiter un éventuel cas de pollution accidentelle sont en place sur les sites industriels du Groupe.

#### ■ 8.2.2.6 Provisions et garanties en matière environnementale, indemnités et actions en réparation

Des études régulières en matière de risques environnementaux et la mise en œuvre de politiques proactives en matière de prévention de ces risques, permettent au Groupe de limiter son exposition à la mise en jeu de sa responsabilité pour réparer des atteintes à l'environnement ou, plus généralement, pour réparer un dommage environnemental lié aux activités du Groupe.

Par ailleurs, au cours des exercices 2004, 2005, 2006, 2007 et 2008 aucune condamnation ou paiement d'indemnités n'ont été signalés à l'attention du Groupe pour dommage à l'environnement causé par l'un des sites industriels du Groupe.

# 9

## RAPPORT D'ACTIVITÉ DU GROUPE

<b>9.1. ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE</b>	<b>66</b>
9.1.1 Partenariats	66
9.1.2 Enregistrements de nouveaux produits	68
9.1.3 Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché	68
9.1.4 Mesures administratives	69
9.1.5 Contrat de liquidité/Contrat de rachat d'actions	69
9.1.6 Entrée dans le SBF 120	69
9.1.7 Acquisition de l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 détenus par Octagen	69
9.1.8 Prise de participation dans Vernalis Inc. et Vernalis Plc. et acquisition des droits sur les territoires nord-américain d'Apokyn	70
9.1.9 Accord de fusion avec Tercica Inc.	71
9.1.10 Point sur certains litiges en cours	72
<b>9.2. ANALYSE DU RÉSULTAT</b>	<b>72</b>
9.2.1. Comparaison des ventes consolidées des années complètes 2008 et 2007	72
9.2.2. Comparaison du résultat consolidé de l'exercice 2008 avec celui de l'exercice 2007	75

Le chiffre d'affaires du Groupe a atteint 971,0 millions d'euros, en hausse de 5,5 % par rapport à 2007 en données publiées. À périmètre et taux de change constants, le chiffre d'affaires a enregistré une croissance de 5,6 % en 2008, par rapport à celui de l'exercice 2007. Cette croissance a été principalement tirée par la forte performance des produits des domaines de l'endocrinologie et de la neurologie, en hausse de 23,7 % et 12,5 % respectivement sur la période. Le chiffre d'affaires du Groupe sur une base comparable (hors ventes consolidées des acquisitions nord-américaines, hors ventes de Ginkor Fort®, cédé le 1<sup>er</sup> janvier 2008, et à taux de change constant) a progressé de 8,2 % d'une année sur l'autre.

Les autres produits de l'activité se sont élevés à 67,1 millions d'euros sur l'année 2008, en baisse de 8,4 % d'une année sur l'autre à la suite de l'absence de reconnaissance par le Groupe des redevances qui lui sont dues par Bayer au titre d'un contrat de licence à compter du 25 mai 2008, dans le cadre du litige qui les oppose. Les produits des activités ordinaires se sont donc élevés à 1 038 millions d'euros, en augmentation de 4,5 % par rapport à 2007.

Les dépenses de R&D se sont élevées à 182,9 millions d'euros, en baisse de 1,0 % par rapport à 2007. En effet, au cours de l'année 2007 des frais avaient été supportés par le Groupe en vue de la préparation de l'inspection réalisée par la *Food and Drug Administration* dans le cadre des dossiers d'enregistrement du Dysport® et de Somatuline® Depot aux États-Unis ; il faut ajouter à cela l'effet des variations des devises dans lesquelles ces coûts sont engagés.

Le résultat opérationnel s'est élevé à 180,1 millions d'euros cette année, en baisse de 13,8 % par rapport à l'année 2007 notamment du fait de l'impact négatif du litige avec Bayer qui conduit à une réduction significative des autres produits de l'activité ainsi que de l'acquisition de Tercica Inc. et des opérations commerciales nord-américaines en neurologie de Vernalis plc. Il atteint 18,5 % des ventes, comparé à 22,7 % l'année dernière.

Le taux effectif d'impôt s'élève à 17,4 % du résultat avant impôts des activités poursuivies hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux effectif d'impôt de 25,3% au 31 décembre 2007.

La quote-part dans le résultat des entreprises associées a représenté une charge de 10,8 millions d'euros (- 14,0 millions de dollars), correspondant en totalité à la quote-part du Groupe dans les pertes de Tercica Inc., établies selon les normes IFRS, jusqu'à la fin du troisième trimestre 2008. Tercica Inc. est mise en équivalence dans les comptes du Groupe depuis octobre 2006.

Le résultat consolidé s'est élevé à 147,7 millions d'euros, en baisse de 2,3 % par rapport à l'année 2007 où il s'était élevé à 151,1 millions d'euros.

## 9.1. ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

### 9.1.1 Partenariats

#### ■ 9.1.1.1 Ginkor Fort®

**Le 1<sup>er</sup> janvier 2008** – Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre. Ipsen a également accordé une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence.

Ce transfert s'inscrit dans la stratégie d'Ipsen de se concentrer sur les domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), tout en optimisant son portefeuille de produits de médecine générale. Il s'effectue dans le contexte du retrait des médicaments veinotropes de la liste des spécialités remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Selon l'accord, GTF a versé à Ipsen 10,6 millions d'euros auxquels pourront venir s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008.

Ipsen fournira le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

#### ■ 9.1.1.2 Programme des sciences de la vie

**Le 11 janvier 2008** – Ipsen et le Salk Institute for Biological Studies ont annoncé qu'ils allaient signer un protocole d'entente définissant la création du Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen au Salk Institute. La mission de ce partenariat est d'accroître les connaissances dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives par le biais de la recherche fondamentale et en biologie appliquée.

Le Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen financera, pendant cinq ans, trois catégories de recherche : études ciblées, recherche fondamentale et développement de concepts novateurs. Ipsen financera des études réalisées par des chercheurs du Salk Institute ciblant les maladies prolifératives, avec un intérêt particulier pour le développement de concepts thérapeutiques originaux pour les adénomes hypophysaires.

Les subventions pour la recherche fondamentale seront consacrées au rôle de l'inflammation chronique dans les pathologies malignes, telles que les cancers, ainsi que la perte des fonctions cognitives, les troubles du mouvement, et les syndromes métaboliques. Les subventions consacrées à l'innovation financeront l'exploration de concepts scientifiques de pointe.



### ■ 9.1.1.3 Décapeptyl®

**Le 12 février 2008** – Ipsen a annoncé que son partenaire Debiopharm a présenté les résultats d'une étude de phase III avec sa nouvelle formulation 6 mois de Décapeptyl® 1, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) dans le traitement du cancer avancé de la prostate. Les résultats présentés montrent une efficacité et une tolérance similaires aux formulations de triptoréline 1 et 3 mois déjà commercialisées.

Cette étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux injections consécutives à 6 mois d'intervalle d'une formulation 6-mois de triptoréline chez 120 patients présentant un cancer avancé de la prostate, a montré que 97,5 % des patients ont atteint les seuils de castration (testostérone < 1.735 nmol/L ou 50 ng/dL) 28 jours après la première injection et que chez 93 % des patients, le taux de la testostérone plasmatique était maintenu au-dessous du seuil de castration, de la semaine 8 à la semaine 48.

Ces résultats d'efficacité et de tolérance sont similaires à ceux obtenus avec les administrations répétées des formulations 1 et 3 mois de la triptoréline dans les études précédentes. De plus, la tolérance locale est bonne puisque seulement 6,7 % des patients traités ont reporté spontanément des effets indésirables au site d'injection.

Selon les termes de l'accord rendu public le 31 octobre 2007, Ipsen a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevets relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

**Le 25 septembre 2008**, le Groupe a annoncé le début du processus d'enregistrement en Europe de la formulation à libération prolongée sur 6 mois de Décapeptyl®, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) développée par Debiopharm, pour le traitement localement avancé ou métastatique du cancer hormono-dépendant de la prostate. Le 31 octobre 2007, Ipsen a acquis de Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de la nouvelle formulation sur 6 mois de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

### ■ 9.1.1.4 Citrate de Torémifène (Acapodene®)

**Le 25 février 2008** – Ipsen a annoncé que GTx Inc., dont Ipsen a pris en licence les droits européens pour le citrate de torémifène 80 mg en septembre 2006, a présenté les résultats de la première étude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, sur les effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*androgen deprivation therapy*, ADT) chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé.

Sur la base de ces résultats positifs, Ipsen prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne au cours de l'année 2009.

La castration hormonale, utilisant soit les analogues de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*), soit la castration chirurgicale est le traitement le plus commun du cancer de la prostate à un stade avancé, dont l'efficacité a été démontrée. Cependant, leur utilisation influant sur les taux de testostérone et d'œstrogène peut entraîner une perte de densité minérale

osseuse, pouvant conduire à des fractures ostéoporotiques et à d'autres effets indésirables tels qu'un changement du profil lipidique, une gynécomastie, et des bouffées de chaleur.

### ■ 9.1.1.5 SJG-136

**Le 2 juin 2008** – Ipsen et Spirogen Ltd. ont annoncé que les résultats définitifs de l'étude clinique de phase I du SJG-136 (agent cytotoxique ligand du sillon mineur ciblant certaines séquences spécifiques de l'ADN) sponsorisée par le National Cancer Institute (NCI) américain dans le cadre d'un accord de type CRADA (Cooperative Research And Development Agreement) avec Ipsen ont été présentés à la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) à Chicago par le Dr. Igor Puzanov du Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Nashville, États-Unis).

Le SJG-136 est une petite molécule qui reconnaît 6 paires de base d'ADN ; elle fait actuellement l'objet d'un développement clinique dans les tumeurs solides réfractaires et dans les hémopathies malignes dans le cadre d'un accord de type CRADA avec le NCI.

En mai 2003, Ipsen a en effet conclu un accord avec Spirogen Ltd., par lequel il a acquis, entre autres, les droits de développement et la licence au niveau mondial du SJG-136, nouvel agent anticancéreux breveté, prévoyant son développement et sa commercialisation. Par ailleurs, Ipsen dispose également de la licence exclusive mondiale des brevets de Spirogen et de son expertise pour la fabrication, l'utilisation et la vente du SJG-136, de ses analogues et molécules en remplacement.

### ■ 9.1.1.6 Taspoglutide, antidiabétique expérimental

**Le 10 juin 2008** – Ipsen a annoncé que le taspoglutide, antidiabétique expérimental de Roche et Ipsen, s'est avéré généralement bien toléré et efficace chez des patients avec diabète de type 2, entraînant une amélioration significative du contrôle de la glycémie et une perte de poids après seulement huit semaines de traitement.

Issu de la recherche Ipsen, le taspoglutide, premier analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain pour administration monohebdomadaire, est une molécule similaire au GLP-1 naturel, hormone qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie.

Sur la base des résultats prometteurs de phase II, présentés devant l'American Diabetes Association (ADA) à San Francisco, États-Unis, Roche a pris la décision de faire entrer le taspoglutide en phase III d'expérimentation clinique, le programme ayant débuté au second semestre 2008.

En 2006, Roche a en effet exercé son droit d'option portant sur l'acquisition de la licence du taspoglutide d'Ipsen et a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation de cette molécule dans le monde entier, sauf au Japon où ces droits sont partagés avec Teijin et en France où Ipsen peut faire valoir ses droits de co-marketing.

### ■ 9.1.1.7 Fondation Alzheimer

**Le 13 novembre 2008** – Ipsen a annoncé sa participation au développement de la Fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées en France. Créée par décret le 27 juin 2008, la Fondation est chargée de la mise en œuvre des mesures du volet recherche du Plan Alzheimer (2008-2012).

## 9.1.2 Enregistrements de nouveaux produits

### ■ 9.1.2.1 Adenuric®

**Le 21 février 2008** – Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis a ensuite été transmis à la Commission Européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® représentera la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

Adenuric® est indiqué pour le traitement de l'hyperuricémie chronique dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents, ou la présence de tophus et/ou

d'arthrite goutteuse). Les recommandations détaillées pour l'utilisation de ce produit sont décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui sera disponible lorsque le traitement aura reçu l'autorisation sur le marché de la Commission Européenne.

Une fois que le produit aura obtenu l'autorisation de mise sur le marché et son prix convenu, Febuxostat sera commercialisé par Ipsen en France sous la marque Adenuric®. Hors de France, la commercialisation du produit devrait être assurée dans le cadre d'un futur partenariat.

**Le 5 mai 2008** – Ipsen a annoncé que la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'Adenuric® (febuxostat) pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte, pathologie particulièrement invalidante. Adenuric® inaugure ainsi la première avancée majeure du traitement de la goutte depuis plus de 40 ans.

## 9.1.3 Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché

### ■ 9.1.3.1 Dysport®

**Le 31 janvier 2008** – Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), a accepté le dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, ou BLA) pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale.

**Le 30 septembre 2008** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) lui ont notifié que la date à laquelle la décision relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® (toxine botulique de type A) dans le traitement de la dystonie cervicale a été fixée au plus tard le 28 décembre 2008.

La FDA n'a pas sollicité d'études cliniques ou de tolérance supplémentaires.

Conformément à la réglementation concernant les nouvelles thérapies, la FDA a demandé à Ipsen de fournir un plan de communication des risques, afin de garantir la sécurité optimale pour le traitement des patients. Les autorités ont ainsi étendu la date de réponse (*Prescription drug user fee act action date*, PDUFA) au plus tard le 28 décembre 2008, afin de permettre l'examen complet de ces éléments.

**Le 29 décembre 2008** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) ont rendu une Lettre de Réponse Complète (*Complete Response Letter*) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) de sa toxine Botulique de Type A, Dysport®. La demande, déposée par le Groupe fin 2007, vise l'autorisation de mise sur le marché Dysport® pour le traitement de la dystonie cervicale. Le Groupe se prépare activement à lancer le produit, après approbation de la FDA et dès que le niveau de couverture des remboursements sera satisfaisant.

La FDA n'a demandé aucune étude clinique additionnelle concernant l'efficacité ou l'innocuité du produit pour l'approbation de Dysport®. La Lettre de Réponse Complète

concerne la mise à disposition d'informations complémentaires, notamment la finalisation de la stratégie d'évaluation et de diminution du risque (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), le projet de résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'une mise à jour du rapport de pharmacovigilance (*Safety Update Report*). Ipsen a répondu aux demandes de la FDA pour l'examen final de la Lettre de Réponse Complète dans le courant du premier trimestre 2009.

En outre, la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de Dysport® est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication. La FDA n'a émis aucune observation sur le Formulaire 483 (*Form 483*). Le site de Wrexham réunit l'ensemble de la fabrication, de la formulation, du conditionnement et des activités de contrôle qualité pour l'ensemble de la production de toxine botulique de type A, actuellement vendue dans 73 pays sous le nom de Dysport®.

### ■ 9.1.3.2 Reloxin®

**Le 17 mars 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Cette soumission par Ipsen est destinée à répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007. Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin® aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le

responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

**Le 19 mai 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé que l'Agence réglementaire américaine (*Food and Drug Administration*, FDA) a accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) d'Ipsen pour sa toxine botulique de type A Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle). Cette acceptation signifie le début du processus d'examen du dossier.

Selon les termes de l'accord défini entre les deux parties, Medicis a versé à Ipsen 25 millions de dollars liés à l'annonce rendue publique. Dès l'obtention de l'autorisation de mise sur

le marché par la FDA, Medicis versera un paiement additionnel de 75 millions de dollars à Ipsen et commercialisera Reloxin® aux États-Unis.

**Le 7 janvier 2009** – la FDA a notifié au Groupe que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle) a été étendue au 13 avril 2009. À l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière. En outre, elle a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de la toxine botulique de type A d'Ipsen est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

## 9.1.4 Mesures administratives

Les autorités françaises ont décidé de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008, par décision du 25 janvier 2006.

Le 16 octobre 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« afssaps ») a informé le Groupe qu'elle avait accordé une autorisation de mise sur le marché à un générique de Forlax® en France.

## 9.1.5 Contrat de liquidité/Contrat de rachat d'actions

### ■ 9.1.5.1 Contrat de rachat d'actions

L'Assemblée générale du 4 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration pour une période de 18 mois à procéder en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10 % du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation met fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2007.

Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un mandat d'achat de titres Ipsen pour un montant maximum de 246 667 actions, montant atteint au 30 juin 2008, mettant fin au mandat.

### ■ 9.1.5.2 Contrat de liquidité

Ipsen a confié à la société Natixis Securities, conformément à un avenant au contrat de liquidité signé le 19 février 2007, un montant additionnel de 1,0 million d'euros au compte du contrat de liquidité. Au 31 décembre 2008, la Société détient 78 296 actions pour une valeur totale de 2 107 milliers d'euros et a mis à disposition des disponibilités pour 1 454 milliers d'euros.

## 9.1.6 Entrée dans le SBF 120

**Le 3 janvier 2008** – Ipsen a annoncé son entrée dans le SBF 120 effective le 24 décembre 2007. Le SBF 120 est un indice qui comprend les 120 premières valeurs cotées sur Euronext en termes de liquidité et de capitalisation boursière.

Le SBF 120 est un indice de la Bourse de Paris visant à servir de référence pour l'évaluation des fonds investis en actions françaises. Cette décision a été prise par le Conseil Scientifique des Indices de NYSE Euronext.

## 9.1.7 Acquisition de l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 détenus par Octagen

### ■ 9.1.7.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen et Octagen ont annoncé la signature d'un accord d'achat à la finalisation duquel tous les actifs d'Octagen liés à OBI-1 seront cédés à Ipsen, qui acquerra ainsi le contrôle total du développement clinique d'OBI-1.

L'Université Emory (Atlanta, GA, États-Unis), détenteur des brevets d'OBI-1, en a concédé la licence à Octagen (Wilmington, Delaware, États-Unis), qui a signé à son tour un accord exclusif mondial de sous-licence avec Ipsen en 1998.

OBI-1 est un produit de biotechnologie développé pour le traitement de l'hémophilie, entièrement produit par Ipsen à partir de techniques recombinantes sur ses sites de Milford (Massachusetts, États-Unis) et de Wrexham (Pays de Galles, Royaume-Uni).

Avant cette transaction, Octagen était responsable du développement préclinique et clinique d'OBI-1, et avait concédé à Ipsen la sous-licence de certains droits liés à la fabrication, aux activités réglementaires et à la commercialisation d'OBI-1. Dans

ce contexte, Ipsen avait accepté de verser certains paiements échelonnés à Octagen et des redevances basées sur le chiffre d'affaires futur d'OBI-1. Ipsen avait alors acquis 21,45 % du capital d'Octagen.

En application de l'accord d'achat d'actifs annoncé, à l'issue de la réalisation effective de la transaction, Ipsen a versé à Octagen un premier montant de 10,5 millions de dollars (5,7 millions d'euros à la date de clôture). Par la suite, Ipsen pourra être amené à verser des paiements échelonnés supplémentaires, sous réserve de l'obtention de l'autorisation d'entrer en phase III, puis plus tard, de l'obtention des autorisations de mise sur le marché du produit aux États-Unis et en Europe, le total de ces paiements additionnels pouvant atteindre 26,0 millions de dollars. En outre, une fois le produit commercialisé et pour une durée définie, Ipsen paiera une redevance calculée sur son chiffre d'affaires dans chaque pays, dont le taux est à un chiffre, faible à moyen, déterminée sur une échelle mobile ascendante en fonction de certains seuils de ventes.

Dès la réalisation effective de cette transaction relative à tous les actifs d'OBI-1, Ipsen a cédé également à Octagen sa participation dans cette société.

**Le 17 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition de tous les actifs relatifs à OBI-1 d'Octagen Corporation annoncée le 5 juin 2008 suite à l'approbation de ses actionnaires. Ipsen a par conséquent effectué un premier versement à Octagen de 10,5 millions de dollars et a cédé à Octagen sa participation dans cette société.

#### ■ 9.1.7.2 Conséquences comptables

Conformément aux termes contractuels conditionnant notamment l'exécution des accords à l'approbation des actionnaires d'Octagen Corporation, obtenue au 17 juillet 2008, Ipsen a acquis l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 pour 10,5 millions de dollars (5,7 millions d'euros à la date de clôture) et a cédé sa participation pour 2,2 millions de dollars (1,4 million d'euros).

Le montant total des coûts directement attribuables à cette opération s'élève à 0,6 million d'euros.

## 9.1.8 Prise de participation dans Vernalis Inc. et dans Vernalis Plc. et acquisition des droits sur le territoire nord-américain d'Apokyn®

### ■ 9.1.8.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé avoir conclu un accord avec Vernalis (R&D) Ltd et Vernalis Plc. situées au Royaume-Uni concernant l'acquisition de la filiale américaine Vernalis Pharmaceuticals Inc. (« Vernalis Inc. »), ainsi que les droits de développement et de commercialisation du médicament Apokyn® aux États-Unis.

Cette opération apporte à Ipsen l'expertise d'une équipe commerciale dédiée et expérimentée en neurologie qui se charge déjà de la commercialisation d'Apokyn® (apomorphine HCl) aux États-Unis auprès de neurologues, dont beaucoup seront potentiellement des prescripteurs de Dysport®. Ipsen a déposé une demande de mise sur le marché de Dysport® (toxine botulique de type A) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) qui l'a accepté en janvier 2008, dans le traitement de la dystonie cervicale. Dans ce contexte, cette transaction permet à Ipsen d'accéder à une entité commerciale totalement opérationnelle qui détient l'expertise et l'infrastructure nécessaires à la commercialisation de Dysport® dans les meilleurs délais dès l'obtention des autorisations réglementaires de la FDA. L'acquisition de Vernalis Inc. est donc stratégique pour Ipsen. Elle représente une étape significative vers le déploiement d'une franchise mondiale en médecine de spécialité avec une présence directe dans le domaine de la neurologie en Amérique du Nord, le plus important marché pharmaceutique mondial, et dans la mise à disposition au niveau mondial de traitements en médecine de spécialité.

Enfin, Ipsen et Vernalis Plc. ont également convenu de travailler ensemble à la création d'une joint-venture visant à lever des fonds pour le développement de certains projets du pipeline d'Ipsen en neurologie. Si cela n'aboutit pas, Ipsen réglera 1,0 million de dollars à Vernalis.

**Le 1<sup>er</sup> juillet 2008** – À la suite de l'approbation des actionnaires de Vernalis Plc, Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn® et des opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis. La souscription par Ipsen de

35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix nominal de £0,05 (5 pences) par action Vernalis Plc., conformément aux accords d'acquisition, a également été réalisée à cette date.

### ■ 9.1.8.2 Conséquences comptables

Conformément aux termes contractuels conditionnant notamment l'exécution de ces accords à l'approbation des actionnaires de Vernalis Plc., obtenue au 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn®, les opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis et la prise de participation au capital de Vernalis Plc.

En conséquence, au 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a acquis la totalité des titres de Vernalis Inc. pour 1,4 million de dollars (0,8 million d'euros), a souscrit 35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix de £0,0726 (7,26 pences) par actions Vernalis Plc soit 2,6 millions de livres sterling (3,2 millions d'euros) et a acquis les droits et actifs relatifs au développement et à la commercialisation du médicament Apokyn® pour 13,9 millions de dollars (9,0 millions d'euros nets d'amortissement) dont la reprise d'engagements de réalisation d'études post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) relatif au produit Apokyn® (9,6 millions de dollars soit 7 millions d'euros). Cet actif incorporel a fait l'objet d'un amortissement basé sur sa durée d'utilité estimée à 10 ans pour 0,1 million d'euros.

Cette opération ayant pris effet le 1<sup>er</sup> juillet 2008, cette société est consolidée dans les états financiers du Groupe au 31 décembre 2008.

Le montant total des coûts directement attribuables à ces opérations de regroupement s'élève à 0,9 million d'euros inclus dans le coût d'acquisition des titres au 31 décembre 2008.

Le projet de création de joint-venture avec Vernalis Plc. ayant été abandonné, Ipsen a réglé en décembre 2008 un montant de 1,0 million de dollars (0,7 million d'euros) tel que prévu contractuellement, enregistré en Titre de participation Vernalis Inc.



## 9.1.9 Accord de fusion avec Tercica Inc.

### ■ 9.1.9.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé qu'une filiale d'Ipsen a conclu un accord définitif de fusion avec Tercica afin d'acquérir le solde d'environ 44,9 millions d'actions de Tercica (sur une base totalement diluée) non encore détenues par le Groupe Ipsen dans le capital de Tercica au prix de 9,0 dollars par action payable en numéraire, soit un montant total d'acquisition d'environ 404 millions de dollars. Ipsen et ses filiales détenaient environ 25,3 % des actions émises par cette société biopharmaceutique américaine spécialisée en endocrinologie.

Dans le cadre de la transaction, Ipsen avait aussi pris l'engagement d'exercer son warrant afin d'acheter des actions Tercica pour un prix d'exercice de 37 millions de dollars et de convertir ses obligations convertibles en actions Tercica ; suite à l'exercice du warrant et la conversion de ses obligations, Ipsen détiendrait environ 42,6 % du capital de Tercica en faisant l'hypothèse de non-exercice des options de souscription. Ipsen prévoyait de financer cette opération aux moyens de ses disponibilités financières internes existantes et d'un emprunt bancaire déjà en place.

Le prix proposé par action en numéraire représentait une prime de 104 % sur le cours de clôture de l'action Tercica au 4 juin 2008, ainsi qu'une prime de 74 % et de 49 % sur la moyenne des cours de clôture au cours des trois et six derniers mois pondérée par le volume des transactions durant cette période, offrant ainsi une parfaite sécurité aux actionnaires de Tercica Inc.

Le Conseil d'Administration de Tercica, suivant la recommandation unanime et l'approbation par le Comité Spécial, qui est conseillé par des conseils juridiques et financiers indépendants, a approuvé l'accord de fusion et a recommandé aux actionnaires de Tercica de voter en faveur de la fusion.

Ipsen a négocié un accord aux conditions de marché avec le Comité Spécial de Tercica, lequel a été soumis au vote affirmatif des détenteurs de la majorité des actions de Tercica émises à la date de réalisation et aux approbations réglementaires habituelles.

**Le 23 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir souscrit le 22 juillet 2008 à de nouvelles actions ordinaires de Tercica Inc., avoir exercé entièrement le warrant émis par Tercica en octobre 2006 et avoir converti entièrement les obligations convertibles, émises par Tercica en octobre 2006 et en septembre 2007.

Dans le cadre de l'émission par Tercica le 11 juillet 2008 de 590 580 actions ordinaires au profit de Genentech Inc., au titre du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica et Genentech en date du 6 juillet 2007, et conformément aux termes du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica et Ipsen, Tercica a émis 410 831 actions

ordinaires au bénéfice d'Ipsen pour un prix de souscription global d'approximativement 3,66 millions de dollars, soit un prix par action de 8,92 dollars (c'est-à-dire le cours de clôture de l'action ordinaire Tercica le 21 juillet 2008 sur le NASDAQ).

Par ailleurs, conformément à l'annonce faite le 5 juin 2008, Ipsen a exercé entièrement, le 22 juillet 2008, le warrant émis par Tercica, ayant pour résultat l'émission de 4 948 795 actions ordinaires de Tercica, à un prix par action de 7,41 dollars, soit un prix d'exercice global d'environ 36,67 millions de dollars.

Le 22 juillet 2008, Ipsen a également entièrement converti ses obligations convertibles Tercica, ayant pour résultat l'émission de 10 774 806 actions ordinaires de Tercica.

Du fait de l'exercice du warrant de Tercica, de la conversion des obligations convertibles de Tercica et de la souscription d'actions additionnelles, le Groupe Ipsen détenait approximativement 42,6 % des actions ordinaires en circulation de Tercica (sur la base d'une absence d'exercice d'options de souscription d'actions supplémentaire).

**Le 17 octobre 2008** – Ipsen a annoncé que les actionnaires de Tercica Inc. réunis en assemblée générale extraordinaire le 16 octobre 2008 à Brisbane (Californie) se sont prononcés sur l'approbation de l'acquisition déjà annoncée de Tercica, Inc. par Ipsen. Le nombre requis d'actions à droit de vote a été exprimé en faveur de l'opération. À l'issue de l'assemblée, l'opération a été finalisée, le certificat de fusion enregistré et la fusion est devenue effective le 16 octobre 2008.

### ■ Conséquences comptables

Au 22 juillet 2008, du fait de l'exercice du warrant pour un montant de 36,7 millions de dollars (23,1 millions d'euros), de la conversion des obligations convertibles pour un montant de 62,5 millions d'euros et de la souscription d'actions additionnelles de Tercica pour un montant de 3,7 millions de dollars (2,3 millions d'euros), le Groupe Ipsen détenait 42,6 % des actions ordinaires en circulation de Tercica.

En conséquence de l'approbation de l'acquisition par l'assemblée générale extraordinaire du 16 octobre 2008, Ipsen a finalisé la fusion et a acquis les titres restants pour un montant de 239 millions d'euros, hors frais d'acquisition.

Cette opération ayant été finalisée au 16 octobre 2008, la société Tercica est consolidée globalement dans les états financiers du Groupe sur les trois derniers mois de l'année, son résultat étant reconnu par équivalence à 25,3 % sur les 6 premiers mois de l'année et à 42,6 % sur le troisième trimestre.

Le montant total des coûts directement attribuables à ces opérations de regroupement s'élève à 6,7 millions d'euros, inclus dans le coût d'acquisition des titres au 31 décembre 2008.

## 9.1.10 Point sur certains litiges en cours

Le 29 janvier 2009 – Ipsen a annoncé son chiffre d'affaires pour le quatrième trimestre 2008 et l'année 2008. Il a en outre effectué un point sur les litiges en cours, avec Bayer Healthcare LLC et avec l'Université de Tulane.

### ■ 9.1.10.1 Litige avec Bayer Healthcare LLC

Le 31 décembre 2008, le Groupe a assigné Bayer Healthcare LLC pour inexécution de contrat, agissement de mauvaise foi, et enrichissement sans cause en relation avec la licence exclusive accordée de longue date par le Groupe à Bayer pour la fabrication et la distribution du Konegate® et des produits anti-hémophiliques associés. Le Groupe estime que cette licence n'expirera qu'en juin 2009. La plainte a été déposée auprès de la Cour Suprême de l'État de Californie

dans le comté d'Alameda le 24 novembre 2008 et notifiée le 31 décembre 2008.

### ■ 9.1.10.2 Litige avec l'Université de Tulane

Le 8 décembre 2008, une filiale du Groupe Ipsen, Biomeasure (basée à Milford, MA, États-Unis) a été assignée en Louisiane (États-Unis) par les Administrateurs de « Tulane Educational Fund » (Université de Tulane) et par le Dr David H. Coy, lesquels allèguent une inexécution contractuelle par Biomeasure et que le Dr David H. Coy est un inventeur de certains des brevets relatifs à l'analogue du GLP-1 que le Groupe a donnés en licence à Roche Holding AG en juillet 2006. Biomeasure évalue actuellement ce dossier.

## 9.2. ANALYSE DU RÉSULTAT

### 9.2.1. Comparaison des ventes consolidées des exercices 2008 et 2007

Le chiffre d'affaires du Groupe sur une base comparable (hors ventes consolidées des acquisitions nord-américaines, hors ventes de Ginkor Fort®, cédé le 1<sup>er</sup> janvier 2008, et à taux de change constant) a fortement progressé de 8,2 % d'une année sur l'autre.

Les ventes consolidées du Groupe ont atteint 971,0 millions d'euros pour l'année 2008, en hausse de 5,5 % par rapport à la même période l'année dernière. Cette croissance a été tirée notamment par la forte performance des produits des domaines de l'endocrinologie et de la neurologie, en hausse de 23,7 % et 12,5 % respectivement sur la période.

### ■ Répartition géographique du chiffre d'affaires

Pour les exercices 2008 et 2007, la répartition géographique du chiffre d'affaires du Groupe se présente comme suit :

(en milliers d'euros)	12 mois		
	2008	2007	% variation
France	334 106	353 894	- 5,6 %
Espagne	57 929	55 604	4,2 %
Italie	69 908	65 312	7,0 %
Allemagne	54 332	48 026	13,1 %
Royaume-Uni	43 238	41 426	4,4 %
<b>Principaux pays d'Europe de l'Ouest</b>	<b>559 513</b>	<b>564 263</b>	<b>- 0,8 %</b>
<b>Autres pays d'Europe</b>	<b>236 238</b>	<b>208 121</b>	<b>13,5 %</b>
Asie	84 850	77 988	8,8 %
Amérique du Nord	11 220	420	ns
Autres pays du reste du monde	79 202	69 684	13,7 %
<b>Reste du monde</b>	<b>175 271</b>	<b>148 091</b>	<b>18,4 %</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>971 022</b>	<b>920 475</b>	<b>5,5 %</b>

Pour l'année 2008, les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest se sont élevées à 559,5 millions d'euros, en baisse de 0,8 % d'une année sur l'autre. Hors ventes de Ginkor Fort®, le chiffre d'affaires a crû de 3,3 % sur la période reflétant une bonne performance de tous les produits du Groupe dans la zone, excepté de Tanakan® en France dont le prix a été réduit de 10 % le 1<sup>er</sup> juillet 2007. Les ventes du Groupe dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 57,6 % du chiffre d'affaires consolidé, comparé à 61,3 % un an auparavant.

**France** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires a atteint 334,1 millions d'euros, en retrait de 5,6 % sur la période (exercice 2007, 353,9 millions d'euros), soutenu par de bonnes performances notamment d'Adrovanse®, NutropinAq®, Nisis® & Nisisco®, Somatuline® et Forlax®. Ces bonnes performances ont été plus que compensées par la cession des droits relatifs à Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008 et par la baisse de prix de Tanakan®. Le poids des ventes consolidées en France représente 34,4 %



des ventes totales du Groupe au cours de l'année 2008, contre 38,4 % un an plus tôt.

**Espagne** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires a atteint 57,9 millions d'euros, en hausse de 4,2 % sur la période (exercice 2007, 55,6 millions d'euros) grâce à une forte croissance des ventes de Somatuline® et NutropinAq®, en dépit d'un environnement concurrentiel renforcé pour Décapeptyl®. Le poids de l'Espagne dans les ventes consolidées du Groupe est resté stable à environ 6,0 % des ventes totales du Groupe.

**Italie** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires a atteint 69,9 millions d'euros, en hausse de 7,0 % sur la période (exercice 2007, 65,3 millions d'euros) alimenté par une forte croissance de NutropinAq® et Somatuline®.

**Allemagne** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires a atteint 54,3 millions d'euros, en hausse de 13,1 % sur la période (exercice 2007, 48,0 millions d'euros) grâce à de fortes croissances des ventes de Décapeptyl®, Somatuline®, Dysport® et Increlex®. Le poids de l'Allemagne dans le chiffre d'affaires consolidé du Groupe atteint 5,6 % contre 5,2 % un an plus tôt.

**Royaume-Uni** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires a atteint 43,2 millions d'euros, en progression de 4,4 % sur la période (exercice 2007, 41,4 millions d'euros) ou 21,1 % à taux

de change constant, grâce à de fortes ventes de Décapeptyl®, NutropinAq®, Dysport® et Somatuline®.

Les ventes générées dans les autres pays d'Europe se sont élevées à 236,2 millions d'euros, en croissance de 13,5 % sur la période grâce, notamment, à de fortes croissances de Dysport® en Russie, Grèce, Pologne et République Tchèque ; Somatuline® aux Pays Bas, Scandinavie et Roumanie ; Tanakan® en Russie et pays d'Europe de l'Est, ainsi que de NutropinAq® en Roumanie. Les ventes du Groupe dans les autres pays d'Europe ont représenté 24,3 % du chiffre d'affaires consolidé contre 22,6 % un an plus tôt.

Les ventes générées en Amérique du Nord ont atteint 11,2 millions d'euros grâce aux ventes de Somatuline® et Increlex®. Tercica Inc. a généré 26,6 millions de dollars de ventes nettes pour l'année 2008, dont 8,3 millions de dollars (soit 5,7 millions d'euros) ont été consolidés dans le chiffre d'affaires du Groupe. À la suite de l'acquisition de sa plateforme commerciale nord-américaine en neurologie le 1<sup>er</sup> juillet 2008 le Groupe a consolidé 2,4 millions d'euros de ventes d'Apokyn®.

Les ventes générées dans le reste du monde hors Amérique du Nord ont atteint 164,1 millions d'euros, en hausse de 11,1 % sur la période, favorisées par une bonne performance en volume de Décapeptyl® en Chine et en Algérie, de Somatuline® en Australie ou de Smecta® en Chine.

## ■ Ventes par domaines thérapeutiques et par produits

Le tableau suivant présente le chiffre d'affaires par domaines thérapeutiques pour les années complètes de 2008 et 2007 :

(en milliers d'euros)	12 mois		
	2008	2007	% variation
Oncologie	247 789	235 164	5,4 %
dont Décapeptyl® (1)	247 778	235 141	5,4 %
Endocrinologie	160 458	129 755	23,7 %
dont Somatuline® (1)	120 636	103 622	16,4 %
NutropinAq® (1)	32 485	23 688	37,1 %
Increlex® (1)	5 253	193	ns
Neurologie	144 841	128 699	12,5 %
dont Apokyn® (1)	2 352	–	ns
dont Dysport® (1)	142 489	128 699	10,7 %
<b>Médecine de spécialité</b>	<b>553 087</b>	<b>493 618</b>	<b>12,0 %</b>
Gastro-entérologie	182 488	171 852	6,2 %
dont Smecta®	93 190	88 889	4,8 %
Forlax®	53 788	51 843	3,8 %
Troubles cognitifs	109 233	119 347	– 8,5 %
dont Tanakan®	109 233	119 347	– 8,5 %
Cardio-vasculaire	77 273	95 245	– 18,9 %
dont Nisis® et Nisisco®	57 700	53 694	7,5 %
Ginkor Fort®	14 314	36 891	– 61,2 %
Autres médicaments	14 104	6 731	109,6 %
dont Adrovan®	9 543	2 609	265,8 %
<b>Médecine générale</b>	<b>383 098</b>	<b>393 174</b>	<b>– 2,6 %</b>
<b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>936 185</b>	<b>886 792</b>	<b>5,6 %</b>
<b>Activités liées aux médicaments</b>	<b>34 837</b>	<b>33 684</b>	<b>3,4 %</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>971 022</b>	<b>920 475</b>	<b>5,5 %</b>

Au cours de l'année 2008, les ventes de médecine de spécialité ont atteint 553,1 millions d'euros, en hausse de 12,0 % sur la période ou en hausse de 13,9 % hors effets de change. Les ventes de produits de médecine de spécialité ont représenté 57,0 % des ventes consolidées du Groupe, contre 53,6 % un an plus tôt.

- **En oncologie**, les ventes de Décapeptyl® ont affiché une croissance de 5,4 %, alimentées par un niveau de ventes élevé en Chine, en Allemagne, en Algérie et au Royaume-Uni, en dépit d'un certain recul au Moyen-Orient, en Pologne et en Espagne.
- **En endocrinologie**, les ventes en endocrinologie représentaient 16,5 % des ventes totales du Groupe contre 14,1 % un an plus tôt.

**Somatuline®** – Les ventes de Somatuline® se sont élevées à 120,6 millions d'euros, en progression de 16,4 % sur la période (ou en hausse de 18,8 % hors effet de change), grâce à une forte croissance des ventes en Espagne, en Allemagne, en Scandinavie, en France et en Italie ainsi qu'au lancement réussi de Somatuline® Depot aux États-Unis dont le Groupe a enregistré des ventes à Tercica Inc. ainsi que des ventes locales depuis l'acquisition de Tercica Inc. pour un montant total de 4,9 millions d'euros.

**NutropinAq®** – Les ventes de NutropinAq® se sont élevées à 32,5 millions d'euros, en progression de 37,1 % sur la période grâce à une croissance soutenue dans tous les pays et plus particulièrement en France, en Italie, en Espagne et en Roumanie.

**Increlex®** – Le chiffre d'affaires d'Increlex® a atteint 5,3 millions d'euros dont 3,5 millions d'euros ont été réalisés aux États-Unis, affichant ainsi une forte croissance par rapport à 2007, qui n'incluait aucune vente aux États-Unis.

- **En neurologie**, Au cours de l'année 2008, les ventes en neurologie ont représenté 14,9 % des ventes totales du Groupe contre 14,0 % un an plus tôt.

**Dysport®** – Les ventes ont atteint 142,5 millions d'euros, en hausse de 10,7 % sur la période (soit 14,9 % à taux de change constant), reflétant de fortes ventes, notamment en Russie, en Ukraine, en Pologne, en République Tchèque et en France et soutenues par le lancement du partenariat avec Galderma dans les indications cosmétiques au Brésil.

**Apokyn®** – Suite à la finalisation de l'acquisition des droits d'Apokyn® et des opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis en juillet 2008, le Groupe a enregistré un chiffre d'affaires de 2,4 millions d'euros sur l'année 2008.

Au cours de l'année 2008, les ventes de produits de médecine générale ont atteint 383,1 millions d'euros, en retrait de 2,6 % sur la période (année complète 2007, 393,2 millions d'euros), représentant 39,5 % des ventes consolidées du Groupe, contre 42,7 % un an plus tôt. Le chiffre d'affaires des produits de médecine générale hors Ginkor Fort® a progressé de

3,5 % sur cette même période. Au cours de l'année 2008, les ventes de produits de médecine générale en France ont représenté 59,1 % des ventes totales de médecine générale contre 63,9 % un an plus tôt.

- **En gastro-entérologie**, le chiffre d'affaires s'est élevé à 43,6 millions d'euros, en progression de 6,0 % sur le quatrième trimestre 2008 (quatrième trimestre 2007, 41,1 millions d'euros).

**Smecta®** – Les ventes de Smecta® se sont élevées à 93,2 millions d'euros, en hausse de 4,8 %. Les ventes de Smecta® hors de France ont représenté 68,3 % du chiffre d'affaires total du produit au cours de l'année 2008, contre 67,1 % un an plus tôt.

**Forlax®** – Les ventes de Forlax® en France représentaient 75,6 % du chiffre d'affaires total du produit au cours de l'année 2008 contre 76,0 % l'année précédente. Le Groupe suivra attentivement ses ventes de Forlax® en 2009, dans un environnement concurrentiel potentiellement accru en France.

- **Dans le domaine du traitement des troubles cognitifs**, les ventes de Tanakan® se sont élevées à 109,2 millions d'euros, en retrait de 8,5 % sur la période, pénalisées par la baisse de prix en France effective depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2007 et ce malgré une croissance solide de 12,9 % hors de France. Les ventes de Tanakan® en France représentaient 57,8 % des ventes totales du produit au 31 décembre 2008 contre 65,8 % un an plus tôt.

- **Dans le domaine cardio-vasculaire**, le chiffre d'affaires a atteint 77,3 millions d'euros, en repli de 18,9 % sur la période, principalement lié au désinvestissement de Ginkor Fort® à compter de janvier 2008.

**Nisis® et Nisisco®** – Au cours de l'année 2008, les ventes ont atteint 57,7 millions d'euros, en hausse de 7,5 % sur la période.

**Ginkor Fort®** – Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires s'est élevé à 14,3 millions d'euros.

- **Les autres produits de médecine générale** ont généré un chiffre d'affaires de 4,5 millions d'euros au quatrième trimestre, contre 2,7 millions d'euros l'année précédente grâce aux ventes, en France, d'**Adrovanse®**, à partir d'avril 2007, générant 2,8 millions d'euros de ventes sur le quatrième trimestre. Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires des autres produits de médecine générale a atteint 14,1 millions d'euros, avec des ventes d'Adrovanse® atteignant 9,5 millions d'euros.

Au cours de l'année 2008, le chiffre d'affaires de l'**activité liée aux médicaments** s'est élevé à 34,8 millions d'euros, en hausse de 3,4 % sur la période. La croissance a été principalement alimentée par de fortes ventes saisonnières d'extrait de *Ginkgo biloba* en Allemagne et de ventes d'autres principes actifs en Suisse.

## 9.2.2. Comparaison du résultat consolidé de l'exercice 2008 avec celui de l'exercice 2007

	31 décembre 2008		31 décembre 2007		Variation 2008/2007
	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>971 022</b>	<b>100,0 %</b>	<b>920 475</b>	<b>100,0 %</b>	<b>5,5 %</b>
Autres produits de l'activité	67 090	6,9 %	73 282	8,0 %	- 8,4 %
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>1 038 112</b>	<b>106,9 %</b>	<b>993 757</b>	<b>108,0 %</b>	<b>4,5 %</b>
Coût de revient des ventes	(219 928)	- 22,6 %	(199 025)	- 21,6 %	10,5 %
Frais de Recherche et Développement	(182 921)	- 18,8 %	(184 739)	- 20,1 %	- 1,0 %
Frais commerciaux, généraux et administratifs	(444 299)	- 45,8 %	(401 481)	- 43,6 %	10,7 %
Autres produits et charges opérationnels	(8 257)	- 0,9 %	368	ns	na
Coûts liés à des restructurations	(2 620)	- 0,3 %	8	ns	na
Pertes de valeur	-	ns	-	ns	na
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>180 087</b>	<b>18,5 %</b>	<b>208 888</b>	<b>22,7 %</b>	<b>- 13,8 %</b>
- Produit de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	21 425	2,2 %	11 541	1,3 %	-
- Coût de l'endettement financier brut	(4 348)	- 0,4 %	(1 950)	- 0,2 %	-
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>17 077</b>	<b>1,8 %</b>	<b>9 591</b>	<b>1,0 %</b>	<b>78,1 %</b>
Autres produits et charges financiers	(5 156)	- 0,5 %	(2 855)	- 0,3 %	-
Impôts sur le résultat	(33 320)	- 3,4 %	(54 478)	- 5,9 %	- 38,8 %
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(10 847)	- 1,1 %	(8 764)	- 1,0 %	-
<b>Résultat des activités poursuivies</b>	<b>147 841</b>	<b>15,2 %</b>	<b>152 382</b>	<b>16,6 %</b>	<b>- 3,0 %</b>
Résultat des activités non poursuivies	(172)	0,0 %	(1 313)	- 0,1 %	-
<b>Résultat consolidé</b>	<b>147 669</b>	<b>15,2 %</b>	<b>151 069</b>	<b>16,4 %</b>	<b>- 2,3 %</b>
- Dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A.	147 164		150 611		-
- Dont part revenant aux intérêts minoritaires	505		458		-

### ■ Autres produits de l'activité

Les *autres produits de l'activité* se sont élevés à 67,1 millions d'euros en 2008, en diminution de 8,4 % par rapport à 2007, où ils avaient atteint 73,3 millions d'euros.

Le détail de l'évolution de ce poste est le suivant :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	Variation 2008/2007	
			en valeur	%
<b>Analyse par type de produits</b>				
- Redevances perçues	20 168	49 767	(29 599)	- 59,5 %
- Produits forfaitaires liés à des accords de licence	38 911	17 349	21 562	124,3 %
- Autres (produits de co-promotion, refacturations)	8 011	6 166	1 845	29,9 %
<b>Total</b>	<b>67 090</b>	<b>73 282</b>	<b>(6 192)</b>	<b>- 8,4 %</b>

- **Les redevances perçues sont principalement constituées des redevances enregistrées** au titre de la licence Kogenate®, qui se sont élevées à 18,8 millions d'euros en 2008, contre 47,6 millions d'euros un an plus tôt. Le Groupe et Bayer sont actuellement en litige au sujet de la date d'échéance d'un contrat de licence signé en 1985 donnant lieu à paiement de redevances. Le Groupe estime détenir une documentation démontrant que le terme de ce contrat de licence se situe à la fin du deuxième trimestre 2009. Bayer

a pour sa part arrêté de payer ces redevances à compter de mai 2008. Dans le cadre de ce litige, Bayer n'a également pas respecté son obligation contractuelle d'adresser au Groupe ses relevés de redevances dues au titre des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre 2008, sur la base desquels le Groupe aurait pu fonder son estimation des redevances à enregistrer au titre de l'exercice 2008. En conséquence, le Groupe n'a pu enregistrer dans ses états financiers relatifs à l'exercice 2008 que les redevances effectivement versées par Bayer, ceci indépendamment des

montants qu'il considère comme effectivement dus par Bayer en application du contrat de licence de 1985.

- Les produits forfaitaires liés à des accords de licence** représentent principalement la reconnaissance, étalée *pro rata temporis* sur la durée des contrats correspondants, des montants perçus au titre de ceux-ci. À fin décembre 2008, ils s'élevaient à 38,9 millions d'euros, en hausse de 21,6 millions d'euros d'une année sur l'autre. Cette forte augmentation s'explique principalement par la reconnaissance d'un produit de 18,8 millions d'euros dans le cadre de la cession de Ginkor Fort® signée en août 2007. Ce produit comprend la reconnaissance sur la période de la part échelonnée du paiement initial dû à l'occasion de la signature de l'accord, ainsi que l'estimation faite par le Groupe d'un montant additionnel lié notamment à l'évolution en 2008 du marché des médicaments veino-toniques en France. En 2008, ce poste comprend également, comme en 2007, les produits forfaitaires relatifs aux accords avec Medicis sur Reloxin®, avec Roche sur taspoglutide (analogue du GLP-1), ainsi que ceux relatifs aux accords passés avec Tercica Inc. sur Somatuline® avant l'acquisition en octobre 2008 de cette société par le Groupe.
- Les autres revenus** se sont élevés à 8,0 millions d'euros au titre de l'exercice 2008, en augmentation de 29,9 % par rapport à l'exercice précédent. Cette hausse est notamment due à l'enregistrement d'une commission reçue à l'occasion du renouvellement d'un des contrats de co-promotion du Groupe.

### ■ Frais liés à la recherche et au développement

Le tableau ci-dessous présente une comparaison des frais de Recherche et Développement au cours des exercices 2008 et 2007.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	Variation 2008/2007	
			en valeur	%
<b>Analyse par type de frais</b>				
- Recherche et Développement liés aux médicaments <sup>(1)</sup>	(163 160)	(152 619)	(10 541)	6,9 %
- Développement industriel <sup>(2)</sup>	(15 988)	(26 380)	10 392	-39,4 %
- Développement stratégique <sup>(3)</sup>	(3 773)	(5 740)	1 967	-34,3 %
<b>Total</b>	<b>(182 921)</b>	<b>(184 739)</b>	<b>1 818</b>	<b>- 1,0 %</b>

(1) La recherche liée aux médicaments vise l'identification de nouvelles molécules, la détermination de leurs caractéristiques biologiques et le développement de leurs processus de fabrication à petite échelle. Le développement pharmaceutique permet d'amener des molécules actives à l'état de médicaments enregistrés, ainsi qu'améliorer les produits existants ou de rechercher de nouvelles indications thérapeutiques liées à ceux-ci. Les coûts relatifs aux brevets sont également inclus dans ce type de frais.

(2) Le développement industriel comprend les études chimiques, biotechniques et des études du processus de développement visant l'industrialisation de la production à petite échelle de molécules créées par des laboratoires de recherche.

(3) Le développement stratégique comprend les frais encourus pour rechercher des licences relatives à de nouveaux produits ou à établir de nouveaux accords de partenariats.

Les *frais liés à la recherche et au développement* ont atteint 182,9 millions d'euros sur l'exercice 2008, soit 18,8 % du chiffre d'affaires, à comparer à 184,7 millions d'euros, soit 20,1 % du chiffre d'affaires, en 2007, où des dépenses importantes avaient été effectuées pour préparer les inspections de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le cadre des dossiers d'enregistrement de Dysport® et de Somatuline® Depot aux États-Unis. Hors effets de change, principalement du Dollar US et de la Livre Sterling, deux devises dans lesquelles le Groupe engage de manière significative des frais de recherche et développement, ce poste a augmenté de 4,5 % d'une année sur l'autre. Les dépenses de recherche et de développement liées aux médicaments ont progressé de 6,9 % d'une année sur l'autre (ou de 11,1 % hors effets de change) tandis que

### ■ Coût de revient des ventes

En 2008, le *coût de revient des ventes* s'est élevé à 219,9 millions d'euros, représentant 22,6 % du chiffre d'affaires contre 21,6 % en 2007. Les acquisitions nord-américaines du Groupe n'ont pas eu d'impact significatif sur ce ratio, et l'augmentation de l'activité ainsi que les efforts de productivité faits par le Groupe au cours de l'année 2008 n'ont pas permis de compenser les effets négatifs liés à certaines dépréciations de stocks enregistrées sur cette même période.

De plus, depuis février 2008, les coûts associés à un des sites de production de principe actif du Groupe, jusqu'à présent enregistrés en frais de recherche et de développement (cette unité produisant jusqu'à cette date uniquement à des fins de R&D), sont progressivement reclassés en coût de revient des ventes, la production de cette unité étant désormais utilisée pour partie à des fins commerciales. Ce reclassement, sans effet sur le résultat opérationnel du Groupe en régime courant, vient diminuer à la fois le ratio de R&D exprimé en pourcentage du chiffre d'affaires, et le taux de marge brute du Groupe. La charge supplémentaire sur le coût de revient des ventes en 2008 s'élève à 2,2 millions d'euros, nette d'une augmentation de stock de 1,3 million d'euros.

Hors impacts de périmètre (acquisitions américaines et reclassement), le coût de revient des ventes aurait représenté 216,0 millions d'euros en 2008, soit 22,4 % des ventes.

les dépenses de développement industriel ont enregistré une baisse de 39,4 % par rapport à 2007, pour les raisons décrites ci après.

- Les principaux projets de Recherche et Développement** conduits au cours de la période ont porté sur des programmes de développement clinique sur Somatuline® et son successeur potentiel BIM-23A760, sur Dysport®, sur l'inhibiteur de sulfatase, BN-83495, ainsi que sur la poursuite de l'essai clinique sur Tanakan®, *GuidAge*. Ils ont également porté sur le développement préclinique de BIM 28131 (agoniste de Ghrelin). L'année 2007 avait été marquée par la préparation des dépôts des dossiers d'enregistrement de Dysport® et de Somatuline® Depot auprès de la FDA aux États-Unis.

- **Dans le domaine du développement industriel**, l'exercice 2008 a été marqué par la fin des travaux préparatoires aux inspections effectuées par la FDA dans le cadre du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® et Somatuline® Depot aux États-Unis. Les dépenses correspondant à ces travaux avaient été particulièrement élevées sur l'exercice 2007. En outre, sur l'exercice 2008, le reclassement en prix de revient des

produits vendus de 3,5 millions d'euros antérieurement enregistrés en frais de recherche et développement, comme décrit ci avant, est venu réduire d'autant le montant des frais de développement industriel. Enfin, les coûts liés au développement industriel ont bénéficié de l'évolution des taux de change à hauteur de (3,5) millions d'euros au cours de l'exercice 2008, une part significative de ces dépenses étant exposée en livres sterling.

## ■ Frais commerciaux, généraux et administratifs

Le tableau ci-dessous présente une comparaison entre les frais commerciaux, généraux et administratifs exposés au cours des exercices 2008 et 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	Variation 2008/2007	
			en valeur	%
<b>Analyse par type de frais</b>				
Redevances payées	(38 339)	(34 723)	(3 616)	10,4 %
Taxes et contributions réglementaires	(9 631)	(10 686)	1 055	- 9,9 %
Autres frais commerciaux	(310 430)	(275 643)	(34 787)	12,6 %
<b>Frais commerciaux</b>	<b>(358 400)</b>	<b>(321 052)</b>	<b>(37 348)</b>	<b>11,6 %</b>
<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>(85 899)</b>	<b>(80 429)</b>	<b>(5 470)</b>	<b>6,8 %</b>
<b>Total</b>	<b>(444 299)</b>	<b>(401 481)</b>	<b>(42 818)</b>	<b>10,7 %</b>

Les *frais commerciaux, généraux et administratifs* ont augmenté de 10,7 % d'une année sur l'autre. Hors effets des acquisitions nord-américaines et hors effets de change, ces frais ont augmenté de 6,8 % par rapport à 2007, à un rythme sensiblement inférieur à la croissance du chiffre d'affaires du Groupe établi sur les mêmes bases, et excluant les ventes de Ginkor Fort® en 2008 et en 2007, le produit ayant été cédé à un partenaire le 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Compte tenu des effets de périmètre et de change, les frais commerciaux, généraux et administratifs ont donc représenté 45,8 % du chiffre d'affaires en 2008, contre 43,6 % du chiffre d'affaires en 2007.

- Les **frais commerciaux** se sont élevés à 358,4 millions d'euros, soit 36,9 % du chiffre d'affaires, en augmentation de 11,6 % par rapport à l'exercice 2007 où ils s'étaient élevés à 321,1 millions d'euros, soit 34,9 % du chiffre d'affaires. Hors impact des acquisitions nord-américaines et hors effets de change, les frais commerciaux, exprimés en pourcentage des ventes, ont représenté 35,2 % en 2008, contre 34,7 % un an plus tôt.
  - Les *redevances payées* sur le chiffre d'affaires des produits développés par des tiers et commercialisés par le Groupe pendant l'année 2008 se sont élevées à 38,3 millions d'euros, en hausse de 10,4 % d'une année sur l'autre, en raison de la croissance soutenue des ventes des produits correspondants.
  - Les *taxes et contributions réglementaires* enregistrées au cours de l'exercice 2008 ont baissé de 9,9 % d'une année sur l'autre, et ont représenté 9,6 millions d'euros, en raison principalement d'un reclassement d'une contribution réglementaire en déduction des ventes.
  - Les *autres frais commerciaux* (frais de marketing et de force de vente du Groupe) exposés au cours de l'exercice 2008 se sont élevés à 310,4 millions d'euros en 2008, en augmentation de 12,6 % par rapport à l'exercice 2007. Hors

effets des acquisitions nord-américaines et hors effets de change, les autres frais commerciaux ont progressé de 6,7 % d'une année sur l'autre, représentant 291,3 millions d'euros, soit 30,2 % du chiffre d'affaires, contre 272,9 millions d'euros soit 29,9 % du chiffre d'affaires pour l'exercice 2007. Cette croissance, sensiblement inférieure à la croissance du chiffre d'affaires du Groupe établi sur les mêmes bases et excluant le chiffre d'affaires de Ginkor Fort® en 2008 et en 2007, témoigne des efforts de productivité et d'allocation sélective des ressources appliqués par le Groupe malgré les investissements liés aux lancements de produits en 2008 (Increlex®, Adavance®).

- Les **frais généraux et administratifs** ont représenté 85,9 millions d'euros en 2008, en augmentation de 6,8 % d'une année sur l'autre. Hors effets des acquisitions nord-américaines, ces dépenses ont augmenté de 3,8 % d'une année sur l'autre, reflétant la volonté du Groupe de contenir leur évolution.

## ■ Autres produits et charges opérationnels

Les *autres produits et charges opérationnels* enregistrés par le Groupe en 2008 se sont élevés à 8,3 millions d'euros alors qu'en 2007 ils n'avaient pas été significatifs. Ils comprennent pour 5,9 millions d'euros des frais liés au déménagement du siège du Groupe à Boulogne-Billancourt (France), notamment la charge locative temporaire de locaux demeurés vacants en 2008, ainsi que des éléments non récurrents liés aux acquisitions nord-américaines du Groupe, à hauteur de 4,0 millions. Ces coûts non récurrents ont été en partie compensés par un produit de 1,7 million d'euros lié à la cession d'un terrain non affecté à l'activité.

## ■ Coûts de restructurations

Le Groupe a procédé à une réorganisation de ses opérations nord-américaines nouvellement acquises, et a enregistré des coûts de restructuration à hauteur de 2,6 millions d'euros à la fin de l'exercice 2008.



## ■ Pertes de valeur

Le Groupe n'a constaté aucune perte de valeur en 2008 ni sur la même période en 2007.

## ■ Résultat opérationnel

Du fait des éléments visés ci-dessus, le résultat opérationnel publié au titre de l'exercice 2008 s'est élevé à 180,1 millions d'euros, soit 17,3 % des produits des activités ordinaires et 18,5 % du chiffre d'affaires. Ces chiffres ne comprennent pas d'éléments découlant de l'affectation des écarts d'acquisition issus des transactions nord-américaines du Groupe, affectation que le Groupe prévoit d'effectuer à l'occasion de la publication de ses comptes semestriels 2009.

Par ailleurs, comme mentionné ci-avant, le résultat opérationnel de l'exercice 2008 ne comprend que les redevances effectivement versées par Bayer sur ses ventes de Kogenate® jusqu'à fin mai 2008, indépendamment des montants que le Groupe considère comme effectivement dus par Bayer en application du contrat de licence de 1985. Le Groupe prévoyait de recevoir à ce titre un montant complémentaire

de 25 millions d'euros de Bayer lorsqu'il a publié au mois de février 2008 son objectif de marge opérationnelle et sa mise à jour en août 2008 pour l'exercice 2008.

Le résultat opérationnel de l'exercice 2008, avant coûts de restructuration et éléments non récurrents liés aux acquisitions nord-américaines, (« *Stand-alone* ») s'est élevé à 207,7 millions d'euros, soit 21,6 % du chiffre d'affaires, alors que le résultat opérationnel de l'exercice 2007 ne comprenait pas d'éléments non récurrents.

## ■ Information sectorielle : répartition géographique du résultat opérationnel

En application de la norme IAS 14 « Information sectorielle », le premier niveau d'information sectorielle est présenté par zone géographique de destination des ventes, le Groupe Ipsen opérant dans un secteur unique, à savoir la recherche et développement, la production et la vente de médicaments.

Le tableau ci-dessous fournit aux 31 décembre 2008 et 2007 l'analyse du chiffre d'affaires, des produits des activités ordinaires et du résultat opérationnel par zone géographique :

	31 décembre 2008		31 décembre 2007		Variation 2008/2007	
	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	%
<b>Principaux pays d'Europe de l'Ouest</b>						
Chiffre d'affaires	559 513	100,0 %	564 262	100,0 %	(4 749)	- 0,8 %
Produits des activités ordinaires	588 002	105,1 %	571 228	101,2 %	16 774	2,9 %
Résultat opérationnel	229 449	41,0 %	216 619	38,4 %	12 830	5,9 %
<b>Autres pays d'Europe</b>						
Chiffre d'affaires	236 238	100,0 %	208 121	100,0 %	28 116	13,5 %
Produits des activités ordinaires	236 343	100,0 %	208 121	100,0 %	28 221	13,6 %
Résultat opérationnel	94 453	40,0 %	79 109	38,0 %	15 344	19,4 %
<b>Reste du monde</b>						
Chiffre d'affaires	175 271	100,0 %	148 092	100,0 %	27 179	18,4 %
Produits des activités ordinaires	178 276	101,7 %	150 182	101,4 %	28 093	18,7 %
Résultat opérationnel	36 016	20,5 %	53 710	36,3 %	(17 694)	- 32,9 %
<b>Total alloué</b>						
Chiffre d'affaires	971 022	100,0 %	920 475	100,0 %	50 547	5,5 %
Produits des activités ordinaires	1 002 620	103,3 %	929 531	101,0 %	73 089	7,9 %
Résultat opérationnel	359 918	37,1 %	349 438	38,0 %	10 480	3,0 %
<b>Total non alloué</b>						
Produits des activités ordinaires	35 492	3,4 %	64 226	6,5 %	(28 734)	- 44,7 %
Résultat opérationnel	(179 831)	- 99,9 %	(140 550)	- 67,3 %	(39 281)	27,9 %
<b>Total Ipsen</b>						
Chiffre d'affaires	971 022	100,0 %	920 475	100,0 %	50 547	5,5 %
Produits des activités ordinaires	1 038 112	106,9 %	993 757	108,0 %	44 355	4,5 %
Résultat opérationnel	180 087	18,5 %	208 888	22,7 %	(28 801)	- 13,8 %



**Dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest**, le chiffre d'affaires de l'exercice 2008 atteint 559,5 millions d'euros, en baisse de 0,8 % d'une année sur l'autre. Cette évolution résulte principalement de la cession de Ginkor Fort® à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008 et de la baisse de prix appliquée à Tanakan® en juillet 2007. Les produits des activités ordinaires, qui ont atteint 588,0 millions d'euros, en croissance de 2,9 % d'une année sur l'autre, ont bénéficié d'un produit de 18,8 millions d'euros lié à la cession de Ginkor Fort® et d'une commission perçue à l'occasion du renouvellement d'un des contrats de co-promotion du Groupe. Ainsi, le résultat opérationnel de l'exercice 2008 est en hausse de 5,9 % d'une année sur l'autre et a atteint 229,4 millions d'euros, soit 41,0 % du chiffre d'affaires, contre 216,6 millions d'euros soit 38,4 % du chiffre d'affaires un an plus tôt.

- **Dans les autres pays d'Europe** (autres pays d'Europe de l'Ouest ainsi que pays d'Europe de l'Est), le chiffre d'affaires de l'exercice 2008 a augmenté de 13,5 % d'une année sur l'autre. Le résultat opérationnel a augmenté de 19,4 % et s'est établi à 94,5 millions d'euros, contre 79,1 millions d'euros en 2007, représentant respectivement 40,0 % et 38,0 % des ventes. Cette évolution favorable traduit une forte croissance profitable des pays de cette zone, notamment de la Russie.
- **Dans le reste du monde**, où le Groupe commercialise la plupart de ses produits au travers de distributeurs et d'agents, à l'exception de quelques pays où il est directement présent, le chiffre d'affaires a crû fortement de 18,4 % par rapport à l'exercice précédent. Dans le même temps, le résultat opérationnel a baissé de 32,9 % et s'est établi à 36,0 millions d'euros contre 53,7 millions d'euros en 2007. Cette baisse s'explique essentiellement par l'effet de la consolidation globale des acquisitions nord-américaines du Groupe au cours du second semestre 2008. Hors acquisitions nord-américaines, le chiffre d'affaires et le résultat opérationnel de la zone en 2008 auraient progressé de 12,9 % et de 12,3 % respectivement d'une année sur l'autre.
- **Le résultat opérationnel non alloué** s'est élevé pour l'exercice 2008 à (179,8) millions d'euros, contre (140,6) millions d'euros sur la période en 2007.

En 2008, ce résultat opérationnel non alloué comprend :

- des produits des activités ordinaires représentant 35,5 millions d'euros, en fort repli par rapport aux 64,2 millions d'euros enregistrés en 2007. Cette évolution est directement liée à la forte baisse des redevances perçues au titre de la licence Kogenate®, du fait du litige avec Bayer décrit ci-avant. Le résultat opérationnel non alloué de l'exercice 2008 comprend également pour 13,2 millions d'euros la reconnaissance, étalée *pro rata temporis* sur la durée des licences correspondantes, des montants perçus de Medicis sur Reloxin®, de Roche sur taspoglutide et de Galderma sur Azzalure®.
- des frais liés à la Recherche et au Développement pour 164,4 millions d'euros, à comparer à 161,4 millions pour l'exercice 2007.
- les frais commerciaux, généraux et administratifs non répartis représentant 46,7 millions d'euros, contre 43,7 millions d'euros sur l'exercice 2007 ;
- d'autres charges opérationnelles s'élevant, au 31 décembre 2008, à 4,3 millions d'euros et comprenant principalement

les coûts liés au déménagement des sites parisiens à Boulogne-Billancourt (France). En 2007, les autres produits et charges opérationnels représentaient un produit de 0,4 million d'euros.

### ■ Coût de l'endettement financier net et autres éléments financiers

Le résultat financier généré par le Groupe s'est élevé à 11,9 millions d'euros en 2008, en augmentation de 77,0 % par rapport à 2007 où il avait représenté un produit de 6,7 millions d'euros. Cette forte croissance résulte notamment des effets des acquisitions du Groupe en Amérique du Nord, ayant généré un produit net de 6,0 millions d'euros en 2008 contre un produit de 1,6 million d'euros en 2007. Ce produit net s'explique par la reconnaissance accélérée des intérêts des obligations convertibles Tercica Inc. (représentant un produit de 9,6 millions d'euros), compensée par une charge de 5,8 millions d'euros correspondant à la variation de juste valeur des obligations et du warrant Tercica Inc. ainsi que par des impacts de change favorables dégagés lors de la conversion de ces instruments.

Hormis ces éléments, les produits financiers générés par le Groupe se sont élevés à 5,9 millions d'euros en 2008, à comparer à 5,1 millions d'euros en 2007.

### ■ Impôts sur le résultat

Au 31 décembre 2008, le taux effectif d'impôt s'élève à 17,4 % du résultat avant impôts des activités poursuivies hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux effectif d'impôt de 25,3 % au 31 décembre 2007. Le taux effectif d'impôt de l'exercice 2008 a bénéficié des nouvelles modalités favorables de calcul du crédit d'impôt recherche applicables en France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. L'impact positif du crédit impôt recherche, exprimé en pourcentage du résultat des activités poursuivies, est accentué par la prise en compte aux troisième et quatrième trimestres 2008 des pertes des sociétés nord-américaines nouvellement consolidées, qui viennent réduire ce résultat. Sans la prise en compte des pertes des sociétés nord-américaines, le taux effectif d'impôt du Groupe en 2008 se serait élevé à 20,9 %.

### ■ Quote-part dans le résultat des entreprises associées

Ce poste comprend la quote-part du Groupe dans les résultats des neufs premiers mois de l'exercice 2008 de la société Tercica Inc. Cette société est détenue à 100 % par le Groupe depuis le 17 octobre 2008 et ses résultats du dernier trimestre de l'exercice 2008 sont consolidés globalement par le Groupe.

### ■ Résultat des activités poursuivies

Du fait des éléments ci-dessus, le résultat des activités poursuivies en 2008 s'élève à 147,8 millions d'euros, à comparer à 152,4 millions d'euros un an plus tôt.

### ■ Résultat des activités non poursuivies

Le résultat des activités non poursuivies a représenté (0,2) million d'euros pour l'exercice 2008, contre (1,3) million d'euros un an auparavant.

### ■ Résultat consolidé

Du fait des éléments détaillés ci-dessus, le résultat consolidé de l'exercice 2008 s'est établi à 147,7 millions d'euros (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. : 147,2 millions d'euros) contre 151,1 millions d'euros (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. : 150,6 millions d'euros) en 2007. Le résultat consolidé, exprimé en pourcentage des produits des activités ordinaires, représente 14,2 % en 2008, à comparer à 15,2 % en 2007.

### Paiements échelonnés encaissés et non encore reconnus dans le compte de résultat du Groupe

Au 31 décembre 2008, la somme des paiements échelonnés déjà encaissés par le Groupe et non encore reconnus en résultat représentait un total de 165,7 millions d'euros, contre 218,7 millions d'euros au cours de la même période en 2007. Cette baisse est principalement due à l'élimination dans les états financiers consolidés des produits constatés d'avance antérieurement reconnus au titre de la licence consentie en 2006 par le Groupe à Tercica Inc. pour Somatuline® Depot, du fait du changement de méthode de consolidation de cette société après son acquisition par le Groupe en octobre 2008.

Ces produits seront reconnus dans les résultats futurs du Groupe comme suit :

(en millions d'euros)	Paiements échelonnés encaissés et non encore reconnus des périodes se terminant au :	
	31 décembre 2008	31 décembre 2007
<b>Total</b>	<b>165,7</b>	<b>218,7</b>
<b>Ces produits seront reconnus dans le temps comme suit :</b>		
Sur l'année N+1	19,5	22,4
Sur les années N+2 et suivantes	146,2	196,3

# 10

## TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1. ANALYSE DU TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE	82
10.2. ANALYSE DE LA TRÉSORERIE DU GROUPE	84

Le tableau des flux de trésorerie consolidés montre que l'activité du Groupe en 2008 a permis de générer un flux de

trésorerie de 203,4 millions d'euros à comparer à un flux de 176,0 millions d'euros pour 2007.

## 10.1 ANALYSE DU TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007
– Marge brute d'autofinancement avant variation de BFR	196 515	214 254
– (Augmentation) / Diminution du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	6 894	(38 284)
<b>• Flux net de trésorerie dégagé par l'activité</b>	<b>203 409</b>	<b>175 970</b>
– Autres flux d'investissements	(290 204)	(129 677)
– Dépôts versés	(1 012)	(4 601)
– Variation des titres de placement de trésorerie	6 000	(6 000)
<b>• Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement</b>	<b>(285 216)</b>	<b>(140 278)</b>
<b>• Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement</b>	<b>78 957</b>	<b>(76 818)</b>
<b>• Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies</b>	<b>732</b>	<b>1 285</b>
<b>Variation de la trésorerie</b>	<b>(2 118)</b>	<b>(39 841)</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>
Incidence des variations du cours des devises	(1 464)	(2 995)
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>237 325</b>	<b>240 907</b>

### Flux net de trésorerie lié à l'activité

Au cours de l'exercice 2008, la marge brute d'autofinancement s'est élevée à 196,5 millions d'euros, à comparer à 214,3 millions d'euros pour la période précédente. La marge brute d'autofinancement en 2008 est notamment affectée par l'arrêt des versements de redevances par Bayer dans le cadre du litige en cours, ainsi que par les acquisitions nord-américaines.

Le besoin en fonds de roulement lié à l'activité a diminué en 2008 de 6,9 millions d'euros, alors qu'il avait augmenté de 38,3 millions d'euros au cours de la même période en 2007. Cette évolution au cours de l'exercice 2008 est liée aux éléments suivants :

- Les stocks ont augmenté au cours de l'exercice 2008 de 12,6 millions d'euros comparés à une croissance de 9,0 millions d'euros en 2007, reflétant notamment, outre la croissance de l'activité, la mise en place en fin d'année 2008 de stocks en consignation dans certains pays dans le cadre de contraintes opérationnelles locales. Les créances clients n'ont augmenté en 2008 que de 4,3 millions d'euros du fait notamment de la réduction des délais de paiement des hôpitaux publics dans certains pays d'Europe de l'Ouest et grâce à une gestion active des délais d'encaissement. En 2007, les créances clients avaient augmenté de 25,4 millions d'euros, notamment du fait de la mise en place en France de certaines ventes directes auprès des pharmacies. Les dettes fournisseurs n'ont augmenté en 2008 que de 1,2 million d'euros, à comparer à une augmentation de 5,1 millions d'euros en 2007. Cette faible augmentation en 2008, dans un contexte de croissance de l'activité, est

notamment due à l'adaptation des procédures du Groupe à l'évolution de la réglementation sur les délais de paiement aux fournisseurs en France.

- Le solde des autres actifs et passifs constitue une dette en augmentation de 23,8 millions d'euros en 2008, à comparer à une dette en augmentation de 29,5 millions d'euros en 2007. En 2008, le Groupe a enregistré 41,1 millions d'euros de produits constatés d'avance, notamment dans le cadre de ses partenariats avec Roche, Galderma et Recordati. Également, les autres actifs d'exploitation ont diminué en 2008 en raison de l'absence d'enregistrement de la créance correspondant aux redevances dues par Bayer au 4<sup>e</sup> trimestre de l'exercice 2008, du fait du litige en cours, alors qu'au 31 décembre 2007 les redevances dues à ce titre s'élevaient à 10,9 millions d'euros. Ces mouvements ont été partiellement compensés par la reconnaissance au compte de résultat de 24,1 millions d'euros de produits constatés d'avance au titre des partenariats, et dans une moindre mesure, par l'évolution des autres créances et dettes d'exploitation dont 6,6 millions d'euros relatifs à l'augmentation des créances nettes de TVA et 2,0 millions d'euros de dettes nettes provenant de filiales nouvellement consolidées en 2008.

### Flux net de trésorerie lié aux investissements

Au 31 décembre 2008, le flux net de trésorerie lié aux investissements est marqué par l'effet des acquisitions nord-américaines du Groupe. Il s'analyse en deux composantes : une composante reflétant les flux nets d'investissements *stricto sensu* et une composante reflétant les autres opérations d'investissement.

1. Le flux net de trésorerie utilisé pour les investissements *stricto sensu* sur l'exercice 2008 a représenté 290,2 millions d'euros, à comparer à un flux de 129,7 millions d'euros pour la même période en 2007. Ce flux comprend principalement :

- Les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles nettes de cessions, s'élevant à 67,9 millions d'euros en 2008, contre 84,0 millions d'euros en 2007.
  - Au 31 décembre 2008, les acquisitions d'immobilisations corporelles ont représenté 61,4 millions d'euros et ont principalement été constituées d'investissements nécessaires au maintien en l'état de l'outil industriel du Groupe, ainsi que d'investissements de capacité tels que notamment 20,0 millions d'euros pour la nouvelle unité de fabrication secondaire de Dysport® sur le site de Wrexham et 8,2 millions d'euros pour le site de Dublin. En outre le Groupe a investi 5,5 millions d'euros dans le cadre du regroupement de ses sites parisiens dans son nouveau siège social à Boulogne.
  - Au cours de l'exercice 2008, les acquisitions d'actifs incorporels se sont élevées à 33,8 millions d'euros, comprenant notamment certains paiements échelonnés relatifs à l'acquisition de brevets ou de licences, ainsi que des investissements de renouvellement de certains systèmes d'information. Elles comprennent également, dans le contexte des acquisitions aux États-Unis, l'achat des licences Apokyn®, et l'achat à Octagen Corp. de tous les droits dont cette société disposait sur OBI-1.
  - Au 31 décembre 2008, le produit des cessions d'actifs corporels et incorporels s'est élevé à 27,3 millions d'euros, comprenant principalement un produit lié à la cession de Ginkor® Fort et, dans une moindre mesure, le produit de la cession d'un terrain non affecté à l'activité.
- Un emploi net de 1,8 million d'euros sur immobilisations financières, constitué d'une prise de participation dans la société Vernalis Plc partiellement compensée par la cession de la participation que le Groupe détenait dans la société Octagen Corp.
- L'incidence des variations de périmètre à hauteur de 214,7 millions d'euros, principalement constituées d'un emploi net de 213,3 millions d'euros correspondant à

l'acquisition des titres de la société Tercica Inc. sous déduction de la trésorerie acquise, qui s'élevait à 68,3 millions d'euros.

- Une diminution au 31 décembre 2008 du besoin en fonds de roulement liée aux opérations d'investissements, représentant 5,1 millions d'euros à comparer à une augmentation de 7,5 millions d'euros fin décembre 2007, principalement due à l'enregistrement d'une créance nette relative à la cession de Ginkor Fort®, ainsi qu'à la mise en paiement sur 2008 de dettes sur immobilisations comptabilisées fin 2007.
2. Le flux net de trésorerie utilisé pour les autres opérations d'investissements s'élève à 5,0 millions d'euros en 2008, et comprend principalement la cession de produits de placement à capital garanti, alors qu'en 2007 l'emploi correspondant de 10,6 millions d'euros était constitué d'une part du flux d'acquisition de ces mêmes produits et d'autre part du versement de dépôts de garantie par le Groupe.

#### Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement

Au 31 décembre 2008, le flux net de trésorerie utilisé dans le cadre des opérations de financement représente une ressource nette de 79,0 millions d'euros à comparer à un emploi net de 76,8 millions d'euros sur la même période en 2007. Ce flux positif comprend essentiellement l'utilisation à hauteur de 148,9 millions d'euros de la ligne de crédit syndiqué de 300,0 millions d'euros mise en place en juin 2008 à l'occasion de l'acquisition des titres de Tercica Inc, partiellement compensée par le versement de 55,0 millions d'euros de dividendes aux actionnaires du Groupe, contre 50,4 millions d'euros en 2007, et par le remboursement de 7,9 millions d'euros d'emprunts bancaires et de crédits bancaires à court terme. Le Groupe a en outre consacré 9,3 millions d'euros en 2008 à son programme de rachat d'actions, alors qu'il avait consacré 24,8 millions d'euros à ce programme en 2007.

#### Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies

Au 31 décembre 2008, la trésorerie générée par les activités non poursuivies s'élevait à 0,7 million d'euros, résultant de la réduction du besoin en fonds de roulement lié aux activités de médecine générale en Espagne cédées en octobre 2005. En décembre 2007, elle s'élevait à 1,3 million d'euros.

10.2. ANALYSE DE LA TRÉSORERIE<sup>(1)</sup> DU GROUPE

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007
Disponibilités	26 839	25 617
Valeurs mobilières de placement	211 144	195 859
Dépôts à terme rémunérés	1 601	25 592
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>239 584</b>	<b>247 068</b>
Titres de placement de trésorerie <sup>(2)</sup>	–	6 000
<b>Trésorerie brute</b>	<b>239 584</b>	<b>253 068</b>
Concours bancaires courants au Bilan Passif	(2 259)	(6 161)
<b>Trésorerie nette à la clôture</b>	<b>237 325</b>	<b>246 907</b>
<b>Passif non courant</b>		
Emprunts bancaires	148 941	4 379
Autres passifs financiers	13 803	16 449
<b>Passif courant</b>		
Emprunts bancaires	4 000	5 375
Passifs financiers	4 346	3 831
<b>Endettement</b>	<b>171 090</b>	<b>30 034</b>
Instruments dérivés	11	(908)
<b>TRÉSORERIE<sup>(1)</sup></b>	<b>66 224</b>	<b>217 781</b>

Au 31 décembre 2008, le montant de la trésorerie nette<sup>(1)</sup> du Groupe s'élève à 66,2 millions d'euros, à comparer à une trésorerie nette<sup>(1)</sup> de 217,8 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Le 30 juin 2008, le Groupe a résilié ses conventions de crédit bilatérales d'un montant de 275,6 millions d'euros souscrites en juin 2005. Courant juin 2008, la Société Ipsen S.A. a signé avec un syndicat bancaire un emprunt d'un montant total de 300,0 millions d'euros d'une durée de 5 ans. Cette ligne de crédit de forme multidevises et multiemprunteurs nécessite la caution d'Ipsen S.A. pour une utilisation par certaines de ses filiales. Elle est destinée à financer les acquisitions du Groupe aux États-Unis ainsi que les besoins financiers généraux de son activité. Elle est utilisable, à l'initiative de l'emprunteur, sous forme de tirages à court terme pour des périodes de 1 à 12 mois afin de s'adapter au mieux à son profil de trésorerie. Le montant total des tirages doit, à tout moment, être inférieur au plafond de la ligne de crédit qui se réduit dans le temps suivant l'échéancier ci-dessous :

- 04/06/2009 262,5 millions d'euros
- 04/06/2010 225,0 millions d'euros
- 04/06/2011 187,5 millions d'euros

- 04/06/2012 150,0 millions d'euros
- 04/06/2013 –

Dans le cadre de cette convention, le Groupe a pris l'engagement, en plus des clauses contractuelles habituelles, de respecter au niveau de ses comptes consolidés, à la fin de chaque exercice, un niveau maximum pour le ratio Dette Nette / Fonds Propres et pour le ratio Dette Nette / Résultat Opérationnel avant Amortissement et Provisions. Les niveaux maxima de ces ratios sont les suivants, selon les conventions de crédit :

- Dette Nette / Fonds Propres : 1
- Dette Nette / Résultat Opérationnel avant Amortissements (EBITDA) : 3

En cas de défaut, le syndicat bancaire serait susceptible de demander le remboursement anticipé de cette convention de crédit.

Au 31 décembre 2008, le Groupe est en situation d'excédent de trésorerie, en conséquence les ratios Dette Nette sur Fonds Propres et Dette Nette sur EBITDA n'ont pas de signification. Le montant utilisé sur le crédit syndiqué au 31 décembre 2008 est de 150,0 millions d'euros (148,9 millions d'euros après prise en compte des frais d'émission).

(1) Trésorerie Nette : trésorerie et équivalents de trésorerie et titres de placement de trésorerie sous déduction des concours et emprunts bancaires, autres passifs financiers et après réintégration des instruments financiers.

(2) Les actifs « titres de placement de trésorerie » correspondent à des titres OPCVM détenus à des fins de transactions et destinés à être cédés dans un futur proche ; ils sont inclus dans le calcul de la trésorerie nette<sup>(1)</sup> du Groupe.

(3) EBITDA : résultat opérationnel avant amortissements et provisions.



# 11

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	86
11.1.1	Centres de Recherche et Développement	86
11.1.2	La recherche : les plates-formes technologiques, point de concentration	87
11.1.3	Molécules en développement clinique : un portefeuille riche	88
11.2	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	92
11.2.1	Brevets	92
11.2.2	Marques	94
11.2.3	Noms de domaines	94

## 11.1 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

La Recherche et Développement du Groupe est axée à la fois sur des programmes de découverte et de développement de nouvelles molécules et des programmes portant sur la gestion du cycle de vie des produits commercialisés par le Groupe (développement de nouvelles formulations ou extensions d'indications et enregistrement de produits dans de nouvelles zones géographiques). Cet effort important de Recherche et Développement est en outre complété par une politique active de partenariats.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe reposent sur quatre plates-formes technologiques :

- **L'ingénierie des peptides** est centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. Ces recherches sont menées par le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis).
- **L'ingénierie des protéines** a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de leurs séquences. Ces recherches sont menées par le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis) en collaboration avec des centres de recherche universitaires.
- **La chimie médicinale** a pour mission de découvrir des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes, des agents protecteurs des mitochondries, les recherches en chimie médicinale sont conduites à l'université de Bath (Royaume-Uni).
- **L'innovation galénique** a pour objet la conception et le développement de formulations innovantes pour des nouvelles entités chimiques ou pour des produits commercialisés afin d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants. Ces recherches sont conduites dans le centre de recherche du Groupe situé à Barcelone (Espagne).

L'intégration de ces plates-formes favorise la découverte de produits destinés au traitement de maladies très sévères et pour lesquelles le pronostic vital peut être engagé dans les domaines thérapeutiques ciblés du Groupe.

L'un des meilleurs exemples de cette approche est la formulation déposée et brevetée de Somatuline® Autogel®, un produit qui illustre la capacité du Groupe à associer les résultats de ses recherches dans le domaine des peptides à l'innovation galénique.

Les efforts de recherche du Groupe reposent sur une connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse et le développement de la maladie (processus biologiques qui différencient l'état sain de la maladie). Sur la base de ces connaissances, le Groupe identifie des hormones telles que peptides, protéines qui régulent d'importants phénomènes biologiques ou bien, dans le cas des hormones stéroïdiennes, les enzymes responsables de leur biosynthèse. Ces substances naturelles (endogènes à l'organisme), constituent des cibles validées pour la conception de médicaments innovants. Le Groupe a constaté que les produits d'origine naturelle (végétale, animale ou humaine) s'avèrent souvent les meilleurs points de départ à partir desquels il est possible de développer de nouveaux produits à la fois efficaces et bien tolérés par les patients.

Au 31 décembre 2008, 817 employés (contre 708 au 31 décembre 2007 et 700 au 31 décembre 2006) du Groupe étaient affectés aux activités de Recherche et Développement.

En 2008, le Groupe a dépensé en matière de Recherche et Développement 182,9 millions d'euros (contre 184,7 millions d'euros en 2007 et 178,3 millions d'euros en 2006), représentant 18,8 % (contre 20,0 % en 2007 et 20,7 % en 2006) du chiffre d'affaires consolidé du Groupe.

### 11.1.1 Centres de Recherche et Développement

Le Groupe a établi un réseau international de centres de Recherche et Développement localisés dans des zones géographiques qui lui donnent accès à une compétence majeure en matière de recherche universitaire et à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement. Le Groupe considère que ses programmes de Recherche et Développement, ainsi que la répartition géographique de ses centres de Recherche et Développement, lui permettent de recruter des scientifiques de talent, ce qui rend le Groupe hautement compétitif dans le domaine de la recherche pharmaceutique comparativement à d'autres groupes de même taille.

#### ■ 11.1.1.1 Le centre de Recherche et Développement de Paris (France)

Le centre de Recherche et Développement de Paris (Institut Henri Beaufour), spécialisé en recherche translationnelle et développement a été ouvert en 1969. Une nouvelle installation a été plus récemment construite en 1996 dans laquelle une équipe

de chercheurs (chimistes, biologistes et pharmacologues) a notamment pour mission de faire progresser la connaissance des propriétés moléculaires, pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de nouvelles entités chimiques ou biologiques candidates au développement dans les domaines de l'oncologie, l'endocrinologie et la neurologie. Le Groupe s'est également doté d'une organisation de développement préclinique et clinique qui définit la stratégie de développement mondial et qui est en charge de la coordination des essais et de l'analyse des données cliniques et précliniques. L'objectif principal des équipes de développement est d'exécuter ou de faire exécuter des essais cliniques répondant aux normes réglementaires et capables de fournir des informations de qualité sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des produits du Groupe.

Le développement analytique et la production des médicaments destinés aux essais cliniques sont localisés sur le site du Groupe, à Dreux (France).

### ■ 11.1.1.2 Le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis)

Le centre de Recherche et Développement de Boston (*Albert Beaufour Research Institute*) est spécialisé dans la recherche sur les protéines et les peptides. Le site dispose d'installations permettant la synthèse de peptides et l'expression de protéines recombinantes à des fins thérapeutiques. L'expertise du centre de Boston porte principalement sur la connaissance des mécanismes physiopathologiques hormono-dépendants dans lesquels les neuropeptides et les facteurs de croissance interviennent. Le Groupe dispose également d'une équipe de recherche clinique et de développement, qui a pour mission de coordonner la recherche clinique en Amérique du Nord ainsi que les activités réglementaires du Groupe avec la FDA aux États-Unis. La majorité des équipes a été transférée à Brisbane en Californie.

### ■ 11.1.1.3 Le centre de Développement et d'Enregistrement de Londres (Royaume-Uni)

Situés près de Londres, où se trouve l'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*), les départements centraux du Groupe chargés du développement clinique sont aussi responsables de la mise en œuvre des essais cliniques internationaux et des affaires réglementaires qui sont responsables des dossiers et demandes d'enregistrement auprès des autorités réglementaires internationales, afin de s'assurer que le Groupe reçoit les approbations nécessaires pour la commercialisation de ses produits dans les meilleurs délais.

La réussite des enregistrements implique la consolidation, au niveau du Groupe, de toutes les données réglementaires requises pour un dossier.

### ■ 11.1.1.4 Le centre de Recherche et Développement de Barcelone (Espagne)

Le centre de Recherche et Développement pharmacocinétique localisé à Barcelone (Ipsen Pharma) est une unité de recherche spécialisée dans la conception et le développement de formulations innovantes de médicaments. Son principal objectif est de déterminer les méthodes optimales d'administration de médicaments hautement actifs. Il est, par exemple, à l'origine de la formulation Autogel<sup>®</sup> de Somatuline<sup>®</sup>, qui libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins 28 jours. Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> est aujourd'hui le troisième produit du Groupe avec des ventes nettes de 120,6 millions d'euros en 2008. Cette recherche est essentielle pour la mission que le Groupe se fixe d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de bénéficier de schémas thérapeutiques et de formulations améliorant le confort d'utilisation de ces médicaments par les patients. Le centre de Barcelone emploie des chercheurs, scientifiques et techniciens spécialisés en matière d'administration de médicaments et d'un département pharmacocinétique intégré au groupe de développement clinique mondial.

## 11.1.2 La recherche : les plates-formes technologiques, point de concentration

Le processus qui consiste à mener une molécule ou un composé nouveau jusqu'à son approbation par les autorités réglementaires peut demander huit à douze ans et est classiquement segmenté en cinq stades distincts : le stade pré-clinique et les essais cliniques des phases I, II, III et IV.

Au cours du stade pré-clinique dont la durée est, en général, de deux à quatre ans, les chercheurs du Groupe étudient les effets des molécules innovantes sur des systèmes cellulaires ou des organes isolés, *in vitro* ou dans des modèles animaux, afin de mieux comprendre leurs propriétés pharmacologiques,

pharmacocinétiques et toxicologiques. L'analyse des résultats de ces études permet de déterminer si le composé répond aux objectifs thérapeutiques fixés. Une fois terminé, le développement se poursuit par la réalisation d'essais cliniques soumis à l'approbation des autorités réglementaires compétentes ainsi que des comités d'éthique.

Le Groupe dispose actuellement de plusieurs molécules innovantes en cours de développement pré-clinique. Le tableau ci-dessous et les explications qui suivent résument les principaux programmes actuels du Groupe.

Produit en développement	Indications
<b>Nouvelles molécules en développement en oncologie</b>	
Angiomates	Agent anticancéreux : antitubulin/antiangiogénique
BIM 46187	Agent anticancéreux : Inhibiteur de signalisation des Protéines G
Inhibiteurs de Phosphatases CDC25	Agent anticancéreux (inhibiteur de cycle cellulaire)
<b>Nouvelles molécules en développement en endocrinologie</b>	
Agonistes de la Ghrélin (BIM 28131)	Régulation de la prise alimentaire et de la fonction gastro-intestinale et traitement de la cachexie
Agonistes de la MSH spécifique pour le récepteur MC4	Maladies métaboliques (Obésité)
Inhibiteurs de l'enzyme 11 βHSD	Traitement des syndromes métaboliques
NutropinAq <sup>®</sup>	Nouvelle formulation
GIP	Traitement des désordres métaboliques et du diabète

### ■ 11.1.2.1 Programmes de recherche en oncologie

Les plates-formes technologiques du Groupe en ingénierie des stéroïdes peptidiques et protéines lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal tels que (i) des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes, (ii) des facteurs de croissance tels que notamment prolactines, *Growth Hormone Releasing Hormone*, ou *Mullerian Inhibiting Substance*, (iii) des enzymes régulatrices des cycles cellulaires (phosphatases notamment) et (iv) des facteurs impliqués dans la transduction du signal intracellulaire et de l'angiogénèse. Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'aide de collaborations universitaires ou industrielles.

**Angiomates (STX 140).** Les angiomates, correspondant à une famille de molécules (stéroïdes) provenant de l'acquisition de Sterix, sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples présentant des propriétés antiprolifératives (c'est-à-dire qui entraînent la mort de la cellule cancéreuse) et antiangiogéniques (c'est-à-dire qui détruisent le réseau vasculaire de la tumeur) ou « cytotoxique ». Ces molécules seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes et selon toute probabilité dans certaines formes d'hémopathies malignes.

**BIM 46187.** Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs). Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé tant dans le traitement des tumeurs solides telles que celles du poumon et de la prostate que dans le traitement de la douleur.

**Inhibiteurs de CDC25 Phosphatases.** Ces molécules nouvelles ciblent des enzymes clés, les phosphatases CDC25, régulatrices du cycle cellulaire qui orchestre la division des cellules. Il a été démontré que ces enzymes sont anormalement surexprimées dans un nombre important de tumeurs. Ces inhibiteurs sont en phase d'évaluation pré-clinique avancée.

### ■ 11.1.2.2 Programmes de recherche en endocrinologie

Dans le domaine des pathologies hypophysaires, le Groupe conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires tels que l'acromégalie et dans les tumeurs neuroendocrines.

Le Groupe étudie le rôle de certaines hormones peptidiques (**ghrélin, MSH/MC4**) dans la régulation de la prise alimentaire et du transit gastro-intestinal avec en priorité l'objectif de traiter l'obésité (MC4) et les cachexies (ghrélin) (absence d'appétit) qui sont souvent la cause des troubles fonctionnels chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'un cancer ou les patients souffrant de maladies chroniques.

Les travaux initiés par le Groupe dans le domaine des inhibiteurs de l'enzyme **11βHSD** sont poursuivis dans le but de développer un traitement thérapeutique des syndromes métaboliques associés, chez les patients obèses, à des risques cardiovasculaires accrus.

Le Groupe poursuit également ses recherches pré-cliniques, en collaboration avec la société Astérior, dans la mise au point **d'analogues de l'hormone de croissance à durée d'action prolongée** pour remplacer les injections quotidiennes d'hormones de croissance chez l'enfant et l'adulte.

Pour ce qui concerne le cycle de vie de NutropinAq® (hormone de croissance en partenariat avec Genentech), le Groupe poursuit son travail pré-clinique d'identification de formulations à libération prolongée permettant d'éviter une injection quotidienne de l'hormone de croissance chez l'enfant ou l'adulte.

### ■ 11.1.2.3 Programmes de recherche dans les désordres neuromusculaires

Les programmes de recherche du Groupe en matière de neurologie sont essentiellement orientés sur le développement de nouvelles **formulations de la toxine botulique**.

Dans le domaine des maladies neurodégénératives, le Groupe a synthétisé plusieurs familles originales de molécules chimériques qui sont des molécules capables d'exercer simultanément plusieurs activités pharmacologiques et qui sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique) dans le cadre de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, d'Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique.

## 11.1.3 Molécules en développement clinique : un portefeuille riche

Les essais cliniques ont pour but principal d'établir la preuve de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du futur médicament chez l'homme. En cas de résultats positifs dans les différentes études cliniques de phase I, II et III, un dossier d'enregistrement est alors soumis aux autorités réglementaires qui décident de l'autorisation de mise sur le marché.

Les quatre phases d'essais cliniques sont les suivantes :

- **Phase I.** La phase I a pour objectif de procéder chez des volontaires sains (ou chez des malades en oncologie) à une évaluation à court terme de la sécurité d'emploi du médicament expérimental en fonction des doses administrées à des volontaires sains (ou chez des malades en oncologie) et d'établir un profil pharmacocinétique

(absorption, métabolisme, distribution, élimination) et pharmacodynamique. Ces résultats associés à ceux des études pré-cliniques permettent de vérifier la tolérance du produit et de confirmer la dose et le schéma de traitement optimal pour assurer une efficacité maximale et des effets secondaires minimaux.

- **Phase II.** La phase II a pour but d'évaluer chez des malades les propriétés pharmacologiques du médicament et d'identifier l'index thérapeutique (rapport entre la dose active et la dose induisant des effets secondaires) à une ou plusieurs des doses identifiées en phase I. À ce stade, si l'activité thérapeutique et la tolérance du médicament sont confirmées, la décision peut être prise de réaliser des essais cliniques de phase III.

- **Phase III.** Les essais de phase III constituent le stade final des études cliniques entreprises avant le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces essais sont classiquement menés chez un nombre beaucoup plus important de patients que lors de la phase II et leur objectif est de fournir des données cliniques et statistiques sur la tolérance et l'efficacité dans des maladies bien définies et ciblées.
- **Phase IV.** Les essais de phase IV sont généralement menés après la commercialisation d'un produit et ont pour objectif de contrôler et de documenter plus amplement l'efficacité et la sécurité d'un médicament.

Les dates prévues pour le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché indiquées dans le tableau ci-dessous reposent sur le programme actuel de Recherche et Développement du Groupe, qui est susceptible d'être modifié compte tenu de nombreux éléments dont beaucoup sont extrêmement aléatoires. Le Groupe pourrait en conséquence ne pas respecter ces dates pour diverses raisons, parmi lesquelles des retards dans la réalisation des essais cliniques, des échecs thérapeutiques, une absence d'autorisation de mise sur le marché, la survenance d'un événement technique ou administratif échappant au contrôle raisonnable du Groupe et pour d'autres raisons décrites au chapitre 4 « Facteurs de risque » du présent document de référence.

Le portefeuille de molécules en développement se présente comme suit :

Produit en développement	Indications	Stade de développement et année prévue pour la demande d'AMM
<b>Nouvelles molécules en développement</b>		
BIM23A760	Traitement symptomatique des tumeurs hypophysaires et neuroendocrine	Phase II
BIM 51077 / R1583	Diabète de type 2	Phase III – Partenariat avec Roche
BN 83495 (STX 64)	Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs œstrogéniques	Phase I
Elomotécane (BN 80927)	Cancers métastatiques avancés	Phase I
Diflomotécane (BN 80915)	Cancers métastatiques avancés	Phase II
Acapodene®	Traitement des effets secondaires liés à l'hormonothérapie anti-androgénique	Phase III terminée
OBI-1	Hémostase	Phase II terminée
<b>Programmes de gestion du cycle de vie des produits</b>		
Décapeptyl®	Thérapie hormonale combinée pour cancer du sein pré-ménopause	Phase III
Décapeptyl®	Forme à libération prolongée pour une durée de 6 mois	Enregistrement en cours
Somatuline® Autogel®	Tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques	Phase III
Somatuline® Autogel®	Co-administration avec pegvisomant	Phase III
Increlex®	Déficience primaire en IGF-I dans des formes moins sévères	Phase III
Association rhGH + IGF-I	Petite taille	Phase II
Association rhGH + IGF-I	Déficience de GH chez l'adulte	Phase II
Tanakan®	Altérations cognitives liées au vieillissement	Phase III
Dysport®	Torticolis spasmodiques	États-Unis : revue réglementaire en cours
Reloxin® et Azzalure®	Médecine esthétique	Azzalure® (Europe) : feu vert collectif des Autorités de Santé de 15 pays européens (en partenariat avec Galderma) Reloxin® (États-Unis) : revue réglementaire en cours (en partenariat avec Medicis)

### ■ 11.1.3.1 Programmes de développement en oncologie

**Décapeptyl®.** En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, le Groupe poursuit les développements suivants :

Le Groupe participe à trois études de phase III réalisées sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group* pour le traitement du cancer du sein préménopause, en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie

hormonale en associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. Leurs résultats pourraient aboutir à une révision des recommandations thérapeutiques du cancer du sein de la femme en préménopause exprimant des récepteurs hormonaux.

Le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de



commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Le Groupe bénéficie ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés. Debiopharm a déposé la demande d'enregistrement en 2008.

**Acapodene®.** Le Groupe a acquis de GTx Inc, société de biotechnologie spécialisée dans la santé masculine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® du citrate de torémifène de GTx dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États Indépendants). Les phases III (deux indications) d'Acapodene®, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (« SERM »), développé dans le cadre d'une nouvelle stratégie de modulation des récepteurs aux œstrogènes, sont terminées. La première indication concerne le traitement des effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*Androgen deprivation therapy*, ADT) dans le cancer avancé de la prostate (dose de 80 mg). La seconde indication porte sur la prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une néoplasie intraépithéliale de haut grade (*High grade prostatic intraepithelial neoplasia*, HGPIN) (dose de 20 mg). Le Groupe détient les droits de commercialisation pour la première indication et une option pour la seconde.

**BN 83495 (STX 64).** Le BN 83495 et les molécules apparentées provenant de l'acquisition de Sterix sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme post-ménopausée. Une première étude clinique de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est achevée et les résultats démontrent l'inhibition de l'enzyme sulfatase, aux doses testées dans des biopsies tumorales. Une deuxième étude de phase I est en cours et vise à déterminer la dose optimale du BN 83495 chez des patientes post-ménopausées présentant un cancer du sein avancé exprimant des récepteurs hormonaux.

**BN 2629 (SJM-136).** Le BN 2629, produit originaire de la société Spirogen, est une molécule synthétique qui a démontré, lors de tests pré-cliniques, sa capacité à bloquer le processus de prolifération cellulaire qui caractérise les maladies cancéreuses. Ce produit fait l'objet de trois études de phase I sous différents régimes d'administration chez des patients porteurs de tumeurs métastatiques résistantes à certaines chimiothérapies par deux institutions reconnues : le *Cancer Research* au Royaume-Uni et le *National Cancer Institute* aux États-Unis. Le Groupe poursuit avec cette molécule des travaux ex-vivo dans le domaine des leucémies réfractaires.

Le Groupe recherche un partenaire pour poursuivre le développement d'une famille brevetée d'agents cytotoxiques :

**Diflomotécan.** Le diflomotécan est un agent cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 1. Deux études cliniques de phase II dans le cancer du poumon sont terminées et n'ont pas atteint leurs objectifs de sécurité et d'efficacité dans cette indication pour les dosages testés. Au cours des essais cliniques de phase I, le diflomotécan a présenté une biodisponibilité orale élevée, une faible toxicité

gastro-intestinale et une toxicité hématologique non cumulative. Des investigations dans d'autres indications devraient être menées.

**Elomotécan.** L'élomotécan est un cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur des enzymes topoisomérase 1 et de la topoisomérase 2 pour le traitement de certains cancers métastatiques avancés (côlon, sein et prostate). L'élomotécan est actuellement en phase I.

Le développement de ces agents cytotoxiques a été réalisé en collaboration avec Roche dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration conclu en décembre 2002. Le Groupe et Roche ont mis un terme à cette collaboration en mai 2005.

### ■ 11.1.3.2 Programmes de développement en endocrinologie

**Somatuline® Autogel®.** En matière de gestion du cycle de vie de Somatuline® Autogel®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® est en cours en Europe pour le traitement des tumeurs neuroendocrines asymptomatiques et d'autres essais sont planifiés aux États-Unis dans les tumeurs neuroendocrines ;
- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® en association avec pegvisomant dans l'acromégalie est en cours en Europe ;
- au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) finalise l'essai de phase II avec Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie ;
- le Groupe envisage l'obtention prochaine d'autorisations complémentaires de mise sur le marché de Somatuline® Autogel en Russie et au Brésil pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocrines.

**BIM 23A760.** Le Groupe est parvenu à synthétiser une nouvelle molécule dite chimérique associant un analogue de somatostatine et un agoniste de la dopamine afin d'obtenir des effets thérapeutiques synergiques dans des maladies telles que l'acromégalie et les tumeurs neuroendocrines. Le Groupe étudie actuellement cette molécule dont le spectre d'activité est plus large que celui des analogues de la somatostatine et espère qu'elle constituera non seulement une amélioration des traitements symptomatiques de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocrines, mais offrira de plus la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels.

**BIM 51077** (taspoglutide) est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) qui fait l'objet d'un accord de partenariat avec Roche. Une description détaillée de ce partenariat figure au paragraphe 22.1.2.4 du présent document de référence. Au Japon, le partenaire japonais du Groupe (Teijin) conduit une étude de phase I avec les formulations à libération prolongée.

### ■ 11.1.3.3 Programmes de développement en neurologie

**Toxine botulique de type A**

Usage médical (Dysport®) :

Le 31 janvier 2008 la FDA (*Food and Drug Administration*) a accepté l'enregistrement de la demande d'autorisation de



mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) de Dysport® aux États-Unis dans l'indication de Dystonie Cervicale. A la même date, Medicis, le partenaire aux États-Unis, a annoncé que la FDA a refusé d'accepter le dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché. Après une première extension de la date PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) initiale (du 29 septembre 2008 au 28 décembre 2008), la FDA a émis une Lettre de Réponse Complète (*Complete Response Letter*) à la demande du Groupe de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) de Dysport®. Le Groupe a soumis à nouveau le dossier à la FDA dans le courant du premier trimestre 2009

Usage cosmétique (Reloxin® et Azzalure®) :

**En février 2007**, le Groupe a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, de promotion et de distribution de son produit à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires. Galderma commercialisera ce produit notamment sous sa propre marque Azzalure®. Le 2 février 2009, Azzalure® a obtenu le feu vert collectif des Autorités de Santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations de mise sur le marché nationales. Cette évaluation a porté sur les résultats d'études cliniques menées auprès de plus de 2 600 patients, accréditant le profil de tolérance et l'efficacité du produit.

**Le 17 mars 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA). Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin® aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernant principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

**Le 19 mai 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé que l'Agence réglementaire américaine (*Food and Drug Administration*, FDA) a accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) d'Ipsen pour sa toxine botulique de type A Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle).

Selon les termes de l'accord défini entre les deux parties, Medicis a versé à Ipsen 25 millions de dollars liés à l'annonce rendue publique. Dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA, Medicis versera un paiement additionnel de 75 millions de dollars à Ipsen et commercialisera Reloxin® aux États-Unis.

**Le 7 janvier 2009** – la FDA a notifié au Groupe que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle) a été étendue au 13 avril 2009. À l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière.

#### ■ 11.1.3.4 Autres programmes de développement

**Tanakan®.** Le Groupe s'attache à valider les bénéfices cliniques de l'EGb 761®, l'extrait de *Ginkgo biloba* présent dans Tanakan® dans le traitement des altérations cognitives des patients âgés, avec ou sans pré-démence ou démence.

Le Groupe est le promoteur de quatre études en Europe :

- l'étude GuidAge évaluant l'efficacité de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée ; le recrutement des 2 800 patients est terminé depuis septembre 2004 et ces patients seront traités pendant cinq ans ; les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2010 ;
- une étude évaluant l'efficacité de l'EGb 761® sur l'APP plaquettaire chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de forme légère à modérée ;
- une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur le métabolisme cérébral du glucose, évalué par FDG-PET scanner (en collaboration avec le CEA), chez des patients se plaignant de leur mémoire et chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ;
- une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur les fonctions métaboliques mitochondriales des enfants atteints d'une affection génétique rare, l'ataxie de Friedreich.

Si l'étude GuidAge est un succès, les résultats de celle-ci pourront être utilisés afin d'obtenir l'enregistrement de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée.

**OBI-1.** Le Groupe a également une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine). Les recherches du Groupe lui ont permis de conclure des partenariats avec l'université Emory (États-Unis) et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin en utilisant la plate-forme d'ingénierie des protéines du Groupe. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans son unité de biotechnologie de Boston. Ce produit (OBI-1) est destiné au traitement des hémophilies congénitales et acquises réfractaires au facteur VIII humain. Des études cliniques de phases I et II ont été conduites avec OBI-1 aux États-Unis. Le Groupe travaille actuellement avec la FDA sur la définition du protocole de phase III.

**Adenuric® (febuxostat).** Dans le cadre du partenariat conclu en juillet 2003 avec le groupe japonais Teijin, le Groupe a conclu un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat, un produit pour le traitement chronique de la goutte (hyperuricémie symptomatique), une description détaillée de cet accord figure au paragraphe 22.1.2.5 du présent document de référence. Febuxostat est une nouvelle entité chimique, un composé non purinique qui agit en inhibant de façon spécifique et puissante l'enzyme xanthine oxydase qui dégrade les bases puriques et pyrimidiques en acide urique. Suite au dépôt par le Groupe en octobre 2006 d'une demande d'enregistrement auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour ce produit, le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'EMA a délivré une opinion favorable le 21 février 2008 pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché.

## 11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

En matière de propriété intellectuelle, le Groupe a une politique consistant à rechercher des protections pour les brevets, les droits d'auteur ou les marques concernant ses produits ou

ses procédés et à défendre activement ses droits de propriété intellectuelle dans le monde entier.

### 11.2.1 Brevets

Le Groupe considère que la protection des technologies et produits brevetés lui appartenant est essentielle pour le succès de ses activités. Au 31 décembre 2008, le Groupe était titulaire de 2 674 brevets dont 1 745 ont été délivrés dans les pays européens et 239 aux États-Unis (le plus souvent, chaque demande internationale se subdivise en de nombreuses demandes nationales et une demande européenne à l'expiration du délai de 30 mois de priorité).

À la même date, le Groupe comptait 1 586 demandes de brevets en cours d'examen.

Les demandes de brevets européens et internationaux désignent par définition un nombre élevé de pays dans lesquels une protection peut être obtenue ultérieurement. En pratique, beaucoup de ces demandes aboutiront à la délivrance de brevets dans ceux des pays initialement désignés qui seront jugés importants par le Groupe. En conséquence, les 160 demandes européennes et 40 demandes de brevets internationaux (« PCT ») sont susceptibles d'aboutir à un nombre significativement plus important que 189 brevets nationaux délivrés.

Dans les pays où le Groupe cherche une protection juridique par voie de brevets, la durée de protection juridique d'un produit particulier est généralement de 20 ans à partir de la date du dépôt effectué par le Groupe. Cette protection peut être prolongée dans certains pays, en particulier dans l'Union européenne et aux États-Unis. La protection conférée, qui peut également varier pays par pays, dépend du type du brevet et de son étendue. Dans la plupart des pays industrialisés, tout nouveau principe actif, formulation, indication et procédé de fabrication peut être protégé juridiquement. Le Groupe effectue un contrôle permanent afin de protéger ses inventions et d'agir contre toute atteinte à ses brevets ou à ses marques commerciales.

Dans le tableau ci-après figurent les dates d'expiration des brevets actuellement détenus par le Groupe pour ses principaux produits. Le Groupe bénéficie en effet d'une protection en termes de droit de propriété intellectuelle par l'intermédiaire d'accords de licence conclus pour les produits et les composés qui ont été brevetés par d'autres sociétés.

Produit	Titulaire du brevet	Date d'expiration du brevet
<b>Domaines ciblés</b>		
<b>Oncologie</b>		
Décapeptyl® – formulation pamoate – formulation acétate	Debiopharm	2010 (Europe/États-Unis)/ Brevet Syntex expiré
Décapeptyl® 6 mois	Debiopharm	2028 (si demande accordée)
Torémifène Citrate – indication HGPIN – indication « ADTside-effect »	University of Tennessee Research Corporation GTx	2019 (Europe) 2022 (Europe)
Diflomotécan	Ipsen	2016 (Europe/États-Unis)
BN 80927	Ipsen	2016/2018 (Europe) et 2016 (États-Unis)
BN 2629 (SJG-136)	Spirogen	2019 (Europe et États-Unis)
BN 83495 (STX 64)	Ipsen (Sterix)	2017 (Europe et États-Unis)
STX 140	Ipsen (Sterix)	2021 (Europe et États-Unis)

Produit	Titulaire du brevet	Date d'expiration du brevet
<b>Endocrinologie</b>		
Somatuline® Autogel®	Ipsen	2015 (Europe <sup>(1)</sup> et États-Unis)
Somatuline®	Université de Tulane	2005 (Europe <sup>(2)</sup> ) et 2009 (Europe <sup>(3)</sup> )
BIM 23A760	Ipsen	2024 (si demande accordée)
NutropinAq®	Genentech	2013 (Europe)
Increlex® – utilisation médicale – formulation – procédé de fabrication	Genentech Genentech Genentech	2015 (Europe) et 2014 (États-Unis) 2017 (États-Unis) 2018 (États-Unis)
Combinaison GH + IGF-1 – utilisation médicale (stimulation de la croissance)	Genentech	2011 (Europe)
BIM 51077	Ipsen	2019
BIM 51182	Ipsen	2019
BIM 28131	Ipsen	2023 (si demande accordée)
<b>Neurologie</b>		
Dysport® <sup>(5)</sup>	–	Aucun brevet déposé
Apokyn®	–	<b>Pas de brevet</b>
<b>Médecine générale</b>		
Smecta® – principe actif – procédé – formulation nouvel arôme	Ipsen Ipsen	Brevet expiré 2025 (si demande accordée) 2028 (si demande accordée)
Forlax®	–	Aucun brevet déposé
Tanakan® <sup>(4)</sup>	Schwabe Indena	2009/2010 (Europe) 2009 (Europe) et 2014 (États-Unis)
Ginkor Fort® <sup>(4)</sup>	Schwabe Indena	2009/2010 (Europe) 2009 (Europe) et 2014 (États-Unis)
Nisis® et Nisisco® : – principe actif – formulation orale	Ciba Geigy/Novartis	2011 2017
Exforge – principe actif – formulation orale	Ciba Geigy/Novartis	2011 2017
Adenuric® (febuxostat)	Teijin	– principe actif : 2011 – forme polymorphe : 2019 (si accordée) – composition solide : 2023 (si accordée)
<b>Autres domaines thérapeutiques</b>		
<b>Neurologie</b>		
BN 82451	Ipsen	2020 (Europe et États-Unis)
<b>Hématologie</b>		
OBI-1 : – principe actif – formulation	Université Emory/Ipsen	2021 (Europe) et 2016 (États-Unis) 2023 (si accordée)

(1) Une demande de certificat de protection complémentaire a été délivrée en Autriche, en Belgique, en Espagne, en Grèce, au Luxembourg, en Suède et au Portugal (expiration en 2016), et est actuellement en cours au Danemark. Des demandes similaires ont été effectuées et rejetées en France et au Royaume-Uni.

(2) Autres que Belgique, France, Italie, Luxembourg et Royaume-Uni.

(3) Belgique, France, Italie, Luxembourg et Royaume-Uni, pays pour lesquels une extension jusqu'en 2009 a été obtenue par le biais d'un certificat de protection complémentaire.

(4) Schwabe et Indena détiennent les brevets relatifs à l'EGb 761®, le principe actif de Tanakan® et aux extraits de *Ginkgo biloba*, l'un des principes actifs de Ginkor Fort®.

(5) Il n'existe aucun brevet sur les indications et la formulation commercialisées actuellement mais des demandes sont en cours dans le domaine de la toxine botulique.

L'expiration du brevet relatif à un produit peut se traduire par une concurrence importante due à l'émergence de produits génériques et, particulièrement aux États-Unis, par une très forte réduction des ventes du produit qui bénéficiait de la protection du brevet. Dans certains cas cependant, le Groupe peut continuer à tirer des bénéfices commerciaux des secrets de fabrication d'un produit, des brevets concernant les procédés et des éléments intermédiaires permettant la fabrication économique des principes actifs, des brevets couvrant des formulations spéciales du produit, des procédés d'administration ainsi que de la transformation des principes actifs en médicaments en vente libre. Dans certains pays,

quelques produits du Groupe peuvent également bénéficier d'une période d'exclusivité de commercialisation de cinq à dix ans. Cette période d'exclusivité est indépendante de la protection accordée par le droit des brevets et peut ainsi protéger le produit de la concurrence des produits génériques, même lorsque le brevet initial a expiré. Certains produits du Groupe, et notamment certaines formulations acétates de Décapeptyl®, Dysport®, Smecta® et Forlax®, n'ont jamais été ou ne sont plus protégés par des brevets. Mais des brevets de composition et/ou de procédé et/ou d'application sont encore en vigueur pour certains de ces produits.

## 11.2.2 Marques

La protection des marques varie selon les pays. Dans certains pays, cette protection repose essentiellement sur l'utilisation de la marque, tandis que dans d'autres, elle ne résulte que de l'enregistrement. Les droits de marques sont obtenus soit par le biais de marques nationales, soit par le biais d'enregistrements internationaux, soit par le biais de marques communautaires. Les enregistrements sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment, bien que, dans certains cas, leur maintien en vigueur soit lié à l'utilisation continue de la marque.

Le Groupe détient notamment, à titre de marques, les noms des produits exploités. Ces marques bénéficient d'une protection pour les produits pharmaceutiques contenus dans la classe 5 de la classification internationale des produits et services.

Les enregistrements protègent à la fois les noms des produits en caractères latins mais également les noms des produits en caractères locaux (cyrillique, chinois, etc.).

S'agissant des principaux produits du Groupe, à savoir Décapeptyl®, Somatuline® (et Somatuline® Autogel®), Dysport®, Tanakan®, Ginkor Fort®, Smecta® et Forlax®, le Groupe détenait, au 31 décembre 2008, les marques dont la répartition est indiquée dans le tableau ci-après.

Marques	Nombre d'enregistrements ou de dépôts
Décapeptyl®	76 <sup>(1)</sup>
Somatuline®	135
Autogel®	134
Dysport®	175
Tanakan®	136
Ginkor Fort®	95
Smecta®	150
Forlax®	138

(1) Dont 64 marques ou dépôts détenus par le Groupe et 12 marques ou dépôts sous licence d'exploitation de la société Debiopharm.

Le Groupe détient également, à titre de marques, les noms des sociétés qui le composent, ainsi que le logo et le slogan constituant la charte graphique du Groupe.

Le Groupe défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires et enclenche, le cas échéant, des actions en justice afin de faire reconnaître ses droits.

## 11.2.3 Noms de domaines

Au 31 décembre 2008, le Groupe détenait 588 noms de domaines (réservés ou en cours de réservation).

# 12

## INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1	SITUATION TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE EN FRANCE	96
12.2	AUTRES MESURES DE RÉDUCTION DES DÉPENSES DE SANTÉ PUBLIQUE	96
12.3	ÉVOLUTIONS SUR LES PRODUITS	96
12.4	EFFORT DE PRODUCTIVITÉ	97

## 12.1 SITUATION TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE EN FRANCE

En France, le taux de la contribution assise sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques est fixé chaque année lors du vote de la loi de financement de la Sécurité sociale. Son taux s'est élevé 1,76 % en 2006 et 1 % en 2007 et 2008.

À l'issue de la réévaluation de son Service Médical Rendu (SMR), Ginkor Fort® a été radié de la liste des médicaments remboursables au 1<sup>er</sup> janvier 2008. Dans ce contexte, Ipsen a cédé au Groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Les avenants conventionnels conclus entre Ipsen et le Comité Économique des Produits de Santé ont conduit à une baisse de 5,15 % du prix de Nisis® et Nisisco® au 1<sup>er</sup> juillet 2006, de 7 % du prix de NutropinAq® le 1<sup>er</sup> août 2006, de 7 % du prix d'Artotec® au 1<sup>er</sup> janvier 2007 et de 10,17 % du prix d'Adavance® au 10 octobre 2007.

Le 25 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités a annoncé le maintien de la prise en charge à 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire des vasodilatateurs, dont Tanakan®, dont le prix a été diminué de 10 % au 1<sup>er</sup> juillet 2007.

## 12.2 AUTRES MESURES DE RÉDUCTION DES DÉPENSES DE SANTÉ PUBLIQUE

Le chiffre d'affaires du Groupe continue de subir l'influence des décisions prises ces dernières années par les gouvernements des pays dans lesquels il opère, particulièrement en Europe, en vue de maîtriser l'évolution des dépenses de santé (voir les

paragraphes 4.1.2 et 9.1.3 du présent document de référence). Le Groupe prévoit que cet effort de réduction des dépenses de santé publique se poursuivra en Europe dans un avenir prévisible.

## 12.3 ÉVOLUTIONS SUR LES PRODUITS

- Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin®, (toxine botulique de type A) aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis.

Le 17 mars 2008, Medicis et Ipsen ont annoncé qu'Ipsen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Le 19 mai 2008, Ipsen et Medicis ont annoncé que la FDA a accepté le dépôt de la demande de mise sur le marché de Reloxin® (toxine botulique de type A) aux États-Unis en médecine esthétique (rides de la glabelle).

Le 7 janvier 2009, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont étendu au 13 avril 2009 la période d'examen pour la première soumission de Reloxin®.

- Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, le Groupe prévoit de commercialiser Dysport® (toxine botulique de type A) aux États-Unis.

Le 31 janvier 2008, Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), a accepté le dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (« BLA ») pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale.

Le 30 septembre 2008, le Groupe a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) lui ont notifié que la date à laquelle la décision relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® dans le traitement de la dystonie cervicale a été fixée au plus tard le 28 décembre 2008.

Le 29 décembre 2008, le Groupe a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) ont rendu une Lettre de Réponse Complète (*Complete Response Letter*) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) de sa toxine Botulique de Type A, Dysport®.

Le Groupe a redéposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale dans le courant du premier trimestre 2009.

- Le Groupe a annoncé le début du processus d'enregistrement en Europe de la formulation à libération prolongée sur 6 mois de Décapeptyl®, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) développée par Debiopharm, pour le traitement du cancer hormono-dépendant de la prostate localement avancé ou métastatique.

Le 12 février 2008, Ipsen a annoncé que son partenaire Debiopharm a présenté les résultats d'une étude de phase III sur sa nouvelle formulation 6 mois de Décapeptyl®, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) dans le traitement du cancer avancé de la prostate. Les résultats présentés montrent une efficacité et une tolérance similaires aux formulations de triptoréline 1 et 3 mois déjà commercialisées.



Le 25 septembre 2008, le Groupe a annoncé le début du processus d'enregistrement en Europe de la formulation à libération prolongée sur 6 mois de Décapeptyl®, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) développée par Debiopharm, pour le traitement du cancer hormono-dépendant de la prostate localement avancé ou métastatique.

- Avancement du dossier Adenuric (Febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte :

Le 21 février 2008, Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte, et a recommandé sa mise sur le marché.

Le 5 mai 2008, Ipsen a annoncé que la Commission Européenne venait d'accorder l'autorisation de mise sur le marché d'Adenuric® (febuxostat) pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte.

- Le Groupe a annoncé, le 25 février 2008, que GTx Inc., a présenté les résultats de la première étude de phase III

sur Acapodene® (citrate de torémifène 80 mg), dont Ipsen a pris en licence les droits européens en septembre 2006. Cette étude a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, sur les effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*androgen deprivation therapy*, ADT) chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé. Sur la base de ces résultats positifs, Ipsen prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne.

- Le 1<sup>er</sup> juillet 2008, le Groupe a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn® pour le Traitement des phases « off » (ré-émergence de manière très aiguë des symptômes de la maladie de Parkinson) associées à un stade avancé de la maladie notamment lorsque les effets thérapeutiques du traitement de référence (L-Dopa) diminuent.
- Le 17 juillet 2008, le Groupe a annoncé avoir finalisé l'acquisition de tous les actifs relatifs à OBI-1 d'Octagen Corporation annoncée le 5 juin dernier suite à l'approbation de ses actionnaires.
- Le 16 octobre 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS ») a informé le Groupe qu'elle avait accordé une autorisation de mise sur le marché à un générique de Forlax® en France.

## 12.4 EFFORT DE PRODUCTIVITÉ

Le Groupe a décidé de renforcer ses efforts de productivité en lançant, en 2008, deux programmes majeurs d'amélioration de la productivité :

- Le premier programme concerne la performance achats de l'ensemble des métiers du groupe (Ventes, Production et approvisionnements, Recherche et Développement et Administration). Il s'articule notamment autour de la mise en œuvre de politique achats spécifiques aux catégories ciblées (*Clinical Research Organisations*, impressions, gestion des conférences, déplacements professionnels et notes de frais, études de marché, transports, téléphonie mobile, packaging...)

A titre d'exemple, en 2008, les économies constatées sur les dépenses d'agence et d'impression se sont élevées à 0,7 millions d'euros soit 12,8% des dépenses adressées.

- Le deuxième programme vise à améliorer continuellement l'efficacité des équipes afin de tendre vers l'Excellence Opérationnelle. Le Groupe met en place l'approche Lean Six Sigma afin d'améliorer la gestion de projet ainsi que le fonctionnement des équipes en accélérant les temps de cycle. L'Excellence Opérationnelle est appliquée tant aux outils de production que dans les départements de services. Les fondations du programme ont été posées en 2008 : 28 personnes de la production et du développement ont été formées et ont démarré des projets préalablement identifiés.

À titre d'exemple, un projet de réduction du temps de production du Forlax a été lancé. Les résultats économiques sont attendus courant 2009.



# 13

## PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE RÉSULTAT

13.1	PRÉVISIONS DE RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ	100
13.2	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR DES PRÉVISIONS DE RÉSULTAT	101

## 13.1 PRÉVISIONS DE RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ

Dans le cadre de la gestion de son activité, le Groupe a établi des objectifs opérationnels et des prévisions de résultat, tant pour l'exercice en cours que pour les années suivantes. Ces objectifs prennent en compte les décisions prises en matière de réduction des dépenses de santé publique décrites au paragraphe 9.1.4 du présent document de référence et connues à ce jour. Ces objectifs et prévisions ne prennent donc pas en compte les conséquences potentielles de futures décisions que seraient amenés à prendre les pouvoirs publics en matière de réduction des dépenses de santé dans les territoires où le Groupe mène ses activités, notamment en France. Ces prévisions sont établies à taux de change constant et en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces paramètres. En outre, les objectifs de marge opérationnelle établis par le Groupe ne comprennent pas d'éléments découlant de l'affectation des écarts d'acquisition issus des transactions nord-américaines qu'il a réalisées au cours de l'année 2008.

Pour définir ses objectifs, la direction du Groupe s'est appuyée sur les règles comptables qu'elle a adoptées pour ses états financiers publiés, établis selon les normes IFRS.

Sur le début de l'année 2009, dans un environnement macroéconomique difficile et incertain, le Groupe observe que les ventes de médicaments demeurent soutenues dans la majeure partie des pays où il opère, notamment les États-Unis, les principaux pays d'Europe de l'Ouest et la Chine, en ligne avec ses attentes.

Toutefois, le Groupe constate des retards dans le démarrage de son chiffre d'affaires depuis le début de l'année 2009 dans certains pays d'Europe de l'Est principalement dus à la perturbation de leurs circuits de distribution du fait de la forte baisse relative de leurs monnaies face à l'euro. En outre, certains autres pays d'Europe de l'Ouest comme par exemple la Grèce et la Belgique connaissent un début d'année difficile. Ces tendances sont encore accentuées pour le Groupe par des effets techniques temporaires de déstockage provenant de certains de ses distributeurs en Chine et en Pologne.

Si le Groupe n'exclut pas que ce ralentissement puisse être transitoire sur l'exercice, le premier trimestre 2009 devrait afficher une performance significativement en deçà des attentes.

Le chiffre d'affaires du Groupe pour l'année 2009 sera ainsi affecté selon l'ampleur et la durée des difficultés rencontrées dans ces pays d'Europe de l'Est, qui ont représenté environ 10 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe et ont contribué à hauteur de 20 % à sa croissance en 2008.

Suite à ces événements, le Groupe a d'ores et déjà mis en place diverses mesures nécessaires pour favoriser la reprise dans les meilleurs délais d'un flux commercial stabilisé dans ces pays, tout en protégeant activement ses marges.

En cohérence avec sa philosophie de discipline financière, et compte tenu d'une prévision d'enregistrer environ 45 millions d'euros au titre des autres produits de son activité<sup>(1)</sup> en 2009,

le Groupe s'attachera néanmoins dans ce contexte à atteindre son objectif de marge opérationnelle ajustée d'environ 14,0 % au titre de l'exercice 2009.

Enfin, compte tenu des acquisitions que le Groupe a réalisées en Amérique du Nord, des informations disponibles et des notifications reçues à ce jour, le Groupe prévoit d'enregistrer en 2009 un taux effectif d'impôt compris entre 18,0 et 20,0 % du résultat avant impôts de ses activités poursuivies en 2009.

Les activités du Groupe dans le courant de l'exercice 2008 n'ont pas été affectées de manière significative par les conséquences de la crise économique et financière actuelle. Néanmoins, le Groupe exerce ses activités dans certaines zones géographiques où les monnaies locales ou bien les taux d'inflation pourraient être affectés par cette crise, ce qui pourrait éroder la compétitivité locale des médicaments du Groupe par rapport à des concurrents opérant dans ces monnaies, ou bien affecter négativement dans ces zones les marges du Groupe lorsqu'il facture ses médicaments dans les devises locales. En outre, dans de nombreux pays, le Groupe commercialise ses médicaments par l'intermédiaire de distributeurs ou d'agents : la solidité financière de certains de ces partenaires pourrait être affectée par cette crise, ce qui pourrait se traduire par des difficultés pour le Groupe à recouvrer dans leur totalité ses créances clients. Également, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de souscrire les montants d'assurance qui lui est nécessaire pour se protéger contre les risques d'impayés de ses clients dans ces zones géographiques. De surcroît, dans certaines zones géographiques, les patients autofinancent l'achat de leurs médicaments en l'absence de systèmes organisés de couverture sociale, et pourraient voir leurs ressources financières réduites du fait de la crise financière. Enfin, dans les pays qui assurent une couverture sociale publique ou privée des dépenses de santé, l'impact de la crise financière pourrait pousser les organismes payeurs à accroître la pression qu'ils exercent sur les prix des médicaments. L'ensemble de ces risques pourraient affecter à l'avenir la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers.

Les prévisions et objectifs résumés ci-dessus sont fondés sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Ces données, estimations et hypothèses sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, réglementaire et concurrentiel. En outre, la matérialisation de certains risques notamment décrits au chapitre 4 du présent document de référence aurait un effet négatif sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs. Par ailleurs, la réalisation des objectifs suppose le succès de la stratégie commerciale du Groupe présentée au paragraphe 6.1.1.2 du présent document de référence. La Société ne prend donc aucun engagement ni ne donne aucune garantie sur la réalisation des objectifs figurant au présent chapitre 13.

(1) Définis comme la somme des produits forfaitaires de concession de licences, les redevances reçues en provenance des tiers et des autres revenus (dont par exemple les produits de co-promotion...).

## 13.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR DES PRÉVISIONS DE RÉSULTAT

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai Georges Gorse – 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : €84 059 683

### Rapport sur des prévisions de résultat

Exercice clos le 31 décembre 2008

Monsieur le Président du conseil d'administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes et en application du règlement (CE) n° 809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les prévisions de résultat de la société Ipsen S.A. incluses au chapitre 13 de son document de référence établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Ces prévisions et les hypothèses significatives qui les sous-tendent ont été établies sous votre responsabilité, en application des dispositions du règlement (CE) n°809/2004 et des recommandations CESR relatives aux prévisions.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe I, point 13.2 du règlement (CE) n° 809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement de ces prévisions.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale de commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont comporté une évaluation des procédures mises en place par la Direction pour l'établissement des prévisions ainsi que la mise en œuvre de diligences permettant de s'assurer de la conformité des méthodes comptables utilisées avec celles suivies pour l'établissement des informations historiques de la société Ipsen S.A. Elles ont également consisté à collecter les informations et les explications que nous avons estimées nécessaires permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les prévisions sont adéquatement établies sur la base des hypothèses qui sont énoncées.

Nous rappelons que, s'agissant de prévisions présentant par nature un caractère incertain, les réalisations différeront parfois de manière significative des prévisions présentées et que nous n'exprimons aucune conclusion sur la possibilité de réalisation de ces prévisions.

A notre avis :

- les prévisions ont été adéquatement établies sur la base indiquée ;
- la base comptable utilisée aux fins de cette prévision est conforme aux méthodes comptables appliquées par la société Ipsen S.A.

Ce rapport est émis aux seules fins du dépôt du document de référence établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008 auprès de l'AMF et ne peut être utilisé dans un autre contexte.

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 20 mars 2009

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.  
Catherine Porta  
Associée

Deloitte & Associés  
  
Christophe Perrau  
Associé





# 14

## ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

14.1	MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	104
14.1.1	Composition du Conseil d'administration	104
14.1.2	Composition des comités du Conseil d'administration	109
14.1.3	Composition de la Direction générale	109
14.1.4	Composition du comité de Direction	110
14.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE	112
14.3	INTÉRÊTS DIRECTS DES DIRIGEANTS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE AU 31 DÉCEMBRE 2008	112
14.4	TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LES DIRIGEANTS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008	113

## 14.1 MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

### 14.1.1 Composition du Conseil d'administration

Les membres du Conseil d'administration de la Société sont les suivants :

Nom	Fonction	Dernier renouvellement	Échéance
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Anne Beaufour	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Henri Beaufour	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Alain Béguin	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Hervé Couffin	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Antoine Flochel	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Gérard Hauser	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Pierre Martinet	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
René Merkt	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Yves Rambaud	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	04/06/2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010

**Antoine Flochel** a été nommé Vice-Président du Conseil d'administration lors de la réunion du Conseil d'administration du 4 juin 2008 pour la durée de son mandat d'administrateur, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires appelée à statuer en 2011 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

**Anne Beaufour** et **Henri Beaufour** sont frère et sœur. Il n'existe aucun lien familial entre les autres membres du Conseil d'administration de la Société.

Le Conseil d'administration du 22 janvier 2009 a considéré, sur proposition du comité des nominations et de la gouvernance, que MM. **Pierre Martinet**, **Gérard Hauser**, **Hervé Couffin** et **Yves Rambaud** ont la qualité d'administrateur indépendant telle que définie par le règlement intérieur du Conseil d'administration de la Société décrit au paragraphe 16.1.1.6 du présent document de référence.

## ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

14

Les Sociétés hors filiales du Groupe, dans lesquelles les membres du Conseil d'administration de la Société ont exercé ou exercent des fonctions de membre d'un organe

d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années, sont les suivantes :

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
Jean-Luc Bélingard	Administrateur	Celera Corporation (États-Unis)	1993 à ce jour
	Administrateur	Lab. Corp. of America (États-Unis)	1995 à ce jour
	Administrateur	NicOx (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	Exonhit Therapeutics (France)	De 1999 à 2006
	Administrateur	bioMérieux (France)	Décembre 2006 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Depuis 2002 et jusqu'en 2005
Anne Beaufour	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	1998 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Décembre 2005 à ce jour
	Gérant	SCI du 47, Henri-Heine (France)	2000 à ce jour
	Gérant	SCI Dreux Châteaudun (France)	2000 à ce jour
	Gérant	SCI de la Fraternité (France)	2000 à ce jour
	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2001 à ce jour
	Gérant	FinHestia (Luxembourg)	2003 à ce jour
Henri Beaufour	Gérant	Camilia (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	FinHestia (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	Mars 2009 à ce jour
Alain Béguin	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Représentant permanent Beech Tree	Conseil d'administration Mayroy	Décembre 2006 à ce jour
	Gérant	SCI du 43, rue de Montmorency (France)	2002 à ce jour
	Gérant	SCI d'Andigné VIII (France)	2002 à ce jour
Hervé Couffin	Président	Callisto SAS (France)	2005 à ce jour
	Associé gérant	HC Conseil SARL (France)	2005 à ce jour
	Représentant permanent	HC Conseil (au C.A. d'Antargaz)	Janvier 2006 à ce jour
	Administrateur	Carbone Lorraine (France)	1996 à ce jour
	Administrateur	CFTP (Tunisie)	2004 à ce jour
	Censeur	Bouygues Telecom (France)	1999 à 2006
	Censeur	Neuf Cegetel (France)	2003 à 2006
	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	2002 à septembre 2005
	Administrateur	Gerflor (France)	Jusqu'en 2005
	Membre du comité exécutif	PAI Partners (France)	1998 à 2004
	Administrateur	Ceva Santé Animale (France)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Neuf Cegetel (France)	2006 à 2008
	Antoine Flochel	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)
Administrateur délégué et Président du Conseil		Mayroy (Luxembourg)	Décembre 2005 à ce jour
Gérant		Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
Gérant		VicJen Finance (France)	Juillet 2005 à ce jour
Associé		PwC Corporate Finance (France)	Juillet 1998 à juillet 2005
Membre de l'Advisory Board		Baigo Capital GmbH (Allemagne)	2007 à ce jour
Membre du comité de surveillance		New challenger SAS (France)	2007 à ce jour
Censeur		Financière Althea IV SAS (France)	2007 à ce jour
Gérant		VicJen Investissements (Belgique)	Décembre 2007 à ce jour
Gérant		SCI Financière Cled	Décembre 2008 à ce jour

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
Pierre Martinet	Président	IFIL France SAS (France)	2007 à ce jour
	Administrateur	Exor Group SA (Luxembourg)	2007 à ce jour
	Administrateur	Cushman & Wakefield (États-Unis)	2007 à ce jour
	Administrateur	Sequana Capital SA (France)	2005 à ce jour
	Administrateur	Arjo Wiggins Appleton Ltd (GB)	2005 à ce jour
	Président	Financière de Construction de Logement SAS (France)	2005 à 2007
	Administrateur	Exor Finance Ltd	2004 à 2007
	Administrateur	Adriatique B.V. (Hollande)	2002 à 2006
	Administrateur	Old Town (Luxembourg)	2000 à ce jour
	Administrateur et Vice-Président	Exor USA (États-Unis)	2000 à ce jour
	Membre du Conseil de surveillance	Cartier SA (France)	1981 à ce jour
	Membre du Conseil de surveillance	Worms & Cie (France)	Jusqu'en 2005
	Administrateur	Long Pond B.V. (Hollande)	Jusqu'en 2005
	Membre du Conseil de surveillance	Club Méditerranée (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Société Foncière Lyonnaise (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur et Directeur général	Exor SA (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Adriatique SA (France)	Jusqu'en 2003
Gérant	Château Margaux SCA (France)	Jusqu'en 2003	
Administrateur	Banijay	Depuis mai 2008	
Gérard Hauser	Président-Directeur général	Nexans (France)	Octobre 2000 à ce jour
	Administrateur	Alstom (France)	11 mars 2003 à ce jour
	Administrateur	Faurecia (France)	22 juillet 2003 à ce jour
	Administrateur	Aplix (France)	2001 à ce jour
	Administrateur	Electro Banque (France)	De 2000 jusqu'au 18 novembre 2005
	Président du Conseil de surveillance	Stromboli	Depuis avril 2008
René Merkt	Administrateur	A. Dewavrin Fils, Brig-Glls (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Assor S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2007
	Administrateur	Asunpar S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Bruxinter S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Canon S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	COGES Corratierie Gestion SA, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	De Wey & Cie S.A., Fribourg (Allemagne)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Eden Holding S.A., Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Etrema S.A., Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Exbasa S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Fimaser Invest S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Fitral S.A., Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	GIV Gesellschaft für Industrie, Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	Galderma Pharma S.A., Lausanne (Suisse)	Jusqu'au 27/08/2007
	Administrateur	Gerber & Goldschmidt A.G., Zoug (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Homic S.A., Genève (Suisse)	2000 à ce jour
	Administrateur	Holcos S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Hôtels Intercontinental, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
Administrateur	Inyourmind Music S.A., Fribourg (Suisse)	2001 à ce jour	

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
	Administrateur	L'Oréal Suisse S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	L'Oréal Produits de luxe Suisse S.A., Renens (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Laboratoires de spécialités scientifiques sérums et vaccins, S.A., Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Matt Fashion S.A., Genève (Suisse)	2000 à ce jour
	Administrateur	Mafsa S.A., Villars s/ Ollon (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Mining & Chemical Products S.A., Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	Novagraaf Intern. S.A., Vernier, Genève (Suisse)	2002 au 10/10/2007
	Administrateur	OM Pharma, Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Park Plaza Hôtel A.G., Zurich (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Participante S.A., Fribourg (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Renalco S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	S.I. Grands Espaces, Crans (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Sisley S.A., Bachenbülach (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	S.A. Hôtelière Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Société de Gestion Fiduciaire S.A, Genève (Suisse)	2002 à ce jour
	Administrateur	Villa Toscane Holding S.A., Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Welding Engineers Ltd, Genève (Suisse)	Jusqu'en 2006
	Administrateur	Italfarmaco S.A., Fribourg (Suisse)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Cie Aramayo S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Beckman Coulter Int. S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Beckman Coulter Eurocenter S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Novafin Financière S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Synchem S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
Yves Rambaud	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	2003 à août 2005
	Administrateur	Géodis (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	Société Métallurgique Le Nickel SLN (France)	1985 à 2006
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	1998 à ce jour
	Gérant	Extracta Beteiligungs GmbH (Allemagne)	1980 à ce jour
	Gérant	Irexan Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1986 à ce jour
	Gérant	Dr W. Schwabe Familienstiftung Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1993 à ce jour
	Gérant	Dr Schwabe Pharma Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1994 à ce jour
	Gérant	A. Marggraf Arzneimittel GmbH (Allemagne)	2006 à ce jour
	Gérant	Wallingstown Company Ltd (Irlande)	1980 à ce jour
	Gérant	FinHestia SARL (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	Finvestan SARL (Luxembourg)	2005 à ce jour
	Gérant	Luisenhof GmbH (Allemagne)	2006 à ce jour
	Gérant	Carolabad Immobiliengesellschaft (Allemagne)	1995 à ce jour

Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les administrateurs sont domiciliés au siège social de la Société.

Au cours des cinq dernières années, à la connaissance de la Société, aucun des membres du Conseil d'administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur.

Les biographies des membres du Conseil d'administration figurent ci-dessous :

#### Jean-Luc Bélingard

Jean-Luc Bélingard, âgé de 60 ans, est le Président-Directeur général de la Société. Avant d'assurer ces fonctions, Jean-Luc Bélingard a été, entre 1999 et 2001, membre du Directoire et Directeur général de BioMérieux-Pierre Fabre, un holding français diversifié, spécialisé dans le métier de la santé où il était responsable de la gestion des activités pharmaceutiques diagnostiques et cosmétiques de la Société au niveau mondial. Avant BioMérieux-Pierre Fabre, Jean-Luc Bélingard avait rejoint en 1982 le groupe Roche où il a exercé plusieurs fonctions y compris celle de Directeur général de la division diagnostics et où il était également membre du comité de Direction du groupe en Suisse. Jean-Luc Bélingard est en outre administrateur et Président du comité des rémunérations de Laboratory Corporation of America, NC (États-Unis), administrateur de Celera Corporation, CT (États-Unis), administrateur et membre du comité de rémunération de NicOx (France) et conseiller en matière de commerce extérieur du gouvernement français. Jean-Luc Bélingard est délégué général et porte-parole du G5, association regroupant les principales entreprises pharmaceutiques françaises, Sanofi-Aventis, Servier, Pierre Fabre et Ipsen. Il est diplômé d'HEC (promotion 1971) et titulaire d'un MBA de Cornell University (États-Unis) obtenu en 1974. Jean-Luc Bélingard a été nommé au Conseil d'administration de l'Inserm (France) début 2006 et à celui de BioMérieux (France) en décembre 2006.

#### Anne Beaufour

Anne Beaufour, âgée de 45 ans, est titulaire d'une licence de géologie (université de Paris-Orsay). Elle est administrateur de la société Mayroy (Luxembourg) depuis 1998, gérante de la société Beech Tree SARL (Luxembourg) depuis 2001 et gérante de la société FinHestia Sarl (Luxembourg) depuis 2003. Anne Beaufour occupe un poste d'administrateur au sein de la Société depuis 1998.

#### Henri Beaufour

Henri Beaufour, âgé de 44 ans, est titulaire d'un *bachelor of arts* (Georgetown University, Washington DC, États-Unis). Il est depuis 2003 gérant des sociétés Camilia Holding (Luxembourg), Beech Tree SARL (Luxembourg) et FinHestia SARL (Luxembourg) et depuis mars 2009 administrateur de Mayroy (Luxembourg).

#### Alain Béguin

Alain Béguin, âgé de 61 ans, a rejoint le Groupe en 1975 comme Directeur Exportation des Laboratoires Beaufour.

Il y a par la suite occupé les postes de Secrétaire général des Laboratoires Beaufour, Directeur général adjoint de SCRAS et Secrétaire général du Groupe jusqu'en 1999. Il avait précédemment travaillé à la *Bank of America*. Aujourd'hui, Alain Béguin est secrétaire du Conseil d'administration de Mayroy, co-gérant de Beech Tree SARL et exerce une activité de conseil en organisation patrimoniale.

#### Hervé Couffin

Hervé Couffin, âgé de 57 ans, est Président-Directeur général de Callisto, société de conseil aux équipes de management dans les opérations de LBO, et siège au Conseil d'administration de plusieurs autres sociétés (Carbone Lorraine, Antargaz). De 1998 à 2004, il a occupé des fonctions de membre du comité exécutif et de « *senior partner* » au sein de PAI Partners. Il avait précédemment travaillé pendant 15 ans au sein de Paribas. Hervé Couffin est diplômé de l'École polytechnique et est ingénieur au corps des Mines.

#### Antoine Flochel

Antoine Flochel, âgé de 44 ans, est aujourd'hui gérant de VicJen Finance et de VicJen Investissements et Vice-Président du Conseil d'administration de la Société. Il est notamment administrateur délégué et Président du Conseil de Mayroy, gérant de Beech Tree SARL. Il a travaillé chez Coopers & Lybrand Corporate Finance (devenu PricewaterhouseCoopers Corporate Finance) de 1995 à 2005 et en est devenu associé en 1998. Antoine Flochel est diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris, licencié en droit et titulaire d'un DEA d'économie de l'université de Paris-Dauphine et d'un *Master of Science in Finance* de la London School of Economics.

#### Gérard Hauser

Gérard Hauser, âgé de 67 ans, est Président-Directeur général de la société Nexans depuis juin 2001. Avant de devenir membre du comité exécutif d'Alcatel et de prendre la responsabilité de son secteur Câbles et Composants en 1996, il a occupé différentes fonctions au sein du groupe Pechiney. De 1975 à 1996, il a successivement été Directeur des ventes métal primaire, Président-Directeur général de Pechiney World Trade puis de Pechiney Rhénalu et enfin *Senior Executive Vice-President* d'American National Can et membre du comité exécutif du Groupe. Gérard Hauser est diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris et de la faculté de droit de Paris. Il a, en outre, été maître de conférences à l'Institut d'études politiques de Paris. Gérard Hauser est également administrateur des sociétés Alstom, Faurecia et Aplix.

#### Pierre Martinet

Pierre Martinet, âgé de 59 ans, a rejoint le Conseil d'administration de la Société en septembre 2005. Il est par ailleurs Président d'IFIL France, administrateur de Sequana Capital (anciennement Worms & Cie), où il a exercé la fonction de Directeur général délégué jusqu'en 2007, et administrateur délégué d'Exor Group. De 1990 à 1992, il a été Directeur à la Présidence de Perrier, où il a notamment piloté le désengagement du Groupe de ses activités périphériques et le montage d'opérations de croissance. De 1986 à 1990, il était associé-gérant des fonds d'investissement de Paribas Technology, puis de Pallas Venture, qu'il a co-fondé. Il avait précédemment occupé chez Cartier la fonction de Secrétaire général du Groupe entre 1977 et 1985. Pierre Martinet est diplômé de l'École supérieure de commerce de Paris et de la Columbia Graduate School of Business.



### René Merkt

René Merkt, âgé de 75 ans, est avocat au Barreau de Genève depuis 1955. Il est spécialisé dans le domaine du droit des affaires et les problématiques financières. René Merkt est aujourd'hui administrateur de plusieurs sociétés parmi lesquelles OM Pharma SA et L'Oréal (Suisse) SA. René Merkt est diplômé de l'université de Genève et titulaire de la médaille Bellot, octroyée après 50 ans d'activité professionnelle en qualité d'avocat.

### Yves Rambaud

Yves Rambaud, âgé de 74 ans, a été Président-Directeur général de la société Eramet de 1991 à 2002. Il a également participé à la Direction de la société Le Nickel de 1971 à 1991.

Yves Rambaud est diplômé de l'École polytechnique et de l'École des mines de Paris.

### Klaus Peter Schwabe

Le Docteur Klaus Peter Schwabe, âgé de 67 ans, est le Président de Dr Willmar Schwabe Familienstiftung, holding de Dr Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, depuis 1993. De 1976 à 1993, il a été Directeur opérationnel de Dr Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, où il a commencé sa carrière en qualité de responsable de la Recherche et du Développement. Le Docteur Klaus Peter Schwabe a étudié la pharmacie et la biochimie et est titulaire d'un doctorat en biochimie. Il a également suivi une formation en *management*.

## 14.1.2 Composition des comités du Conseil d'administration

Le comité stratégique	
Président	M. Jean-Luc Bélingard
Membres	Mme Anne Beaufour M. Henri Beaufour M. Antoine Flochel M. Hervé Couffin
Le comité d'audit	
Président	M. Yves Rambaud
Membres	M. Alain Béguin M. Pierre Martinet
Le comité des nominations et de la gouvernance	
Président	Mme Anne Beaufour
Membres	M. Alain Béguin M. Hervé Couffin
Le comité des rémunérations	
Président	M. Antoine Flochel
Membres	M. Yves Rambaud M. Gérard Hauser

## 14.1.3 Composition de la Direction générale

La Direction générale de la Société est assumée par Jean-Luc Bélingard qui est, par ailleurs, Président du Conseil

d'administration. Sa nomination est intervenue lors de la réunion du Conseil d'administration de la Société du 4 juin 2008.

### 14.1.4 Composition du comité de Direction

Nom	Fonction	Localisation	Entrée dans le Groupe
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	Siège social	2001
Eric Drapé	Directeur de la production et de l'approvisionnement	Siège Social	2007
Claire Giraut	Directeur administratif et financier	Siège social	2003
Frédéric Babin	Directeur des ressources humaines	Siège social	2008
Christophe Jean	Directeur des opérations	Siège social	2002
Jacques-Pierre Moreau	Directeur Découverte et Innovation	États-Unis	1976
Stéphane Thiroloix	Directeur du Corporate Development	Siège social	2007

Les sociétés hors filiales du Groupe, dans lesquelles les membres du comité de Direction de la Société ont exercé ou exercent des fonctions de membre d'un organe

d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Membre du comité	Fonction	Société	Dates
Jean-Luc Bélingard	Administrateur	Celera Corporation (États-Unis)	1993 à ce jour
	Administrateur	Lab. Corp. of America (États-Unis)	1995 à ce jour
	Administrateur	Exonhit Therapeutics (France)	1999 à 2006
	Administrateur	Nicox (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	bioMérieux (France)	Décembre 2006 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Depuis 2002 et jusqu'en décembre 2005
Frédéric Babin	–	–	–
Eric Drapé	Administrateur	Novo Nordisk Engineering SA (France)	Depuis 2004
	Director	Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc. (États-Unis)	2004 à 2007
	Director	Novo Nordisk Delivery technology Inc. (États-Unis)	2005 à 2007
Claire Giraut	–	–	–
Christophe Jean	Membre du Conseil de surveillance	Exonhit Therapeutics (France)	Depuis octobre 2006
Jacques-Pierre Moreau	Administrateur	Dr Reddy's Laboratories (Inde)	2007 à ce jour
Stéphane Thiroloix	Administrateur	DBV Technologies (France)	Depuis septembre 2007

Au cours des cinq dernières années, à la connaissance de la Société, aucun des membres du comité de Direction de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur.

Les biographies des membres du comité de Direction figurent ci-dessous :

#### Jean-Luc Bélingard

Voir le paragraphe 14.1.1 du présent document de référence.

#### Frédéric Babin

Frédéric Babin a rejoint le Groupe le 17 mars 2008 en qualité de Directeur des ressources humaines en remplacement de M. Alain Haut. Titulaire d'une maîtrise de droit des affaires (Paris II-Assas) et d'un DEA droit du travail, F. Babin a débuté sa carrière chez Pasteur Vaccins. Il a notamment participé au rapprochement de cette société avec l'institut Mérieux pour donner naissance à la société Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins. Frédéric Babin a également été le Directeur des Ressources Humaines pour l'Europe du Groupe américain Hill-Rom, spécialiste des lits en milieu hospitalier et Directeur des Ressources Humaines pour l'activité santé pour le Groupe Air Liquide. Il a par ailleurs exercé des responsabilités en tant que DRH Groupe dans d'autres secteurs d'activité et notamment dans l'automobile, chez l'équipementier anglais Wagon.

### Eric Drapé

Eric Drapé a rejoint la Société en mai 2007 en qualité de Directeur de la production et de l'approvisionnement du Groupe. Entré chez Novo Nordisk en 1990, il a occupé les fonctions de Vice-Président des opérations internationales de qualité et du support qualité et de Vice-président de l'approvisionnement à Chartres. Depuis 2004, Eric Drapé était Vice-Président Senior en charge de la division des produits finis pour le diabète. Eric Drapé est Docteur en Pharmacie, diplômé de l'université Paris XI depuis 1986. Il y a également obtenu un DESS de contrôle analytique des médicaments en 1987. Il dispose par ailleurs d'un MBA obtenu en 1999 à l'institut scandinave du management international (Scandinavian International Management Institute) de Copenhague. Depuis 2007, Eric Drapé est membre de l'European Advisory Board de FM Global.

### Claire Giraut

Claire Giraut a rejoint la Société au début de l'année 2003 en qualité de Directeur administratif et financier du Groupe. Elle a fait partie, en 2002, du Directoire du groupe Technip, spécialiste de l'ingénierie, où elle était Directeur financier de la branche *offshore*, après le rachat par Technip de Coflexip Stena Offshore, société de services parapétroliers cotée au Nasdaq et au Premier marché à Paris, où elle a exercé de 1997 à 2001 les fonctions de Directeur financier et de la communication du Groupe, et membre du comité exécutif. Elle a auparavant été Directeur financier du groupe Serete, spécialiste de l'ingénierie, qu'elle avait rejoint en 1986 et où elle a occupé successivement divers postes dans le domaine financier, après avoir débuté sa carrière au sein du groupe agroalimentaire Sanders en 1978. Claire Giraut a obtenu en 1978 le diplôme de l'Institut national agronomique de Paris.

### Christophe Jean

Christophe Jean a été nommé Directeur des opérations du Groupe en mai 2003. Diplômé de Harvard, il a rejoint l'industrie pharmaceutique chez Ciba-Geigy, où il a occupé des postes en marketing et ventes (Brésil et Suède) et de Direction générale. Il a été nommé Directeur mondial du contrôle de gestion et de la technologie de l'information au siège où il était membre du comité de Direction de la division pharmaceutique. Il a exercé ces fonctions jusqu'à la fusion de Ciba-Geigy et Sandoz qui a donné naissance à Novartis. Il a alors été nommé Directeur pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. En 2000, il est devenu Président-Directeur général de Pierre Fabre Médicaments. En septembre 2002, il a rejoint le Groupe où il a été initialement chargé de la création des départements de planification stratégique et de marketing stratégique.

### Jacques-Pierre Moreau

Jacques-Pierre Moreau, Directeur Découverte et Innovation de la Société depuis juin 1997, est chargé des programmes Recherche et Développement sur quatre sites (Paris, Londres, Barcelone et Boston). Avant cette nomination, Jacques-Pierre Moreau exerçait les fonctions de Vice-Président pour la recherche depuis avril 1994. Il est membre du comité de Direction de la Société depuis cette date. En octobre 1976, Jacques-Pierre Moreau a fondé Biomeasure Incorporated près de Boston et, depuis lors, a exercé les fonctions de Président-Directeur général et membre du Conseil d'administration de cette société. Jacques-Pierre Moreau a aussi été chargé de créer la société Ipsen Manufacturing Ireland Ltd. (anciennement Kinerton Ltd.) en Irlande en mars 1989, une unité de fabrication de substances actives en gros où il exerce les fonctions de membre du Conseil. Jacques-Pierre Moreau est titulaire d'une maîtrise ès sciences biologiques de l'université d'Orléans, d'un doctorat ès sciences avec une mention en biochimie et a mené des recherches postdoctorales à l'École polytechnique. Il a publié plus de 50 articles scientifiques dans des journaux à comité de lecture. Il est aussi inventeur et co-inventeur de 30 brevets et intervient régulièrement dans des colloques scientifiques. Jacques-Pierre Moreau est, depuis 2007, administrateur et membre du comité des rémunérations de Dr Reddy's Laboratories, société basée en Inde et cotée au New York Stock Exchange.

### Stéphane Thiroloix

Stéphane Thiroloix a rejoint la Société en avril 2007 au poste nouvellement structuré d'« *Executive Vice-President Corporate Development* ». Stéphane Thiroloix est diplômé de l'École des Hautes Études Commerciales (HEC). Entré chez Roussel-Uclaf (devenu Hoechst Marion Roussel, actuel groupe Sanofi-Aventis) en 1987, il y a occupé plusieurs postes de responsabilités incluant des missions au siège, en France, en Afrique du Sud, au Mexique et en Australie, où il était Directeur général. Il a, par la suite, occupé le poste de Vice-Président et Directeur des Ventes au sein de SmithKline Beecham (devenu GlaxoSmithKline), puis de Vice-Président et Directeur des Opérations France et enfin de *Vice-President and Director, European Business Development and Marketing Alliances*. Il a rejoint Bristol-Myers Squibb en septembre 2002 en tant que Vice-Président des Opérations France, et a été promu Vice-Président Europe et Directeur général France en janvier 2004.

## 14.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

Le Docteur Klaus Peter Schwabe, administrateur de la Société, est également Président de la société Dr Willmar Schwabe Familienstiftung, holding du groupe Schwabe. Le Groupe a conclu divers accords et dispose de participations dans des sociétés communes avec le groupe Schwabe. Ces accords et participations sont décrits aux paragraphes 18.3.1 et 22.2.1 du présent document de référence. Ces liens ont été noués dans le respect des dispositions légales applicables et, à la connaissance de la Société, le Docteur Klaus Peter Schwabe n'est pas en situation de conflit d'intérêts relativement à l'existence de ces opérations.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre élément susceptible de générer des conflits d'intérêts entre

les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et d'autres devoirs.

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres du Conseil d'administration de la Société a été nommé en cette qualité.

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

## 14.3 INTÉRÊTS DIRECTS DES DIRIGEANTS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE AU 31 DÉCEMBRE 2008

Conformément à l'article 13 des statuts de la Société, chaque administrateur doit détenir au moins une action de la Société.

Nom	Fonction	Nombre d'actions <sup>(1)</sup>	% du capital	Nombre de droits de vote	% des droits de vote
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	22 001	NS	22 002	NS
Anne Beaufour	Administrateur	1	NS	2	NS
Henri Beaufour	Administrateur	1	NS	2	NS
Alain Béguin	Administrateur	2 194	NS	4 388	NS
Hervé Couffin	Administrateur	1 201	NS	2 402	NS
Antoine Flochel	Administrateur	3 000	NS	6 000	NS
Gérard Hauser	Administrateur	1 347	NS	2 694	NS
Pierre Martinet	Administrateur	2 132	NS	4 264	NS
René Merkt	Administrateur	2 666	NS	5 332	NS
Yves Rambaud	Administrateur	1 401	NS	1 402	NS
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	1	NS	2	NS
<b>Total</b>		<b>35 945</b>	<b>0,04 %</b>	<b>48 490</b>	<b>0,03 %</b>

(1) Source : comptes individuels nominatifs d'actionnaires de la Société.

Certains administrateurs ont une participation indirecte dans la Société ou disposent du pouvoir d'influencer les décisions

qui y sont prises comme cela est notamment indiqué au paragraphe 18.3 du présent document de référence.

## 14.4 TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LES DIRIGEANTS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008

Le tableau ci-dessous récapitule, sur la base des informations connues de la Société, les opérations sur titres réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 par les mandataires sociaux et dirigeants de la Société ainsi que par toute personne liée aux mandataires et dirigeants.

Prénom et nom	Jacques-Pierre MOREAU
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	32 670
Prix moyen pondéré	40 €
Montant total des cessions	1 306 800 €
Nombre total d'instruments financiers acquis <sup>(1)</sup>	32 670
Prix moyen pondéré	38,26 €
Montant total des acquisitions <sup>(1)</sup>	1 249 954,20 €

(1) Acquisition dans le cadre d'un échange d'options.

Prénom et nom	René MERKT
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	7 500
Prix moyen pondéré	32,09 €
Montant total des acquisitions	240 663,80 €

Prénom et nom	Gérard HAUSER
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	234
Prix moyen pondéré	31,76 €
Montant total des acquisitions	7 433 €

Prénom et nom	Yves RAMBAUD
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	1 007
Prix moyen pondéré	26,30 €
Montant total des acquisitions	26 492,10 €

Prénom et nom	Christophe JEAN
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	427
Prix moyen pondéré	34,36 €
Montant total des acquisitions	14 774,20 €





# 15

## RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

15.1	MONTANT GLOBAL DES RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX	116
15.1.1	Rémunération du Président-Directeur général	116
15.1.2	Rémunération des autres mandataires sociaux non dirigeants	117
15.2	ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ ATTRIBUÉES GRATUITEMENT AUX MANDATAIRES SOCIAUX	118
15.3	OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACQUISITION D'ACTIONS OCTROYÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	118
15.3.1	Options Mayroy	118
15.3.2	Options Ipsen	119
15.4	CONVENTIONS CONCLUES PAR LE GROUPE AVEC SES DIRIGEANTS OU SES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	119
15.5	PRÊTS ET GARANTIES ACCORDÉS AUX DIRIGEANTS	120

## 15.1 MONTANT GLOBAL DES RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX

### 15.1.1 Rémunération du Président-Directeur général

Les bases de la rémunération de Jean-Luc Bélingard en qualité de dirigeant mandataire social de la Société ont été déterminées par le Conseil d'administration lors des réunions du 15 septembre 2005, du 16 mars 2006, du 21 juin 2006, du

16 mars 2007, 26 février 2008 et 27 février 2009. Le tableau ci-dessous synthétise l'ensemble des rémunérations, options et actions gratuites attribuées au Président directeur Général :

#### Synthèse des rémunérations, options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social

(en euros)	Exercice clos le 31 décembre 2007	Exercice clos le 31 décembre 2008
<b>Jean-Luc Bélingard</b>		
Rémunérations dues au titre l'exercice <sup>(1)</sup>	1 310 340	1 357 625
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	–	–
Valorisation des actions attribuées au cours de l'exercice	433 290	–
<b>Total</b>	<b>1 743 360</b>	<b>1 357 625</b>

(1) Hors prime d'expatriation.

Le tableau ci-dessous récapitule la rémunération du Président Directeur Général en distinguant les différentes composantes :

(en euros)	Exercice clos le 31 décembre 2007		Exercice clos le 31 décembre 2008	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
<b>Jean-Luc Bélingard</b>				
Rémunération fixe <sup>(1)</sup>	630 006	731 485	630 006	740 340
Rémunération variable <sup>(2)</sup>	443 000	370 000	495 000	443 000
Rémunération exceptionnelle	–	–	–	–
Jetons de présence	70 000	70 000	70 000	70 000
Avantages en nature <sup>(3)</sup>	167 334	167 334	162 619	162 619
<b>Total</b>	<b>1 310 340</b>	<b>1 338 819</b>	<b>1 357 625</b>	<b>1 415 959</b>

(1) Les montants dus s'entendent hors prime d'expatriation. Les montants versés comprennent :

- pour l'exercice 2007, une rémunération fixe de 630 006 euros et une prime d'expatriation de 101 479 € ;
- pour l'exercice 2008, une rémunération fixe de 630 006 euros et une prime d'expatriation de 110 334 € ;

(2) Le conseil d'administration a fixé le bonus cible :

- pour 2007 lors de sa réunion du 16 mars 2007 à 375 000 euros dans une fourchette de 0 à 563 000 euros et arrêté le bonus 2006 à 370 000 euros au titre de son mandat social 2006. Le paiement du bonus 2006 a été effectué en 2007.
- pour 2008 lors de sa réunion du 26 février 2008 à 450 000 euros dans une fourchette de 0 à 675 000 euros et a arrêté le bonus 2007 à 443 000 euros au titre de son mandat social 2007. Le paiement du bonus 2007 a été effectué en 2008.
- pour 2009 lors de sa réunion du 27 février 2009 à 450 000 euros dans une fourchette de 0 à 675 000 euros et a arrêté le bonus 2008 à 495 000 euros au titre de son mandat social 2008.

(3) Les avantages en nature sont constitués par un logement de fonction et une voiture.

Le versement du bonus cible est attribué sur la base de critères de performance qualitatifs et quantitatifs déterminés annuellement par le Conseil d'administration. Le conseil d'administration, lors de sa réunion du 27 février 2009, a fixé les critères de performance suivants pour le bonus au titre de son mandat social pour l'exercice 2009 : deux tiers de ce bonus sont assis sur l'atteinte de niveaux de chiffre

d'affaires, de résultat opérationnel, de flux de trésorerie généré par l'activité et de résultat dilué par action. Le solde du bonus est assis sur des critères qualitatifs, en matière de gouvernement d'entreprise, poursuite de l'implantation aux Etats-Unis, mobilisation des actifs de Recherche et Développement, gestion opérationnelle dans le contexte de la crise économique.

Le tableau ci-dessous détaille les principales modalités des indemnités, régime de retraite applicables au président directeur général :

	Contrat de travail <sup>(1)</sup>		Régime de retraite supplémentaire <sup>(2)</sup>		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions <sup>(3)</sup>		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
M. Jean Luc Bélingard Président Directeur Général Date de renouvellement de mandat : AG & CA 4 juin 2008 Date de fin de mandat : AGO 2011	X		X		X			X

(1) Le conseil d'administration, lors de sa réunion du 27 février 2009, a décidé du maintien du cumul contrat de travail / mandat social jusqu'au renouvellement du mandat de M. Jean-Luc Bélingard en 2011.

(2) Jean-Luc Bélingard bénéficie enfin de l'engagement de retraite supplémentaire en vigueur au sein de la Société qui consiste à attribuer, lors du départ en retraite, une rente calculée par référence à l'ancienneté figurant au contrat de travail, soit le 1<sup>er</sup> janvier 1995, au taux de 0,6 % par année, sur la partie de la rémunération inférieure à 8 PASS « Plafond Annuel de la Sécurité Sociale » (le PASS au titre de l'année 2008 s'élevant à 33 276 euros) et au taux de 1 % sur la partie de la rémunération brute totale (y compris bonus) supérieure à 8 PASS, appliquée à la rémunération des douze derniers mois d'activité. Le Conseil d'administration, lors de la séance du 27 février 2009, a modifié le calcul de la rente au taux de 1 %. Ce taux est désormais appliqué à la rémunération des 36 derniers mois d'activité.

(3) M. Jean-Luc Bélingard bénéficie également d'une clause d'indemnité de départ, sous certaines conditions (voir le paragraphe 15.4 du présent document de référence). Le conseil d'administration, lors de sa réunion du 27 février 2009, a, conformément aux recommandations AFEP/MEDEF, modifié les clauses d'indemnité de départ de la manière suivante :

- l'indemnité de départ sera uniquement due en cas de départ contraint et lié à un changement de contrôle ou de stratégie ;
- le montant de l'indemnité de départ est ramené à l'équivalent de vingt-quatre mois de rémunération au titre de son contrat de travail et de son mandat social contre trente mois précédemment ;
- la condition de performance applicable au versement de l'indemnité est désormais l'atteinte d'un taux de marge opérationnelle de 12,5 % sur les trois dernières années précédant le départ.

Par ailleurs, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement des actions à Jean-Luc Bélingard (voir les paragraphes 15.2 et 21.1.4.2 du présent document de référence) ainsi que des options de souscription et d'achat d'actions (voir les paragraphes 15.3.2 et 15.3.3 du présent document de référence).

Conformément à la loi du 30 décembre 2006, le Conseil d'administration, lors des réunions du 12 décembre 2007, 22 janvier 2009 et 27 février 2009, a fixé à M. Jean-Luc Bélingard un nombre d'actions à conserver correspondant à 20 % de la plus-value nette d'acquisition qui serait dégagée lors des cessions des actions gratuites attribuées le 12 décembre 2007, le 22 janvier 2009 et le 27 février 2009.

## 15.1.2 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants

Le montant des jetons de présence attribué aux membres du Conseil d'administration de la Société est décrit dans le tableau suivant :

Administrateurs	Jetons de présence versés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Jetons de présence versés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008
Anne Beaufour	85 000 euros	85 000 euros
Henri Beaufour	50 000 euros	50 000 euros
Alain Béguin	65 000 euros	65 000 euros
Hervé Couffin	65 000 euros	65 000 euros
Antoine Flochel	150 000 euros	150 000 euros
Gérard Hauser	50 000 euros	50 000 euros
Pierre Martinet	50 000 euros	50 000 euros
René Merkt	35 000 euros	35 000 euros
Yves Rambaud	100 000 euros	100 000 euros
Klaus-Peter Schwabe	50 000 euros	50 000 euros
<b>Total</b>	<b>700 000 euros</b>	<b>700 000 euros</b>

Les jetons de présence sont versés pour la première moitié en 2008 et au 1<sup>er</sup> trimestre 2009 pour la seconde moitié.

La société Mayroy (voir paragraphe 18.1 du présent document de référence) a versé, au titre de l'exercice 2007, des jetons de présence d'un montant de 25 000 euros à Klaus-Peter Schwabe et d'un montant de 50 000 euros chacun à

Anne Beaufour et Antoine Flochel au titre de leur mandat d'administrateur de Mayroy. Le paiement des jetons de présence est intervenu en 2008.

À l'exception des jetons de présence précités, les autres mandataires sociaux ne perçoivent pas de rémunération, ni d'avantage en nature.

## 15.2 ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ ATTRIBUÉES GRATUITEMENT AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'Actions Gratuites Ipsen (décrites au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence). Aucune action n'a été attribuée gratuitement aux mandataires sociaux de la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Le tableau ci-dessous décrit, au 27 février 2009, l'ensemble des Actions Gratuites Ipsen octroyées aux mandataires sociaux de la Société :

	Date d'attribution des droits aux actions	Date d'attribution définitive des actions	Nombre d'actions à conserver <sup>(2)</sup>	Nombre d'actions octroyées
Jean-Luc Bélingard	06/12/2005	06/12/2007 <sup>(1)</sup>	NA	11 000
	12/12/2006	12/12/2008 <sup>(1)</sup>	NA	11 000
	12/12/2007	12/12/2009	Équivalent à 20 % de la plus-value nette d'acquisition dégagée lors de la cession	11 000
	22/01/2009	22/01/2011	Équivalent à 20 % de la plus-value nette d'acquisition dégagée lors de la cession	30
	27/02/2009	27/02/2011	Équivalent à 20 % de la plus-value nette d'acquisition dégagée lors de la cession	11 000
<b>Total</b>				<b>44 030</b>

(1) Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 et du 12 décembre 2008 ont constaté la réalisation des conditions suspensives conditionnant l'attribution définitive des actions gratuites.

(2) Conformément aux dispositions législatives et aux décisions du Conseil d'administration du 12 décembre 2007, 22 janvier 2009 et 27 février 2009.

Le tableau ci-dessous décrit l'ensemble des Actions Gratuites acquises au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 :

	Date du plan	Nombres d'actions acquises	Conditions d'acquisition
Jean-Luc Bélingard	12/12/2006	11 000 <sup>(1)</sup>	Réalisation des objectifs de chiffre d'affaires et de résultat opérationnel

(1) Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 12 décembre 2008, a constaté la réalisation des conditions suspensives conditionnant l'attribution définitive des actions gratuites.

## 15.3 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACQUISITION D'ACTIONS OCTROYÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

### 15.3.1 Options Mayroy

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'options de souscription d'actions de la société Mayroy (les « Options Mayroy »),

société mère de la Société. Le tableau ci-dessous décrit, au 31 décembre 2008, l'ensemble des Options Mayroy octroyées aux membres du Conseil d'administration de la Société :

	Prix d'exercice <sup>(1)</sup>	Périodes d'exercice <sup>(2)</sup>	Actions Mayroy auxquelles donnent droit les Options Mayroy	Nombre d'Options Mayroy exercées
Jean-Luc Bélingard	24,44 €	du 05/12/2006 au 25/03/2014	496 800	0
<b>Total</b>			<b>496 800</b>	<b>0</b>

(1) Prix moyen d'exercice par action, en euros.

(2) Les Options Mayroy ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.

Dans l'hypothèse où les Options Mayroy deviendraient exerçables, le mécanisme de liquidité offert aux titulaires de ces Options Mayroy par le Protocole Mayroy et décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, permettrait aux mandataires sociaux de la Société titulaires

d'Options Mayroy de se voir attribuer, par la société Mayroy, en échange de leurs actions Mayroy souscrites sur exercice desdites options, un nombre maximum de 600 392 actions existantes de la Société actuellement détenues par la société Mayroy.

### 15.3.2 Options Ipsen

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société (les « Options Ipsen »).

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été attribuée aux mandataires sociaux de la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Aucune option de souscription ou d'achat d'action n'a été exercée par un mandataire social de la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Le tableau ci-dessous décrit, au 31 décembre 2008, l'ensemble des Options Ipsen octroyées aux mandataires sociaux de la Société :

	Nature des options	Prix d'exercice <sup>(1)</sup>	Périodes d'exercice	Actions Ipsen auxquelles donnent droit les Options	Nombre d'Options Ipsen exercées
Jean-Luc Bélingard	Options de souscription	33,21 €	Du 12 décembre 2010 au 12 décembre 2018	133 333	0
	Options d'achat	35,86 €	Du 12 décembre 2011 au 12 décembre 2018	133 333	0
	Options d'achat	38,73 €	Du 12 décembre 2012 au 12 décembre 2018	133 334	0
<b>Total</b>				<b>400 000</b>	<b>0</b>

(1) Prix moyen d'exercice par action, en euros.

## 15.4 CONVENTIONS CONCLUES PAR LE GROUPE AVEC SES DIRIGEANTS OU SES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Dans le cadre du mécanisme de liquidité des Options Mayroy décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, la Société a conclu une convention avec Société Générale Bank & Trust (SGBT) et Mayroy dont l'objet est de confier à SGBT la gestion du mécanisme de liquidité des Options Mayroy. Cette convention a été approuvée par le Conseil d'administration de la Société le 26 septembre 2005.

Dans le cadre de cette convention, la Société s'est notamment engagée, d'une part, à fournir à Mayroy et à SGBT toutes les informations en sa possession nécessaires à la mise en œuvre de ce mécanisme de liquidité et, d'autre part, à assurer auprès des salariés du Groupe titulaires d'Options Mayroy le bon déroulement du mécanisme de liquidité.

Dans le cadre de cette convention, la Société s'est également engagée, d'une part, à prendre en charge les frais et honoraires de SGBT et, d'autre part, à indemniser Mayroy de tout dommage de quelque nature que ce soit que Mayroy supporterait en cas de transmission par la Société à SGBT d'informations erronées en exécution de ses obligations.

Cette convention se poursuit en 2008.

Préalablement à l'introduction en Bourse, le Conseil d'administration, lors de la séance du 15 septembre 2005, a approuvé le bénéfice de l'engagement du complément de retraite en vigueur dans la Société et l'indemnité de départ

allouée au Président-Directeur général. Cette indemnité est équivalente à 30 mois de rémunération au titre du mandat social ainsi que du salaire. Cette convention a été ratifiée par l'Assemblée générale des actionnaires le 2 juin 2006.

Conformément à la loi du 30 décembre 2006, le conseil du 12 décembre 2007 a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ de M. Jean-Luc Bélingard la condition de performance suivante :

- maintien à 10 % minimum du taux de marge opérationnelle récurrente groupe sur les trois dernières années précédant le départ.

Cette convention a été approuvée par l'Assemblée générale des actionnaires le 4 juin 2008.

Le conseil d'Administration, lors de sa réunion du 27 février 2009, a, conformément aux recommandations AFEF/MEDEF, modifié la clause d'indemnité de départ de la manière suivante :

- l'indemnité de départ sera uniquement due en cas de départ contraint et lié à un changement de contrôle ou de stratégie ;
- le montant de l'indemnité de départ est ramené à l'équivalent de vingt-quatre mois de rémunération au titre de son contrat de travail et de son mandat social, en sus de l'indemnité prévue par la convention collective de l'entreprise.

Conformément à la loi du 30 décembre 2006, le Conseil, lors de réunion du 27 février 2009, a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ de M. Jean-Luc Bélingard la condition de performance suivante :

- maintien à 12,5 % du taux de marge opérationnelle moyenne du Groupe sur les trois dernières années précédant le départ.

Cette Convention sera soumise à l'approbation de la prochaine de l'assemblée générale des actionnaires le 4 juin 2009.

## 15.5 PRÊTS ET GARANTIES ACCORDÉS AUX DIRIGEANTS

Néant.



# 16

## FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

<b>16.1</b>	<b>ORGANISATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ</b>	<b>122</b>
16.1.1	Organisation du Conseil d'administration	122
16.1.2	Direction générale	124
16.1.3	Comité de Direction	125
<b>16.2</b>	<b>CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET LA SOCIÉTÉ</b>	<b>125</b>
<b>16.3</b>	<b>LES COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION</b>	<b>125</b>
16.3.1	Les règles communes à l'ensemble des comités	125
16.3.2	Le comité stratégique	126
16.3.3	Le comité d'audit	126
16.3.4	Le comité des nominations et de la gouvernance	127
16.3.5	Le comité des rémunérations	127
<b>16.4</b>	<b>RAPPORT DU PRESIDENT</b>	<b>127</b>
16.4.1	Rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société	128
16.4.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil d'administration sur les procédures de contrôle interne	140

## 16.1 ORGANISATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

### 16.1.1 Organisation du Conseil d'administration

#### ■ 16.1.1.1 Membres du Conseil d'administration

Sous réserve des dérogations prévues par la loi, le Conseil d'administration est composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, nommés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires.

Les administrateurs doivent être propriétaires chacun d'au moins une action de la Société. Si, au jour de sa nomination, un administrateur n'est pas propriétaire du nombre d'actions requis ou si, au cours de son mandat, il cesse d'en être propriétaire, il est réputé démissionnaire d'office, s'il n'a pas régularisé sa situation dans un délai de trois mois.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux Assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire dans les conditions prévues par la loi. Toutefois, lorsque le nombre d'administrateurs en fonction devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonction ou, à défaut, les Commissaires aux comptes doivent convoquer immédiatement l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires à l'effet de compléter l'effectif du Conseil. Les nominations provisoires effectuées par le Conseil d'administration sont soumises à la ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Si des nominations provisoires n'étaient pas ratifiées par l'Assemblée générale, les délibérations prises et les actes accomplis par les administrateurs nommés provisoirement, ou avec leur concours, n'en demeureraient pas moins valables. L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

La durée du mandat des administrateurs est de trois années. Les fonctions d'un administrateur prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur. Les membres sortants sont toujours rééligibles.

#### ■ 16.1.1.2 Président du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration élit son Président, parmi ses membres personnes physiques à peine de nullité de la nomination, pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président est rééligible. Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président, pour une durée limitée renouvelable en cas d'empêchement temporaire, et jusqu'à l'élection du nouveau Président, en cas de décès.

Il préside ses réunions, organise et dirige ses travaux dont il rend compte à l'Assemblée générale, et exécute ses décisions. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration peut également, parmi ses membres personnes physiques, nommer un Vice-Président, qui préside ses réunions en cas d'absence exceptionnelle du Président. À défaut, en cas d'absence du Président, les réunions du Conseil d'administration sont présidées par le doyen d'âge des administrateurs présents.

#### ■ 16.1.1.3 Réunion du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président.

De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, les administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil, et le Directeur général si cette fonction est dissociée de la présidence, peuvent, en indiquant l'ordre du jour de la séance, demander au Président de le convoquer. Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées.

En cas de carence du Président, et uniquement dans ce cas, le Directeur général, ou un Directeur général délégué, ou deux administrateurs au moins, peuvent procéder à la convocation du Conseil d'administration et fixer l'ordre du jour de la séance.

Les convocations sont faites par tous moyens écrits (lettre, télécopie, télex ou transmission électronique), et la convocation doit être délivrée au moins quinze jours à l'avance, sauf cas d'urgence, auquel cas la convocation peut être faite par tous moyens et doit être délivrée au plus tard la veille de la réunion. La convocation peut toutefois être verbale et sans délai si tous les membres du Conseil y consentent.

La réunion a lieu au siège social ou en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil d'administration.

#### ■ 16.1.1.4 Quorum et majorité

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président est prépondérante.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication dans les limites et sous les conditions fixées par les dispositions légales. En particulier, cette faculté ne peut être utilisée pour les décisions prévues aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

#### ■ 16.1.1.5 Pouvoirs

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social,

il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne suffit pas à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

### ■ 16.1.1.6 Règlement intérieur

Par décision en date du 22 janvier 2009, le Conseil d'administration a modifié le règlement intérieur adopté le 12 décembre 2007 dont l'objet est de préciser le rôle et les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration, dans le respect de la loi et des statuts de la Société et des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé. Les principales stipulations de ce règlement intérieur sont décrites ci-dessous.

#### 16.1.1.6.1 Rôle du Conseil

En charge de l'administration de la Société, dans le cadre de ses obligations légales et statutaires, le Conseil :

- examine régulièrement les orientations stratégiques de la Société et du Groupe, ses projets d'investissement, de désinvestissement ou de restructuration interne, la politique générale du Groupe en matière de ressources humaines, en particulier sa politique de rémunération, de participation et d'intéressement du personnel, procède annuellement à l'appréciation des performances de la Direction de l'entreprise et est consulté sur le recrutement des membres de la Direction ;
- approuve les acquisitions ou cessions de participations ou d'actifs, les accords de partenariat, d'alliance ou de coopération en matière de recherche, de développement, d'industrie et de commerce et, d'une façon générale, toute opération ou tout engagement susceptible d'affecter significativement la situation financière ou opérationnelle du Groupe ou ses orientations stratégiques ;
- est tenu informé par son Président et par ses comités de tous les événements significatifs concernant la marche des affaires, la situation financière et la trésorerie de la Société et du Groupe ;
- veille à la bonne information des actionnaires et du public, notamment par le contrôle qu'il exerce sur les informations données par la Société ; à ce titre, il définit la politique de communication de la Société, notamment en ce qui concerne le rythme de publication des informations financières relatives au Groupe ;
- s'assure que la Société dispose de procédures fiables d'identification, d'évaluation et de suivi de ses engagements et risques, y compris hors bilan, et d'un contrôle interne approprié.

#### 16.1.1.6.2 Membres du Conseil

Chaque administrateur doit consacrer le temps et l'attention nécessaires à l'exercice de son mandat et participer aux réunions du Conseil et du ou des comités dont il est membre.

Le rapport annuel indique les mandats exercés par les membres du Conseil d'administration et rend compte de leur assiduité aux réunions du Conseil et des comités.

Le Conseil doit être composé d'administrateurs choisis pour leur compétence et leur expérience au regard de l'activité de la Société et du Groupe.

Un administrateur est indépendant s'il satisfait aux critères suivants à la date où sa qualité est appréciée :

- n'être ni salarié, ni dirigeant, ni lié étroitement à un dirigeant d'une entité du Groupe ou d'une entité contrôlant la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ;
- n'être ni dirigeant, ni lié étroitement à un dirigeant d'une société dans laquelle une entité du Groupe exerce, directement ou indirectement, un mandat social ;
- n'être ni client, ni fournisseur, ni prestataire de services du Groupe significatif, ni membre d'une entreprise cliente, fournisseur ou prestataire de services significatif du Groupe ;
- ne pas (i) représenter un actionnaire détenant, (ii) être membre d'une entité détenant, directement ou indirectement, ou (iii) détenir, directement ou indirectement, une participation dans la Société supérieure à cinq pour cent du capital ou des droits de vote de la Société.

Les notions de dirigeant et de lien étroit avec un dirigeant sont celles définies par l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier.

Le Conseil vérifie, au moins annuellement, quels administrateurs remplissent ces critères d'indépendance, et porte les conclusions de cet examen à la connaissance des actionnaires (i) chaque année lors de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes annuels et (ii) lors des Assemblées générales appelées à statuer sur la nomination de nouveaux administrateurs ou la ratification d'administrateurs cooptés par le Conseil.

Les membres du Conseil peuvent assister à des formations sur les spécificités de l'entreprise, son ou ses métiers et son secteur d'activité, que la Société organise spontanément ou à la demande du Conseil.

Avant d'accepter ses fonctions, chaque administrateur doit s'assurer qu'il a pris connaissance des obligations générales ou particulières de sa charge. Il doit notamment prendre connaissance de la loi applicable, des statuts de la Société et du règlement intérieur du Conseil qui s'impose à lui, dans toutes ses stipulations.

Tout administrateur a l'obligation de faire part au Conseil de toute situation de conflit d'intérêts, même potentiel, entre lui et la Société ou le Groupe et doit, lorsqu'il ne s'agit pas d'une convention courante conclue à des conditions normales, s'abstenir de participer au vote par le Conseil des délibérations correspondantes.

Tout administrateur doit participer à la détermination des orientations de l'activité de la Société et du Groupe et exercer un contrôle sur leur mise en œuvre. Il doit exercer une surveillance vigilante et efficace de la gestion de la Société et du Groupe.

Tout administrateur est tenu à une obligation générale de discrétion en ce qui concerne les délibérations du Conseil et de ses comités. Il en est de même pour toutes informations ou documents qui lui sont communiqués, adressés ou remis, pendant les séances ou en dehors de celles-ci, dans le cadre de ses fonctions au sein du Conseil ou de ses comités ou de sa participation à leurs délibérations, dès lors que ces informations ne sont pas publiques. Cette obligation de discrétion subsiste même après la fin de son mandat.

Tout administrateur s'oblige à respecter toutes les règles boursières destinées à prévenir tout abus de marché préjudiciable aux intérêts ou à l'image de la Société ou du Groupe.

Tout administrateur doit s'abstenir d'effectuer des opérations sur tous titres de toutes sociétés à propos desquelles il dispose, de par ses fonctions, d'informations non publiques et susceptibles d'avoir une influence sur le cours de bourse de la ou des valeurs concernées.

La Société communique régulièrement aux administrateurs les nouvelles obligations qui leur incombent.

#### 16.1.1.6.3 Fonctionnement du Conseil

Le Conseil se réunit au moins une fois par trimestre au siège social ou en tout autre lieu indiqué par la convocation. Les administrateurs peuvent participer aux réunions par tous les moyens autorisés par la loi ou par les statuts.

Une fois par an, le Conseil débat de son fonctionnement en session restreinte et, hors la présence du Président du Conseil, du Directeur général et des membres de la Direction, de la performance des dirigeants du Groupe, dont le Directeur général. Il peut solliciter la réalisation d'une évaluation par un consultant extérieur.

Cette session restreinte est préparée par le comité des nominations et de la gouvernance, en liaison avec le Vice-Président du Conseil ou un administrateur spécialement nommé à cet effet.

#### 16.1.1.6.4 Moyens du Conseil

Le Conseil d'administration peut constituer des comités spécialisés temporaires ou permanents, qui sont composés

d'administrateurs qu'il nomme, au nombre minimum de trois et au nombre maximum de six et dont il désigne le Président. Ces comités lui soumettent leurs avis et propositions et lui rendent compte de leurs travaux.

Dans le but d'un contrôle efficace et prudent de la gestion de la Société et du Groupe, le Conseil peut entendre les principaux dirigeants du Groupe, mandataires sociaux ou non. Il peut se faire communiquer tous rapports, documents et études réalisés par le Groupe et solliciter, sous réserve du respect de la confidentialité nécessaire, toutes études techniques extérieures aux frais de la Société.

Les administrateurs peuvent, collectivement ou individuellement, sur tous sujets, solliciter des avis des dirigeants du Groupe, après en avoir informé le Président du Conseil et, hors la présence de ce dernier, rencontrer ces mêmes dirigeants.

Les administrateurs peuvent de même, collectivement ou individuellement, demander au Président les informations qui leur paraissent nécessaires, si cette communication n'est pas empêchée par les règles de prudence en matière de confidentialité.

Les administrateurs sont destinataires de toute information pertinente et notamment d'un *reporting* mensuel, des revues de presse et des rapports d'analyse financière.

Ils sont également destinataires d'une information régulière concernant tout changement de réglementation en matière de gouvernance.

Le rapport annuel comprend chaque année un exposé sur l'activité et le fonctionnement du Conseil et de ses comités au cours de l'exercice écoulé.

#### 16.1.1.6.5 Les comités permanents du Conseil

Le Conseil a institué quatre comités permanents : un comité stratégique, un comité d'audit, un comité des rémunérations et un comité des nominations et de la gouvernance. Les principales caractéristiques de ces comités, telles que définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration, sont précisées au paragraphe 16.3 du présent document de référence.

## 16.1.2 Direction générale

### ■ 16.1.2.1 Le Directeur général

#### 16.1.2.1.1 Nomination et révocation

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général, il procède à la nomination du Directeur général, fixe la durée de son mandat et, le cas échéant, détermine les limitations de ses pouvoirs.

Le Directeur général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages et intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur général est soumis aux dispositions de l'article L. 225-94-1 du Code de commerce relatives à l'exercice simultané de mandats de Directeur général, de membre du Directoire, de Directeur général unique, d'administrateur ou

de membre du Conseil de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège sur le territoire français.

Lorsque la Direction générale est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions relatives au Directeur général lui sont applicables.

#### 16.1.2.1.2 Pouvoirs

Le Directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Le Directeur général représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu

des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne suffit pas à constituer cette preuve.

#### ■ 16.1.2.2 Les Directeurs généraux délégués

Sur proposition du Directeur général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur général avec le titre de Directeur général délégué.

Le nombre maximum des Directeurs généraux délégués est fixé à cinq.

En accord avec le Directeur général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs accordés aux Directeurs généraux délégués.

À l'égard des tiers, le ou les Directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur général.

Sur proposition du Directeur général, les Directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur général, sauf décision contraire du Conseil d'administration, les Directeurs généraux délégués conservent leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur général.

### 16.1.3 Comité de Direction

Il existe au sein du Groupe un comité de Direction qui a vocation à gérer les affaires courantes de la Société et assurer une parfaite coordination des différentes actions scientifiques, juridiques, financières, commerciales et stratégiques entreprises par le Groupe.

Le comité de Direction a, en outre, en charge d'assurer la cohérence dans la gestion des affaires du Groupe et de veiller

aux côtés du Président du Conseil d'administration à la mise en œuvre des décisions de ce Conseil. Ce comité de Direction est composé des personnes suivantes : Jean-Luc Bélingard, Eric Drapé, Claire Giraut, Christophe Jean, Frédéric Babin, Jacques-Pierre Moreau et Stéphane Thiroloix.

## 16.2 CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET LA SOCIÉTÉ

À la connaissance de la Société, il n'existe, à ce jour, aucun contrat de service conclu entre la Société ou l'une de ses

filiales et l'un des membres du Conseil d'administration et de Direction de la Société.

### 16.3 LES COMITES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### 16.3.1 Les règles communes à l'ensemble des comités

- Les membres des comités, choisis parmi les administrateurs, sont nommés à titre personnel, pour la durée de leur mandat d'administrateur. Ils ne peuvent se faire représenter. Ils peuvent être remplacés ou révoqués à tout moment par le Conseil. Leurs mandats sont renouvelables. Un même administrateur peut être membre de plusieurs comités.
- Le Président de chaque comité est nommé parmi ses membres par le Conseil d'administration.
- Sous réserve des règles particulières qui lui sont applicables, chaque comité définit la fréquence de ses réunions, qui se tiennent au siège social ou en tout autre lieu décidé par son Président qui le convoque et fixe l'ordre du jour de sa réunion.

Un comité ne peut se réunir que si la moitié de ses membres au moins y participent, par l'un quelconque des moyens permis par la loi ou les statuts pour la participation des administrateurs aux réunions du Conseil.

Le Président d'un comité peut inviter l'ensemble des membres du Conseil à assister à une ou plusieurs de ses séances ainsi que tout autre personne. Seuls les membres du comité prennent part à ses délibérations.

- Le procès-verbal de chaque réunion d'un comité est établi par le secrétaire du Conseil, sous l'autorité du Président du comité. Il est transmis à tous ses membres. Les Présidents des comités rendent compte au Conseil des travaux des comités qu'ils président dans les conditions que celui-ci détermine.
- Dans son domaine de compétence, chaque comité émet des propositions, recommandations ou avis.

À cette fin, il peut procéder ou faire procéder, aux frais de la Société, à toutes études externes susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil.

Il rend compte au Conseil de ses travaux à chacune de ses réunions.



Un résumé de l'activité de chaque comité figure dans le rapport annuel.

- La rémunération des membres et du Président de chaque comité est fixée par le Conseil et prélevée sur le montant global annuel de ses émoluments.

- Chaque comité statue en cas de besoin sur ses autres modalités de fonctionnement. Il s'assure périodiquement que ses règles et modalités de fonctionnement lui permettent d'aider le Conseil à délibérer valablement sur les sujets de sa compétence et peut proposer au Conseil une modification de son règlement intérieur.

### 16.3.2 Le comité stratégique

- Le comité stratégique a pour mission :

- d'étudier toutes les questions stratégiques intéressant la Société et le Groupe, en matière de Recherche et de Développement, en matière industrielle, en matière commerciale et financière et en matière d'alliances et de partenariats de toutes natures ;
- d'étudier tous les projets significatifs d'investissement, de désinvestissement, de restructuration, d'alliance ou de partenariat ;
- de faire au Conseil tous rapports, d'émettre tous avis et de faire toutes recommandations, sur toutes les questions entrant dans sa mission.

- Le comité stratégique est composé du Président du Conseil, qui le préside, et de trois administrateurs au minimum et six administrateurs au maximum.
- Le comité stratégique se réunit au moins quatre fois par an, sur convocation de son Président.
- Pour l'accomplissement de ses travaux, le comité stratégique peut entendre les principaux dirigeants du Groupe, mandataires sociaux ou non. Il peut se faire communiquer tous rapports, documents et études réalisés en interne par le Groupe et solliciter par ailleurs, sous réserve du respect de la confidentialité nécessaire, toutes études techniques extérieures aux frais de la Société.

### 16.3.3 Le comité d'audit

- Le comité d'audit a pour mission :

- de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et des comptes consolidés, d'examiner et apprécier le périmètre de consolidation et d'examiner et de vérifier la pertinence des règles comptables appliquées au Groupe ;
- d'examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions ;
- de contrôler la qualité et le respect des procédures, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- de piloter la sélection et le renouvellement des Commissaires aux comptes, de s'assurer de leur indépendance, de formuler un avis sur le montant des honoraires sollicités par ces derniers et de soumettre au Conseil les résultats de ses travaux ;
- d'examiner le détail et la pertinence des honoraires versés par la Société et le Groupe aux Commissaires aux comptes et de s'assurer que ces honoraires et les prestations correspondantes ne sont pas de nature à affecter leur indépendance.
- de prendre connaissance de l'état annuel des contentieux importants.

Le comité d'audit est composé de trois membres dont deux indépendants au regard des critères visés au paragraphe 16.1.1.6.2 du document de référence choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. L'un au moins des deux administrateurs indépendants choisis parmi les administrateurs présente des compétences particulières en matière financière

ou comptable. Le Conseil désigne le Président du comité parmi ses membres. Celui-ci est également indépendant au regard des critères d'indépendance de la Société.

- Le comité d'audit se réunit au moins quatre fois par an, sur convocation de son Président.
- Dans l'accomplissement de sa mission, le comité d'audit :
  - soumet au Conseil ses propositions de nomination, de rémunération ou de remplacement des Commissaires aux comptes de la Société ;
  - passe en revue avec la Direction et les Commissaires aux comptes de la Société les états financiers trimestriels, semestriels et annuels, les principes et méthodes comptables, les principes et méthodes d'audit et de contrôle interne du Groupe, les procédures de gestion des risques et les analyses et rapports relatifs au reporting financier, à la politique comptable et aux communications entre la Direction et les Commissaires aux comptes de la Société ;
  - examine et contrôle les règles et procédures applicables aux conflits d'intérêts, aux dépenses des membres de la Direction et à l'identification et à la mesure des principaux risques financiers, ainsi que leur application et soumet annuellement au Conseil son évaluation ;
  - examine, contrôle et évalue annuellement l'indépendance, les procédures de contrôle, et les difficultés des Commissaires aux comptes de la Société, ainsi que les mesures adoptées pour les résoudre, et surveille de la même manière le fonctionnement de l'audit interne ;
  - plus généralement, examine, contrôle et apprécie tout ce qui est susceptible d'affecter l'exactitude et la sincérité des états financiers.
- Le comité d'audit se fait communiquer à cet effet tous éléments nécessaires ou utiles et entend toutes personnes dont l'audition est nécessaire ou utile à son examen.



### 16.3.4 Le comité des nominations et de la gouvernance

- Le comité des nominations et de la gouvernance a pour mission :
  - de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement ou le remplacement ou la nomination de nouveaux administrateurs ;
  - de donner un avis sur le recrutement ou le remplacement du Directeur général et des Directeurs généraux délégués le cas échéant ;
  - de préparer, en liaison avec le Vice-Président du Conseil ou un administrateur spécialement nommé à cet effet, la session restreinte annuelle du Conseil d'administration portant sur l'évaluation de son fonctionnement, hors la présence du Président du Conseil, du Directeur général et des membres de la Direction ;
- de donner un avis sur la liste des administrateurs indépendants du Conseil d'administration.
- Le comité des nominations et de la gouvernance est composé de trois membres choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. Le Conseil désigne le Président du comité des nominations parmi ses membres.
- Le comité des nominations et de la gouvernance se réunit au moins deux fois par an, sur convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil.

### 16.3.5 Le comité des rémunérations

- Le comité des rémunérations a pour mission :
  - de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations, dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe ;
  - d'être informé du recrutement des principaux membres de la Direction du Groupe autres que le Directeur général et sur la fixation et l'évolution, dans toutes leurs composantes, de leurs rémunérations ;
  - de donner un avis sur le montant et la répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil ;
  - de faire au Conseil toutes recommandations sur la politique de rémunération du Groupe ainsi que les plans d'épargne salariale, les émissions réservées de valeurs mobilières donnant accès au capital et l'octroi d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ou d'actions gratuites ou toutes autres formules équivalentes.
- Le comité des rémunérations est composé de trois membres dont deux indépendants au regard des critères visés au paragraphe 16.1.1.6.2 du document de référence choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. Le Conseil désigne le Président du comité parmi ses membres.
- S'il l'estime utile, le comité des rémunérations peut demander au Président du Conseil de l'assister dans ses délibérations et travaux, sauf lorsqu'il délibère sur la rémunération de ce dernier.
- Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, sur convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil.

## 16.4 RAPPORT DU PRÉSIDENT

La Société se conforme aux dispositions légales en matière de contrôle interne et inscrit sa démarche dans le respect des principes relatifs au gouvernement d'entreprise.

La Société dispose de procédures de contrôle interne tant au plan opérationnel que financier. Le Président du Conseil

d'administration de la Société a établi un rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

## 16.4.1 Rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société

Chers actionnaires,

La loi fait obligation au président du conseil d'administration des sociétés cotées de rendre compte, dans un rapport joint à celui du conseil d'administration :

- de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du directeur général, et des modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale ;
- des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Ce rapport précise également les principes et règles arrêtés pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux.

Le présent rapport a été approuvé par le conseil d'administration le 27 février 2009 et transmis aux commissaires aux comptes.

A titre préliminaire, nous vous informons que, conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont exposés dans le rapport du conseil.

L'ensemble des informations figurant ci-dessous relatives aux conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société Ipsen, correspondent aux procédures qui ont été mises en place au cours de l'exercice social clos le 31 décembre 2008.

### ■ 1. La gouvernance d'entreprise

En matière de Code de gouvernement d'entreprise et conformément à la décision du conseil d'administration du 12 décembre 2008, la Société se réfère aux recommandations AFEP/MEDEF sur le gouvernement d'entreprise de sociétés cotées d'octobre 2003 complété des recommandations sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées publiées en janvier 2007 et octobre 2008, consolidées

dans le Code de gouvernement d'entreprise AFEP MEDEF et disponible sur le site [www.medef.fr](http://www.medef.fr)

Conformément à l'article L. 225-37 du Code de commerce, le rapport du Président précise les dispositions du Code de gouvernement d'entreprise Afep / Medef qui ont été écartées et les raisons pour lesquelles elles l'ont été.

La société ne se conforme pas aux recommandations AFEP MEDEF en matière :

- d'échelonnement des mandats. Le Comité des Nominations et de la Gouvernance va inscrire ce point à l'ordre du jour de l'une de ses réunions en 2009 et faire une préconisation sur ce sujet au Conseil ;
- de proportion de membres indépendants au sein du comité des Nominations et de la Gouvernance qui est d'un tiers et non de la majorité, compte tenu de la présence d'un actionariat de contrôle de la Société ;
- de critères d'indépendance des membres du conseil. (cf 16.1.1.6.2). Le critère Afep / Medef relatif au fait de ne pas avoir été membre du Conseil de l'entreprise depuis plus de 12 ans n'est pas pris en compte dans les critères d'indépendance, car jugé non pertinent par le Conseil.

Par ailleurs, le conseil d'administration du 27 février 2009 a décidé de mettre en conformité avec les recommandations AFEP MEDEF, les indemnités de départ, le régime de retraite supplémentaire dont bénéficie Monsieur Bélingard. Le conseil a également décidé du maintien du cumul contrat de travail / mandat social jusqu'au renouvellement de son mandat social en 2011.

### 1.1 Le conseil d'administration et ses comités

#### 1.1.1 Composition du conseil

Au 27 février 2009, le Conseil d'administration de la Société est composé de onze membres. Le mandat de chacun des administrateurs de la Société expirera à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social qui sera clos le 31 décembre 2010.

La liste des administrateurs de la Société est la suivante :

Nom	Fonction	Dernier renouvellement
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	04/06/2008
Anne Beaufour	Administrateur	04/06/2008
Henri Beaufour	Administrateur	04/06/2008
Alain Béguin	Administrateur	04/06/2008
Hervé Couffin	Administrateur	04/06/2008
Antoine Flochel	Administrateur	04/06/2008
Gérard Hauser	Administrateur	04/06/2008
Pierre Martinet	Administrateur	04/06/2008
René Merkt	Administrateur	04/06/2008
Yves Rambaud	Administrateur	04/06/2008
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	04/06/2008

Antoine Flochel a été nommé Vice-Président du Conseil d'administration lors de la réunion du Conseil d'administration du 4 juin 2008.

Parmi les membres du conseil, MM. Pierre Martinet, Gérard Hauser, Hervé Couffin et Yves Rambaud ont la qualité d'administrateur indépendant telle que définie par le règlement intérieur du conseil d'administration de la Société décrit au paragraphe 16.1.1.6 du présent document de référence.

L'ensemble des mandats des administrateurs dans des sociétés hors filiales du groupe est décrit au paragraphe 14.1.1. du présent document de référence.

### 1.1.2. Conditions de préparation des travaux du conseil

Pour permettre aux membres du conseil de préparer utilement les réunions, le Président s'efforce de leur communiquer toutes les informations ou documents nécessaires préalablement.

Ainsi le projet de comptes annuels a été transmis aux administrateurs trois jours avant la réunion du conseil appelée à les arrêter.

#### 1.1.2.1 Réunions du conseil

Au cours de l'année 2008, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni à dix reprises.

Les administrateurs sont convoqués aux réunions du Conseil par lettre simple au moins quinze jours à l'avance, conformément aux stipulations des statuts de la Société.

Le registre de présence au Conseil d'administration fait apparaître qu'étaient présents ou représentés à chacune des réunions du Conseil tenues en 2008 :

- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 24 janvier 2008 ;
- 90 % des administrateurs lors de la réunion du 26 février 2008 ;
- 81 % des administrateurs lors de la réunion du 31 mars 2008 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 13 mai 2008 ;
- 90 % des administrateurs lors de la réunion du 4 juin 2008 ;
- 81 % des administrateurs lors de la réunion du 27 juin 2008 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 28 août 2008 ;
- 81 % des administrateurs lors de la réunion du 29 septembre 2008 ;
- 90 % des administrateurs lors de la réunion du 13 novembre 2008 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 12 décembre 2008.

Conformément aux dispositions de l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes de la Société ont été convoqués aux réunions du Conseil arrêtant les comptes annuels et les comptes semestriels, à savoir :

- la réunion du Conseil du 26 février 2008 chargée d'arrêter les comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ;
- la réunion du Conseil du 28 août 2008 chargée d'arrêter les comptes semestriels de la Société au 30 juin 2008 ;

- la réunion du Conseil du 27 février 2009 chargée d'arrêter les comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Au cours de l'exercice 2008, le conseil d'administration a notamment débattu des sujets suivants :

- en matière financière : arrêté des comptes annuels et semestriels, examen des documents de gestion prévisionnelle, revue du budget 2009 ;
- en matière de système de rémunération : examen de la rémunération du Président directeur général, attribution d'options et d'actions gratuites à certains salariés, examen des projets d'attribution d'options et d'actions gratuites à réaliser en 2009 ;
- en matière de stratégie : examen des projets de croissance externe du groupe, analyse de l'évolution du portefeuille de Recherche et Développement ;
- en matière organisationnelle : renouvellement du mandats du président et du vice président, analyse de l'indépendance des administrateurs, évaluation du fonctionnement du conseil, adoption des recommandations AFEP/MEDEF.

Toutes les séances du Conseil d'administration ont été présidées par le Président du Conseil, Jean-Luc Bélingard.

#### 1.1.2.2 Organisation et fonctionnement des comités spécialisés qui assistent le Conseil d'administration

Lors de sa réunion du 22 janvier 2009, le Conseil d'administration de la Société a modifié le règlement intérieur adopté le 12 décembre 2007 dont l'objet est de préciser le rôle et les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration, dans le respect de la loi et des statuts de la Société et des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé.

En adoptant ce règlement intérieur, le Conseil d'administration a institué quatre comités permanents :

- *un comité stratégique* dont la mission est notamment d'étudier toutes les questions stratégiques intéressant la Société et le Groupe, en matière de recherche et de développement, en matière industrielle, en matière commerciale et financière et en matière d'alliances et de partenariats de toutes natures ;
- *un comité d'audit* dont la mission est notamment, d'une part, d'examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions et, d'autre part, de contrôler la qualité et le respect des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes ;
- *un comité des nominations et de la gouvernance* dont la mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement ou le remplacement ou la nomination de nouveaux administrateurs, de préparer l'évaluation annuelle du Conseil et de donner un avis sur la liste des administrateurs indépendants ;
- *un comité des rémunérations* dont la mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations, dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe.

Ces quatre comités permanents sont composés de la façon suivante :

- le comité stratégique : Jean-Luc Bélingard (Président), Anne Beaufour, Henri Beaufour, Antoine Flochel et Hervé Couffin ;
- le comité d'audit : Yves Rambaud (Président), Alain Béguin et Pierre Martinet ;
- le comité des nominations et de la gouvernance : Anne Beaufour (Président), Alain Béguin et Hervé Couffin ;
- le comité des rémunérations : Antoine Flochel (Président), Yves Rambaud et Gérard Hauser.

Au cours de l'exercice 2008, les comités permanents du Conseil se sont réunis dans les conditions suivantes :

- le comité stratégique s'est réuni les 26 mars 2008, 4 juin 2008, 27 août 2008 et 12 décembre 2008. Tous les membres étaient présents lors de ces séances. Les ordres du jour de ces réunions ont porté notamment sur la stratégie de croissance externe du Groupe et l'évolution du portefeuille de Recherche et Développement ;
- le comité d'audit s'est réuni les 19 février 2008, 26 février 2008, 7 mai 2008, 27 août 2008, 9 octobre 2008, 7 novembre 2008, 1<sup>er</sup> décembre 2008 et 16 décembre 2008. Tous les membres étaient présents lors de ces séances, à l'exception d'un administrateur lors de la séance du 1<sup>er</sup> décembre 2008. Les ordres du jour de ces réunions ont porté notamment sur l'examen des comptes de clôture de l'exercice et des comptes intermédiaires du budget ;
- le comité des nominations et de la gouvernance s'est réuni les 24 janvier 2008 et le 4 juin 2008. Tous les membres étaient présents. Les ordres du jour ont porté principalement sur l'analyse et les recommandations de l'évaluation du Conseil, les renouvellements de mandats du président et du vice président ;
- le comité des rémunérations s'est réuni les 20 février 2008, 31 mars 2008, 29 septembre 2008 et 11 décembre 2008. Tous les membres du comité étaient présents lors de ces séances dont les ordres du jour ont porté principalement sur les plans d'options de souscription et/ou d'acquisition d'actions et d'attributions gratuites d'actions, l'examen de la rémunération du Président-Directeur général et des membres du comité de Direction, l'examen des recommandations AFEP/ MEDEF.

#### 1.1.2.3 Procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis postérieurement à la réunion qu'ils relatent et sont systématiquement soumis à l'approbation du Conseil lors de sa réunion suivante. Lorsqu'ils ont été approuvés par le Conseil, ils sont signés et retranscrits dans le registre des réunions du Conseil d'administration.

#### 1.1.2.4 Évaluation des travaux du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration a procédé à l'évaluation de son mode de fonctionnement.

Une auto-évaluation du mode de fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée lors de sa séance du 22 janvier 2009. Celle-ci a mis en avant le fonctionnement très satisfaisant du Conseil et de ses comités spécialisés. Les administrateurs ont notamment souligné une amélioration continue de la

hiérarchisation des sujets, de la qualité des documents transmis, de la présence à bon escient du management et de la place plus grande laissée aux débats.

## ■ 2. Mode d'exercice de la Direction générale de la Société et limitations de pouvoirs du Directeur général

Lors de sa réunion du 4 juin 2008, le Conseil d'administration a opté pour le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général. Il n'est en outre pas apporté de limites aux pouvoirs du Président-Directeur général.

Le Président-Directeur général de la Société est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration. Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Lors de sa réunion du 4 juin 2008, le Conseil d'administration a nommé Jean-Luc Bélingard en qualité de Directeur général pour une durée équivalente à celle de son mandat d'administrateur de la Société.

Le Conseil d'administration n'a pas procédé à la nomination de Directeurs généraux délégués.

## ■ 3. Principes et règles de détermination des rémunérations des mandataires sociaux

### 3.1 Jetons de présence

L'assemblée générale du 19 septembre 2005 a fixé à 900.000 € le montant annuel maximal des jetons de présence et ce jusqu'à décision contraire d'une assemblée générale ultérieure.

Conformément aux statuts et au règlement intérieur, le conseil d'administration répartit librement cette rémunération entre ses membres en tenant compte (i) de l'appartenance au Conseil, (ii) de la participation effective de chaque administrateur aux réunions du Conseil et à celles de ses Comités et (iii) des missions éventuellement confiées aux administrateurs.

### 3.2 Rémunération des mandataires sociaux

La politique de rémunération des mandataires sociaux et les rémunérations de chacun d'eux sont arrêtées par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations et hors la présence des mandataires concernés.

Le conseil d'administration se réfère également aux recommandations AFEP/MEDEF de janvier 2007 et d'octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés cotées.

Cette politique porte de façon exhaustive sur les rémunérations fixes, variables, exceptionnelles auxquelles s'ajoutent les avantages de toute nature consentis par la société.

Elle est déterminée non seulement en fonction du travail effectué, des résultats obtenus, de la responsabilité assumée mais encore au regard des pratiques observées dans les sociétés comparables et des rémunérations des autres dirigeants de la Société.

La structure de rémunération des mandataires sociaux est la suivante :

- une rémunération fixe, susceptible d'être revalorisée en fonction du positionnement sur le marché ;

- une rémunération variable, liée à la performance globale du groupe et à la réalisation des objectifs personnels des mandataires sociaux. Cette part variable est configurée pour représenter environ 1/3 de la rémunération totale.

Les éléments chiffrés de la rémunération de Monsieur Bélingard sont décrits au paragraphe 15 du présent document de référence.

### 3.2.3 Options et actions gratuites

#### 3.2.3.1 Politique d'attribution

Les mandataires sociaux bénéficient de plans d'options et d'actions gratuites dans le cadre de plans approuvés par le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations, dont les caractéristiques sont décrites au paragraphe 15 du présent document de référence.

#### 3.2.3.2 Modalités particulières d'exercice des options

Par ailleurs, le conseil a fixé des périodes précédant la publication des comptes annuels, des comptes semestriels, du chiffre d'affaires pendant lesquelles il est interdit d'exercer les options et a mis en place la procédure suivante :

- communication en début d'exercice du calendrier des périodes fermées pour l'exercice ;
- en dehors des périodes fermées, consultation d'un responsable identifié au sein du Groupe pour s'assurer de l'absence de détention d'une information privilégiée.

#### 3.2.3.3 Politique de conservation

Le conseil d'administration lors de ses réunions du 12 décembre 2007, du 22 janvier 2009 et du 27 février 2009, a fixé un nombre d'actions à conserver correspondant à 20 % de la plus-value nette d'acquisition qui serait dégagée lors de la cession des actions gratuites attribuées les 12 décembre 2007, 22 janvier 2009 et 27 février 2009.

### 3.2.4 Indemnités, avantages et rémunérations accordés aux mandataires à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions

#### 3.2.4.1 Engagement de retraite

Les mandataires sociaux bénéficient d'un engagement de retraite supplémentaire en vigueur au sein de la Société qui consiste à attribuer, lors du départ en retraite, une rente calculée par référence à l'ancienneté (minimum de 5 années) figurant au contrat de travail, soit le 1<sup>er</sup> janvier 1995, au taux de 0,6 % par année, sur la partie de la rémunération inférieure à 8 PASS « Plafond Annuel de la Sécurité Sociale » (le PASS au titre de l'année 2008 s'élevant à 33 276 euros) et au taux de 1 % sur la partie de la rémunération brute totale (y compris bonus) supérieure à 8 PASS, appliquée à la rémunération des trente six derniers mois d'activité, conformément à la décision du Conseil d'Administration du 27 février 2009.

#### 3.2.4.2. Indemnité de départ

Conformément à la décision du conseil d'administration du 27 février 2009, les mandataires sociaux bénéficient d'une clause d'indemnité de départ d'un montant équivalent à vingt-quatre mois de rémunération au titre du mandat social et du contrat de travail et en sus de l'indemnité prévue par la convention collective de l'entreprise sous la condition suivante :

- maintien à 12,5 % minimum du taux de marge opérationnelle moyenne du groupe sur les trois dernières années précédant le départ.

L'indemnité de départ est due uniquement en cas de départ contraint et lié à un changement de contrôle ou de stratégie.

## ■ 4. Participation aux assemblées générales

Tout actionnaire a le droit d'assister aux assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, sur simple justification de sa qualité.

Le droit de participer aux Assemblées Générales est subordonné, à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'enregistrement comptable des titres au porteur est constaté par une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité.

## ■ 5. Procédure de contrôle interne

### 5.1 Périmètre du contrôle interne

Les règles de contrôle interne du Groupe s'appliquent à toutes les filiales (les « Filiales ») de la Société sous contrôle exclusif au sens des normes IFRS. La Société et les Filiales sont ci-après dénommées collectivement le « Groupe ».

### 5.2 Diligences ayant sous-tendu la préparation du rapport

Ce rapport présente de manière descriptive le système de contrôle interne mis en place par le Groupe. D'une façon générale, ce rapport a été élaboré avec l'appui de la Direction financière, à partir d'un recensement des procédures existantes, effectué sur la base d'entretiens menés avec les principaux responsables des fonctions de l'entreprise et grâce à la consultation de la documentation disponible concernant les sujets traités.

### 5.3 Objectifs de la Société en matière de procédures de contrôle interne

Le contrôle interne est une activité définie et mise en œuvre par la Direction générale et les employés du Groupe dont l'objectif est de fournir aux actionnaires, aux administrateurs et aux dirigeants une assurance raisonnable sur la réalisation des objectifs suivants :

- atteinte et amélioration des objectifs de performance opérationnelle, y compris la protection des actifs du Groupe ;
- fiabilité des états financiers ; et
- conformité des activités aux lois et règlements applicables.

Le contrôle interne doit donner une assurance raisonnable quant à la réalisation des objectifs et ne peut cependant pas fournir une garantie absolue que ces objectifs seront atteints.

Afin d'atteindre ces objectifs, la Direction du Groupe a déterminé et mis en œuvre les principes généraux de contrôle interne suivants :

#### 5.3.1. Environnement de contrôle

Le Groupe vise à améliorer de façon continue son environnement de contrôle interne, et adapte régulièrement son organisation pour accompagner l'évolution de ses enjeux opérationnels, avec pour ambition l'atteinte de ses objectifs économiques.

Le développement des processus de gestion des Ressources Humaines vise à assister le management et l'ensemble des



collaborateurs à s'adapter aux changements mis en œuvre, en synergie avec l'évolution de l'activité.

L'implémentation de nouveaux systèmes d'information, notamment celle d'un système informatique de gestion intégrée et l'établissement d'une gouvernance informatique contribuent à l'amélioration des sécurités physiques et logiques et à la qualité des informations disponibles pour le pilotage de l'activité.

En parallèle, le Groupe met en place des modes opératoires et des procédures à l'intention des collaborateurs concernés, notamment au moyen des nouvelles fonctionnalités de l'intranet Groupe. Les managements locaux ont la responsabilité d'appliquer, d'adapter si nécessaire ces procédures Groupe et de les compléter par les procédures locales requises. Ils contribuent ainsi à la constitution d'un environnement de contrôle étendu jusqu'au sein des diverses entités.

### 5.3.2. Évaluation du risque

Les processus de gestion des risques décrits ci-après ont été définis notamment selon les différents éléments décrits dans la deuxième version du référentiel de contrôle interne défini par le *Committee of Sponsoring of the Tread way Commission* (« COSO II »).

#### 5.3.2.1. Identification et analyse des risques

L'identification et l'analyse des risques sont conduites :

- par la cartographie des risques opérationnels. Cette cartographie, qui constitue la première étape de la gestion des risques, a été déployée en 2006 sur le périmètre industriel du Groupe et fait depuis l'objet de mises à jour régulières. En 2007 et 2008, la cartographie des risques a été étendue à la Direction du Développement du Groupe sur les activités de pharmacovigilance et de développement pharmaceutique. Elle a permis l'identification des principaux risques relatifs aux entités concernées, leur hiérarchisation en termes de criticité (évaluations de gravité et probabilité) et de niveau de maîtrise, basé pour chaque risque sur l'analyse des mesures de réduction de risque existantes. Pour chacun des risques identifiés, un responsable a été désigné au niveau du site concerné pour en assurer le suivi et veiller, le cas échéant, à l'application des mesures de réduction de risque correspondantes. La coordination du processus et sa documentation sont assurées par le service « Assurances et Gestion des Risques » du Groupe ;
- par la cartographie des risques juridiques susceptibles de résulter des activités du Groupe. Cette analyse a été menée par la Direction des affaires juridiques en collaboration avec la Direction du Groupe et un plan d'actions pluriannuel a été élaboré sur cette base et mis en œuvre (cf. Programme « Éthique et compliance » au paragraphe 5.4.1.11 de ce présent chapitre).

Les principaux risques auxquels le Groupe est exposé sont décrits au chapitre 4 du présent document de référence. On distingue :

- les risques propres au groupe et à son organisation, présentés au paragraphe 4.1 de ce document de référence ;
- les risques liés à l'industrie pharmaceutique, présentés au paragraphe 4.2 de ce document de référence ;
- les risques juridiques, présentés au paragraphe 4.3 de ce document de référence ;

- les risques financiers, présentés en partie 4.4 du document de référence.

La gestion des risques financiers s'applique aux risques suivants :

- Le risque de change

Les expositions éventuelles au risque de change sont tout d'abord évaluées par les différentes filiales avant d'être transmises au Département trésorerie du Groupe. Les opérations de couverture de change réalisées pour le compte des filiales ainsi que la gestion du risque de change intragroupe sont centralisées et donnent lieu à l'utilisation d'instruments de couverture classiques (opérations comptant, opérations à terme, swaps cambistes, utilisation de lignes de crédit multidevises). S'agissant des flux de facturation, le Groupe couvre pour l'essentiel les créances clients de ses filiales (micro couverture sur les factures émises) afin de se prémunir d'une variation des taux change des devises. S'agissant des flux d'achat, le Groupe peut être amené à couvrir sur une base budgétaire certains flux annuels d'achats en devises, en utilisant le même type d'instruments de couverture. Le Groupe a également couvert au cours de l'exercice 2008 le risque de change encouru entre la parité dollar/euro existant à la date de signature des accords relatifs aux acquisitions réalisées aux États-Unis et cette même parité aux dates effectives de règlement des fonds correspondant. Dans le contexte de sa charte de trésorerie, les placements du Groupe sont limités à des supports en euros.

- Le risque de taux

Compte tenu de sa position de trésorerie excédentaire et de sa non exposition courante à une dette nette, le Groupe n'a pas été amené à pratiquer en 2008 d'opérations de couverture de taux.

- Le risque de liquidité et de contrepartie

Dans le cadre de ses activités, la Direction Financière évalue de manière prévisionnelle les emplois et les ressources du Groupe et met en place les instruments financiers adaptés à ces prévisions qui sont régulièrement présentées et validées par le Conseil d'administration. Le Groupe présente au 31 décembre 2008 un excédent net de trésorerie. Cette trésorerie du Groupe est pour l'essentiel centralisée et le choix des supports de placement sont effectués par le Département Trésorerie en application d'une charte formalisée qui définit :

- les objectifs de la gestion de trésorerie,
- les critères de cette gestion en matière d'allocation d'actifs et de diversification du risque, notamment pour le choix des dépositaires et des gestionnaires des OPCVM retenus, et
- les modalités de suivi de la performance et de la position de trésorerie.

Pour renforcer encore sa liquidité, notamment dans le contexte des acquisitions aux États-Unis réalisées en 2008, le Groupe a mis en place en octobre 2008 auprès d'un syndicat de banques françaises un crédit multidevises de 300 millions d'euros, remboursable pour moitié in fine au bout de cinq ans et pour moitié amortissable linéairement au terme des quatre premières années. Dans le cadre de ce crédit, le Groupe a pris l'engagement, en plus des clauses contractuelles habituelles, de respecter au niveau



de ses comptes consolidés, à la fin de chaque exercice, un niveau maximum de 1 pour le ratio Dette Nette / Fonds Propres et de 3 pour le ratio Dette Nette / Résultat opérationnel avant amortissements et provisions. En cas de défaut, les banques seraient susceptibles de demander le remboursement anticipé de ce crédit. Le Groupe présentant au 31 décembre 2008 une situation de trésorerie nette excédentaire, les calculs de ces ratios sont à cette date dépourvus de signification. Le Comité d'Audit du Groupe prévoit de faire porter une partie de ses travaux au cours de l'exercice 2009 sur l'examen des outils et procédures de gestion de trésorerie du Groupe.

Dans le cadre de sa charte de trésorerie, la trésorerie centralisée du Groupe sélectionne les supports de placement de ses excédents de trésorerie en fonction notamment des notations de leurs gestionnaires et de leurs dépositaires. Elle veille également à ne pas détenir plus d'un certain pourcentage d'un OPCVM monétaire, et à ce que chaque ligne ne représente pas plus d'un certain pourcentage de l'encours total de ses placements. Elle veille au choix des établissements bancaires avec lesquels elle souscrit ses instruments dérivés de change.

Dans le cadre de ses opérations commerciales, le Contrôle de Gestion du Groupe veille au respect des limites de crédit applicables à ses clients internationaux (notamment distributeurs et agents), notamment à l'occasion de l'enregistrement de nouvelles commandes. Il surveille également globalement l'évolution des délais moyens de règlement au sein de ses filiales.

Dans le cadre de ses partenariats, la Direction Financière du Groupe valide, avec l'appui de la Direction Juridique et de la Direction du Développement, les dispositions contractuelles visant à protéger le Groupe contre les conséquences négatives potentielles d'une défaillance éventuelle de ses partenaires.

- L'identification et la comptabilisation des risques

Conjointement à la démarche globale de gestion des risques et avec un objectif d'optimisation permanente de la gestion des risques d'ordre financier, la Direction Financière et Administrative a instauré un processus de gestion des clôtures comptables basé sur trois éléments de contrôle majeurs. Ces éléments sont :

- la tenue de réunions de pré-clôture pour identifier en amont les risques potentiels avec l'appui des responsables financiers des filiales et du Contrôle de Gestion du Groupe,
- le contrôle des informations fournies par les filiales pour consolidation par la Direction Comptable du Groupe afin de garantir la conformité de la traduction comptable,
- la tenue de dossiers permanents afin de suivre l'évolution des risques identifiés au cours des périodes comptables ultérieures.

Le Comité d'Audit du Groupe participe en présence des Commissaires aux Comptes aux réunions de pré-clôture, ainsi qu'aux réunions de synthèse des comptes semestriels et annuels du Groupe.

### 5.3.2.2. Traitement et transfert des risques

Les activités de contrôle et de gestion des risques menées au sein du Groupe sont décrites ci-après au paragraphe 5.4. Organisation générale du contrôle interne et de la gestion des risques.

### 5.3.3. Activités de contrôle

Les activités de contrôle sont constituées par l'ensemble des procédures et règles de contrôle qui visent à s'assurer que les risques sont pris en compte et que les directives de la Direction du Groupe sont mises en application.

### 5.3.4. Information et communication

Les activités d'information et de communication permettent d'identifier, de collecter et de communiquer l'information pertinente pour pouvoir assumer les responsabilités corrélatives afin que des décisions informées puissent être prises.

### 5.3.5. Pilotage

Les activités de pilotage comprennent la revue périodique des contrôles, grâce aux activités de supervision exercées par la Direction, notamment au sein du comité de Direction et de ses comités spécialisés.

## 5.4 Organisation générale du contrôle interne et de la gestion des risques

Le Groupe exerce son activité dans un secteur unique et présente une intégration verticale de ses métiers. Au sein de ses métiers, présentés ci-dessous, le Groupe est organisé en sous-ensembles opérationnels (les « *Business Units* ») dotés d'un réel pouvoir de décision et d'exécution, les options stratégiques globales étant toutefois préparées et arrêtées pour l'ensemble du Groupe.

Les métiers du Groupe sont :

- la Recherche et le Développement pharmaceutique ;
- les affaires industrielles ;
- les activités de *marketing* et ventes, organisées géographiquement par pays ou groupe de pays, en fonction de leur taille et de la maturité de leur développement.

Les fonctions centrales sont :

- la Direction générale ;
- le département de planning stratégique ;
- le département *marketing* stratégique ;
- la Direction financière, comprenant notamment le Secrétariat général, la Direction des relations Investisseurs, la Direction Fiscale, l'audit interne et la Direction des services informatiques du Groupe ;
- la Direction du *Business Development* ;
- la Direction des affaires juridiques ;
- Les Directions Qualité, Environnement, Santé et Sécurité
- la Direction de la propriété intellectuelle ;
- la Direction des ressources humaines ;
- la Direction de l'information ;
- la Direction des affaires publiques et de la communication ;
- La Direction des approvisionnements et de la logistique (*supply chain*) et des achats.

Les *Business Units* sont animées par trois types de processus :

- les processus opérationnels qui déclinent les métiers du Groupe autour de la chaîne de valeur constituée par la découverte, le développement et l'enregistrement des médicaments, la production et la gestion des

approvisionnements et de la logistique (*supply chain*) des médicaments ainsi que la promotion et la commercialisation des médicaments ;

- les processus de pilotage qui relèvent de la Direction générale du Groupe et concernent l'organisation, la planification, l'élaboration, la communication et le suivi de la stratégie du Groupe ;
- les processus support qui contribuent à l'optimisation et au contrôle des processus opérationnels et à la protection des actifs du Groupe : finance, ressources humaines, affaires publiques et communication, gestion des affaires juridiques, et gestion du secrétariat général.

Le Groupe exerce ses activités au plan international, ce qui génère des risques qui sont décrits au paragraphe 4.1.11 du présent document de référence. Ces risques sont gérés au sein des *Business Units* avec un support et un contrôle exercé au niveau des fonctions centrales.

#### **5.4.1 Le contrôle interne et la gestion des risques mis en œuvre par les comités**

##### **5.4.1.1 Le Conseil d'administration et ses comités spécialisés**

La mission du Conseil et de ses comités spécialisés, ainsi que l'organisation et le fonctionnement de la Direction générale, ont été présentés dans la première partie de ce rapport.

Une autoévaluation du mode de fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée lors de sa séance du 22 janvier 2009. Celle-ci a mis en avant le fonctionnement très satisfaisant du Conseil et de ses comités spécialisés. Les administrateurs ont notamment souligné une amélioration continue de la hiérarchisation des sujets, de la qualité des documents transmis, de la présence à bon escient du management et de la place plus grande laissée aux débats.

##### **5.4.1.2 Le comité de Direction**

Il a vocation à gérer les affaires courantes de la Société et assurer la coordination des différentes actions scientifiques, commerciales, stratégiques, juridiques et financières entreprises par le Groupe.

Sous la direction du Président-directeur général, il pilote la stratégie et la performance du Groupe, examine sa situation financière et sa trésorerie prévisionnelle, revoit et autorise les opérations qui lui sont soumises en connaissance des risques décrits aux paragraphes 4.1.10 et 4.4 du présent document de référence et fixe les objectifs des Directions opérationnelles et fonctionnelles. Le comité de Direction est également chargé de fournir au Conseil d'administration des informations et des recommandations sur les sujets relatifs à la stratégie et à l'activité du Groupe. Le comité de Direction s'assure également de la situation des cadres dirigeants et scientifiques essentiels du Groupe compte tenu de la dépendance du Groupe vis-à-vis de certains d'entre eux (risque décrit au paragraphe 4.1.12 du présent document de référence).

Le comité de Direction a en outre la charge d'assurer la cohérence dans la gestion des affaires du Groupe et de veiller, au côté du Président-directeur général, à la mise en œuvre des décisions du Conseil d'administration.

Le comité de Direction est composé de la façon suivante :

- Président-directeur général : Jean-Luc Bélingard ;
- Directeur administratif et financier : Claire Giraut ;

- Directeur des ressources humaines : Frédéric Babin ;
- Directeur des opérations : Christophe Jean ;
- Directeur Découverte et Innovation : Jacques-Pierre Moreau ;
- Directeur du *Corporate Development* : Stéphane Thiroloix ;
- Directeur de la production et de l'approvisionnement : Eric Drapé.

Le comité de Direction se réunit en général deux fois par mois.

Des comptes-rendus, rédigés à l'issue de chaque réunion, sont diffusés aux membres du comité, et, de manière sélective, aux collaborateurs chargés de mener à bien les actions décidées.

Le comité de Direction est assisté dans sa mission par des comités techniques dont le rôle est décrit ci-après.

##### **5.4.1.3 Le comité de Management (Management Committee)**

Ce comité a été instauré en 2007 sous l'égide du Président-directeur général et du comité de direction. Il s'est réuni à cinq reprises en 2008. Il est composé des membres du comité de Direction, et des principaux responsables du Groupe. Ses quatre missions sont d'assurer le déploiement et la mise en œuvre des décisions du comité de direction, d'assister le comité de Direction en communiquant dans l'organisation des projets lui étant soumis, de promouvoir les interactions entre les différents départements et de surveiller la performance opérationnelle du Groupe.

##### **5.4.1.4 Les Portfolio Management Teams (PMT)**

Sous l'autorité du comité de Direction du Groupe, les PMT ont pour objectif d'élaborer la stratégie du Groupe dans chacun de ses domaines thérapeutiques (médecine générale, endocrinologie, oncologie, neurologie et hématologie), et de coordonner sa mise en œuvre. Les PMT regroupent de manière transversale des représentants des métiers du Groupe. Un responsable est nommé pour chacune d'entre elles, rapportant directement au comité de Direction. Dans le cadre de leur travail d'élaboration de la stratégie, elles concentrent leurs efforts sur l'évaluation des besoins des marchés et des patients, sur la connaissance scientifique des domaines thérapeutiques concernés, sur la situation actuelle et prévisionnelle des projets de Recherche et de Développement du Groupe, ainsi que sur l'identification et la qualification d'opportunités de croissance externe dans le cadre des priorités stratégiques.

##### **5.4.1.5 Strategic Product Planning Committee (SPPC)**

Le SPPC, sous l'autorité du comité de Direction, est un organe de pilotage du portefeuille de produits en développement et de préparation des opportunités de croissance externe d'Ipsen.

Le SPPC est composé de représentants des différents métiers du Groupe, ainsi que des principales fonctions support (finance, juridique, propriété intellectuelle, développement clinique, marketing et *business development*).

En matière de développement, le SPPC valide, en fonction des données présentées, le franchissement des étapes clés et la mise en œuvre de phases d'investissement significatif prévues dans les Plans validés par le comité de Direction. Le cas échéant, il valide également des recommandations d'altérations des dits plans en fonction des données présentées.

En matière de partenariats, le SPPC valide en fonction des données présentées, l'équilibre stratégique et financier des projets soumis par les PMT et prépare, les décisions du comité de Direction sur les opportunités de croissance externe qui lui sont soumises.

Le SPPC a pour objectif d'enrichir et de différencier le portefeuille de produits dont dispose le Groupe et à améliorer ainsi l'équilibre de ce portefeuille résultant notamment de la part des principaux produits (dont une description figure au paragraphe 4.1.1 du présent document de référence) dans son chiffre d'affaires consolidé.

Le SPPC rend régulièrement compte de ses actions, afin de s'assurer du respect de la mission qui lui est confiée et de l'atteinte des objectifs établis. Un compte rendu de réunion est établi à l'issue de chaque séance et diffusé à ses membres et au Président-directeur général. À l'issue de chacune de ses réunions, les activités et décisions du SPPC sont également présentées au comité de Direction. Deux fois par an, une évaluation formelle est réalisée par les membres du SPPC. Cette évaluation comprend notamment la présentation d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs de performance tels que l'évolution du portefeuille de R&D du Groupe, les caractéristiques des décisions prises et la fréquence des réunions.

#### 5.4.1.6 Le Comité de Préparation des Communications Financières (Financial Communication Planning Committee ou FCPC)

Ce comité a pour mission de préparer les éléments de la communication financière récurrente et d'élaborer puis de mettre à jour les projets qui sont soumis pour approbation au comité de Direction. Ses membres sont sollicités par la Direction financière pour participer à l'élaboration et à la validation des principaux documents et publications utilisés par le Groupe dans le cadre de ses contacts avec les marchés.

Les membres permanents de ce comité, placés sous la responsabilité du Directeur administratif et financier, représentent les principales fonctions du Groupe.

#### 5.4.1.7 Le comité de Corporate Disclosure

Ce comité a pour mission de préparer pour le comité de Direction la communication et les déclarations relatives aux événements non prévisibles qui pourraient avoir un impact sensible sur la valorisation du titre Ipsen.

Ce comité est composé de quatre personnes réunissant le Directeur administratif et financier, le Directeur juridique, le Directeur de la communication et le Directeur médical et s'adjoint le cas échéant d'autres participants. Il se réunit selon les besoins et fournit au comité de Direction les éléments nécessaires à sa prise de décision.

#### 5.4.1.8 L'organisation de gestion des alliances

À l'initiative du comité de Direction, des équipes transversales sont nommées afin de surveiller le bon déroulement des principaux projets menés dans le cadre d'alliances avec des tiers et de gérer les risques correspondants de dépendance dans le développement et la commercialisation de certains produits, risques dont une description figure aux paragraphes 4.1.6 et 4.1.7 du présent document de référence. Chaque équipe regroupe, sous l'autorité d'un « Alliance manager », des représentants des différents métiers concernés, ainsi que des représentants des fonctions support. Chaque équipe constitue un point d'entrée centralisé pour chaque alliance. Ces équipes ont pour objectif de veiller à ce que

les alliances conclues par le Groupe se réalisent dans les meilleures conditions conformément aux stipulations des accords conclus. Elles sont également chargées de la bonne coordination des travaux et réunions entre les parties.

Dans le courant de l'exercice 2008, l'activité de gestion des alliances a été structurée. Trois responsables dédiés au suivi et à l'animation des alliances ont été nommés pour l'Europe, le Japon et l'Amérique du Nord. Ils sont rattachés au Corporate Business Development

#### 5.4.1.9 Le planning stratégique Groupe

Rattaché au Directeur des opérations, le département du planning stratégique Groupe a pour objectifs de coordonner l'élaboration du plan à quatre ans du Groupe, et de réaliser des études relatives à l'organisation et à l'activité du Groupe ou aux opérations de croissance externe du Groupe. Dans le cadre de sa mission, le planning stratégique prend notamment en compte, en coordination avec la Direction des opérations, la situation concurrentielle du Groupe et en particulier les risques liés à la concurrence sur le marché décrits au paragraphe 4.2.1 du présent document de référence. Ses recommandations sont adressées au comité de Direction du Groupe.

#### 5.4.1.10 Les comités opérationnels

**Le comité opérationnel de Recherche** (*Research Operating Committee*) est animé par le Directeur de la Recherche et de l'Innovation du Groupe. Ce comité est composé des responsables des fonctions opérationnelles et de support dans ce domaine. Il se réunit au minimum mensuellement pour prendre les décisions en matière organisationnelle, budgétaire et technique sur les projets et les partenariats en matière de Recherche et Innovation et pour se prononcer sur des changements fondamentaux de processus ou d'outils.

**Le comité de Développement Corporate** du Groupe (*Corporate Development Committee*) est animé par le Vice-Président Exécutif du Développement Corporate du Groupe. Il est composé des responsables des activités opérationnelles et fonctionnelles de ce domaine (Développement Pré-Clinique et Clinique, Développement Pharmaceutique, Affaires Réglementaires Globales, Business Development Groupe et Affaires Juridiques Groupe, Ressources Humaines, Contrôle de Gestion) ainsi que de fonctions partenaires telles que le Marketing Stratégique Groupe et la Recherche Translationnelle, selon l'ordre du jour. Les réunions sont bimensuelles pour piloter les projets et partenariats du Groupe et décider des évolutions de l'organisation requises par la stratégie du Groupe.

**Le comité de Développement** (*Development committee*) pré-clinique et clinique est animé par le Directeur du Développement et le Directeur Médical (*Chief Medical Officer*) du Groupe. Il est également composé des responsables des fonctions opérationnelles et des fonctions « support » dans ce domaine.

Le comité de Développement se réunit mensuellement pour examiner le planning et la réalisation des programmes de développement pré-cliniques et cliniques dans le respect des normes techniques, réglementaires et éthiques établies et assurer la gestion des risques décrits aux paragraphes 4.1.4, 4.1.6 et 4.2.2 du présent document de référence.

**Le comité de Direction de la production** (*Manufacturing Executive Team*) est animé par le Directeur industriel du Groupe et est composé des responsables des sites industriels du Groupe et des directeurs de fonctions. Cet organe de

gouvernance analyse la performance des sites industriels du Groupe au regard des objectifs budgétaires, effectuer la revue des projets en cours, et revoit les principaux points d'attention relatifs aux sites industriels ou aux produits fabriqués, notamment les risques de dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication de certains produits et les risques liés aux ruptures d'approvisionnement et autres perturbations décrits aux paragraphes 4.2.3 et 4.2.4 du présent document de référence. Le MET, qui se réunit mensuellement, contribue également à la communication interne au sein de l'entreprise en relayant des informations entre le comité de Direction et les sites.

**Le comité des Opérations** est animé par le Directeur des opérations et est composé de responsables de chacune des principales Business Units chargées de la commercialisation des produits, ainsi que de représentants des fonctions support. Il se réunit mensuellement pour examiner les performances du Groupe ; il réalise à cette occasion une revue du chiffre d'affaires et des activités de promotion des produits sur les différents marchés locaux et régionaux, ainsi que des principales procédures opérationnelles applicables avant leur mise en œuvre. Cette organisation est déclinée régionalement pour les *business units*.

#### 5.4.1.11 Le Code Éthique et le comité d'éthique

À l'initiative du comité de Direction, le Groupe a mis en place le 1<sup>er</sup> juillet 2005 un code de conduite éthique en affaires (le « Code Éthique») applicable à l'ensemble des salariés du Groupe. Le Code Éthique expose les principes généraux d'éthique attendus de la part de chacun des employés du Groupe dans le cadre de leur activité professionnelle (droit de la concurrence, prévention des conflits d'intérêt, relations avec les tiers, cadeaux et divertissements, états financiers et prévention de la fraude) et synthétise les principales dispositions légales existantes relatives aux relations entre le Groupe et les tiers.

Le comité de Direction a corrélativement mis en place un comité d'éthique indépendant de la hiérarchie du Groupe pour laisser la possibilité aux salariés qui le souhaitent de faire part à ce comité de tout fait ou présomption d'irrégularité ou d'infraction au Code Éthique. Le comité d'éthique est doté d'un pouvoir d'investigation de ces signalements et présente les conclusions de ses investigations directement au comité de Direction du Groupe. Le comité d'éthique n'a été saisi qu'une fois, dans le cadre d'un litige de droit social, en toute fin d'exercice 2008, et l'examen du dossier est en cours.

Le rapport d'activité du comité relatif aux activités de 2007 a été émis par son président à l'intention du Comité de Direction en début d'exercice 2008. Les rôles de conseil, d'assistance et d'investigation du comité d'éthique y sont réaffirmés.

Les actions relatives à l'éthique déployées en interne sous l'égide du comité d'éthique ont pour objectif de répondre aux quatre missions suivantes :

- la formation des collaborateurs du Groupe aux valeurs et aux principes éthiques de l'entreprise,
- la vérification de la bonne communication du Code de Conduite Éthique en Affaires dans l'entreprise et la bonne connaissance et application de ses valeurs et principes éthiques,
- le conseil, l'assistance et l'investigation des requêtes pour tous les salariés du Groupe,

- la proposition des évolutions ou recommandations nécessaires dans le domaine de l'éthique.

À l'issue de la cartographie des risques juridiques décrite au paragraphe 4.3 ci-dessus, la Direction juridique Groupe a élaboré un plan d'action dénommé programme d'éthique et de conformité décliné en quatre thèmes qui sont :

- la protection de l'innovation par le respect de la propriété intellectuelle et de la confidentialité ;
- l'engagement (ou bien l'objectif) de mieux soigner par l'excellence de nos solutions thérapeutiques, des produits de la plus haute qualité et une information produit complète, sincère et exacte ;
- le respect du droit commercial et du droit de la concurrence ;
- l'intégrité des pratiques à l'égard des patients, professionnel de Santé, organismes publics, agents publics, actionnaires, et salariés.

Le programme d'éthique et de conformité comporte deux volets :

- La création et la dispensation de formations ciblées par fonction pour l'ensemble des collaborateurs sur des sujets identifiés comme pouvant être générateurs de risques à caractère juridique pour le Groupe. Ces formations, initiées en 2007 sur le thème de droit de la concurrence, se sont poursuivies en 2008 sur les thèmes de la prévention de la corruption de fonctionnaire et sur les relations avec les professionnels de santé, et le Groupe prévoit de continuer ces actions de formation au cours de l'exercice 2009.
- L'organisation de réunions de discussion pour aborder les questions soulevées dans un guide de discussion détaillant les principes énoncés dans le Code Éthique. Ces réunions se tiennent au sein des unités opérationnelles du Groupe au niveau managérial dans le cadre de la ligne hiérarchique. Cette initiative a été lancée en décembre 2007 et a vocation à être poursuivie chaque année. Près d'une centaine de réunions se sont tenues au titre de l'exercice 2008 dans toutes les divisions du Groupe, offrant ainsi aux managers l'opportunité d'adresser les principes édictés par le Code de Conduite en Affaires du Groupe.

#### 5.4.2 Le contrôle interne et la gestion des risques mis en œuvre par les Directions centrales

##### 5.4.2.1 Les Directions Qualité et Environnement, Santé et Sécurité

Au niveau du Groupe, deux entités contribuent particulièrement à la qualité et leur rôle est de soutenir les besoins de l'ensemble du Groupe en matière de Recherche et Développement et d'Opérations industrielles.

La première entité, dénommée *International Quality Assurance*, agit sous l'autorité de la Direction de la Recherche et Développement. Elle a pour objectif de s'assurer que les essais cliniques sont réalisés en respectant les bonnes pratiques cliniques (GCP) et les bonnes pratiques de laboratoire (GLP).

La seconde entité, dénommée Qualité Groupe, est placée sous l'autorité des opérations industrielles. Elle a pour objectif d'établir des systèmes qualité afin de s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication des produits (GMP) pour tous produits en cours de développement clinique ou enregistrés.



Ces entités ont établi des protocoles de vérification et d'audit dans leur domaine. Ces protocoles sont destinés à s'assurer de la bonne application de la réglementation et des procédures correspondantes édictées, le cas échéant, par le Groupe, ainsi qu'à communiquer les résultats obtenus à la Direction de la Société. Les paramètres qualitatifs sont évalués avec des indicateurs prédéfinis dans tous les domaines de la qualité.

Par ailleurs, chaque site de production dispose d'une Direction assurance qualité chargée d'établir et de contrôler la conformité des opérations, systèmes et produits. Ces sites disposent également de leurs protocoles d'audit et de mesure de la performance, déclinés d'après les référentiels du Groupe.

Le Groupe dispose d'une direction Environnement, Santé et Sécurité au niveau siège. Fin de l'année 2007, cette fonction a été renforcée par la création d'un poste de Directeur EHS (« *Environment, Health and Safety* » ou Environnement, Santé et Sécurité) au niveau Groupe afin de fournir les lignes directrices de la stratégie EHS Ipsen. Cette direction établit la politique, la stratégie, les standards, la gouvernance EHS et s'assure de l'alignement, de la consistance et de la conformité des sites Ipsen. En 2008, elle a poursuivi l'harmonisation des sites en termes de système de management, avec la création de Standards EHS Globaux.

#### 5.4.2.2 La Direction des affaires juridiques

La Direction des affaires juridiques a pour objectif la gestion des risques juridiques du Groupe, notamment le suivi des procédures judiciaires et administratives telles que visées au paragraphe 4.3.3 du présent document de référence. Elle joue un rôle d'assistance, d'optimisation et de contrôle dans l'élaboration des engagements contractuels liant le Groupe et les tiers. La Direction des affaires juridiques a mis en œuvre une procédure de saisine qui fixe notamment pour l'ensemble des sociétés du Groupe les modalités selon lesquelles elle doit être consultée de façon impérative.

Elle est également responsable de la gestion de l'ensemble des litiges et contentieux impliquant les sociétés du Groupe et est chargée de la définition et de la mise en œuvre du programme d'éthique du Groupe.

#### 5.4.2.3 La Direction de la propriété intellectuelle

La Direction de la propriété intellectuelle a pour objectif (i) de protéger les actifs incorporels du Groupe, notamment les inventions, marques, créations immatérielles telles que les logos, les noms de domaine et le savoir-faire et (ii) de défendre et de valoriser le portefeuille de propriété intellectuelle du Groupe en renforçant sa position vis-à-vis des tiers compte tenu notamment des risques décrits aux paragraphes 4.1.5, 4.1.9, 4.1.12, 4.2.5 et 4.2.6. du présent document de référence. Elle joue un rôle de veille, d'information et de conseil pour la Direction et l'ensemble des sociétés du Groupe, notamment en fournissant des informations stratégiques aidant à définir la politique de propriété intellectuelle associée aux activités du Groupe.

#### 5.4.2.4 La Direction de l'information

La Direction de l'information a notamment pour mission d'élaborer le schéma directeur des systèmes d'information et, dans ce cadre, de développer, mettre en œuvre, exploiter et contrôler les solutions informatiques utilisées au sein du Groupe. Afin de s'assurer de la cohérence et de la pérennité de cet environnement, la fonction de gouvernance des systèmes d'information structure les modes de direction et de

fonctionnement en veillant à l'alignement entre portefeuille de projets informatiques et priorités de l'entreprise, en gérant les ressources engagées et en veillant à la sécurité et à la qualité du système d'information.

L'évaluation des performances est réalisée d'une part, au titre de la conformité aux exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique pour les applications impliquées dans la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits et, d'autre part, au titre de la gouvernance des systèmes d'information, grâce à des audits externes ou internes et des diagnostics de la conformité au référentiel interne réalisés par les coordinateurs dans les filiales du Groupe.

En 2008, les actions ont porté entre autres sur l'élaboration d'un nouveau cadre de gestion des coûts informatiques dans le contexte de la mise en place au sein du Groupe d'un système de gestion intégré, l'exécution d'un vaste programme de sensibilisation et de formation des collaborateurs du Groupe à la sécurité de l'information, et au renforcement des procédures et méthodes de qualité et de validation

#### 5.4.2.5 La Direction des affaires publiques et de la communication

La Direction des affaires publiques et de la communication a notamment pour mission d'élaborer et de piloter la mise en œuvre de la stratégie de communication du Groupe. Elle établit le programme des actions de communication prioritaires, veille à la cohérence et contrôle l'exactitude et la pertinence de l'information diffusée en interne comme à l'extérieur du Groupe.

Les règles de conduite ont été formalisées, portées à la connaissance de l'ensemble des salariés et font l'objet de présentations spécifiques pour certaines catégories de collaborateurs.

#### 5.4.3 Le contrôle interne mis en œuvre au sein des processus opérationnels

##### 5.4.3.1 Pharmacovigilance

Partie intégrante de la Direction de la Découverte et de l'Innovation du Groupe, la pharmacovigilance est rattachée au Directeur médical du Groupe. Elle a pour objectif la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des produits en développement et commercialisés par le Groupe. La pharmacovigilance s'assure aussi que les obligations réglementaires du Groupe relatives à ces trois activités sont remplies sur l'ensemble des territoires sur lesquels il opère.

La pharmacovigilance comporte :

- la collecte des effets indésirables signalés au Groupe, et des informations s'y rapportant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et de détection de signal ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité en matière d'emploi des médicaments.

##### 5.4.3.2 Environnement, Santé et Sécurité (EHS)

Chaque site de production et de recherche et développement dispose d'un département EHS chargé de définir les règles internes de prévention et de s'assurer que les sites opèrent en conformité par rapport aux exigences légales de sécurité tels que décrites au paragraphe 4.1.8 de ce document. Ces départements EHS mettent en place les actions de protection

et de prévention permettant d'assurer la sécurité du personnel et la protection de l'environnement afin de pallier, notamment, aux risques inhérents à l'utilisation de matières dangereuses mentionnées au paragraphe 4.4.3 de ce document. Après une série d'audit EHS en 2006 et une revue des sites en 2008 par l'EHS Groupe, les sites ont mené des plans d'actions d'amélioration en termes d'EHS et ont travaillé afin d'aligner et d'établir des règles de bonnes pratiques communes, notamment pour la mise en place des revues de direction ainsi que pour l'élaboration de Standards Globaux alignés. Les principaux domaines d'amélioration ont été le maintien de la vigilance en terme d'accidents du travail, d'éducation sur les risques chimiques et une sensibilisation sur l'empreinte environnementale du Groupe.

#### 5.4.3.3 Logistique et achats

La fonction logistique a pour objectif de piloter la performance des flux et des systèmes d'information logistiques, de façon à sécuriser et optimiser l'approvisionnement par les usines des marchés sur lesquels opère le Groupe, notamment compte tenu des risques visés au paragraphe 4.2.4 du présent document de référence.

Grâce au programme de refonte des relations entre les sites de production et les marchés opérationnels mis en œuvre en 2006, le Groupe a harmonisé et formalisé les règles de gestion industrielle. Grâce à la nouvelle organisation et aux procédures et systèmes mis en place, le Groupe a également amélioré la coordination des prévisions de vente, du plan de production industrielle et des stocks de produits finis, ainsi que son contrôle du niveau de ces stocks.

Un programme d'achat (Value Improvement Program) a été initié en 2008 afin d'optimiser les achats du Groupe. Il s'applique à l'ensemble des catégories d'achats du Groupe et vise à réduire les coûts d'achat et à améliorer le choix des fournisseurs. Ce programme pluriannuel comprend notamment l'harmonisation des procédures opérationnelles et la redéfinition des responsabilités au sein des diverses entités du Groupe. Les modes organisationnel et opératoire et le processus d'évaluation ont été définis. Le Groupe a conçu et testé en 2008 un reporting mensuel des économies constatées en termes de réduction et d'optimisation des dépenses par catégorie d'achat et par pays.

Par ailleurs, une fonction excellence Opérationnelle visant à l'analyse et à l'amélioration de la performance des processus opérationnels du Groupe a été créée en 2008. Son objectif est de générer des gains de productivité significatifs pour le groupe à travers une méthode d'optimisation des processus de fabrication et de flux dite « Lean Six Sigma ».

#### 5.4.3.4 Assurances et gestion des risques

Sous l'autorité du Secrétariat général, rattaché à la Direction financière du Groupe, la fonction « assurances et gestion des risques » a pour objectifs :

- l'identification et la réduction des risques, notamment en matière de responsabilité – produit visés au paragraphe 4.2.8, environnementaux visés au paragraphe 4.1.13 et de la dépendance vis-à-vis de son outil de production visé au paragraphe 4.2.9 du présent document de référence, en assistant la mise en place des actions de prévention nécessaires et en assurant le suivi des plans d'action locaux ;
- l'apport d'un support technique aux divisions opérationnelles pour réaliser la cartographie des risques et en gérer la documentation ;

- l'arbitrage du transfert aux assurances des risques résiduels ;
- la négociation et le suivi des polices d'assurances du Groupe et la gestion des risques tels que décrits au paragraphe 4.5 du présent document de référence ;
- l'apport d'un support technique aux sociétés du Groupe à l'occasion de la négociation et du suivi des polices d'assurances locales en veillant à l'adéquation entre les activités du Groupe et les couvertures d'assurance correspondantes ;
- la gestion des sinistres d'un point de vue assurance, et
- le suivi des engagements juridiques du Groupe et de leurs conséquences en matière de responsabilité.

Les performances sont rapportées au comité de Direction dans un rapport annuel traitant de l'évolution des sinistres et du budget des primes, des actions de gestion des risques basées sur leur évaluation et leur contrôle et du renouvellement des garanties. Une communication annualisée des couvertures et procédures est assurée auprès des responsables opérationnels et financiers.

#### 5.4.3.5 Audits

L'industrie pharmaceutique est extrêmement réglementée au niveau national et international. De nombreuses lois et réglementations encadrent l'ensemble des activités du Groupe, depuis les activités de recherche et de développement clinique jusqu'à la production des principes actifs et des médicaments ainsi que leur promotion. En outre, les sites de production du Groupe et les systèmes d'information sont régulièrement inspectés par les agences réglementaires.

Les Directions Environnement, Santé et Sécurité et Qualité, du Groupe pour la Recherche et Développement ainsi que les Opérations industrielles réalisent des missions d'audit des activités relevant de leur supervision afin de s'assurer de la conformité réglementaire et interne à Ipsen. Pour soutenir cette fonction, le Groupe a créée en 2008 un poste de Directeur Évaluation et Amélioration pour gérer tous les audit QEHS (*Quality Environment Health Safety*) de compliance aux normes GMP (*Good Manufacturing Practices*).

Ipsen a complété une série d'audits EHS qui ont été menés sur les sites de recherche et de production en Europe et aux États Unis. Suite à cette démarche, un processus d'audit périodique de conformité aux exigences réglementaires EHS ainsi qu'aux Standards Globaux EHS du Groupe a été mis en place et est prévu d'être déployé sur certains sites du Groupe dans le courant de l'exercice 2009.

Le plan d'audit interne annuel du Groupe est établi à partir d'une analyse de ses risques stratégiques et budgétaires, des principaux objectifs et des projets en cours. Il est élaboré par la Direction Financière, discuté par le Comité de Direction puis validé par le Comité des Comptes du Groupe. En 2008, l'audit interne a réalisé dans le cadre du plan d'audit annuel une quinzaine de missions d'évaluation ou de conseil sur les périmètres des divisions et certains processus fonctionnels du Groupe, comprenant notamment certaines missions de suivi des missions réalisées au cours des exercices précédents. Le cas échéant, des plans d'amélioration ont été définis dans le cadre des conclusions de ces missions, pour être mis en œuvre dans une optique d'amélioration de l'efficacité des processus et de renforcement du contrôle interne. Les conclusions de ces missions ont fait l'objet de



notes détaillées transmises aux entités auditées et à leurs responsables opérationnels, ainsi que de notes de synthèse à l'attention des membres concernés de la Direction du Groupe et transmises aux membres du Comité d'Audit.

## 5.5 Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

### 5.5.1 Objectifs et acteurs

Sous l'autorité de la Direction financière du Groupe, le contrôle interne de l'information comptable et financière est organisé autour des objectifs suivants :

- l'élaboration des états financiers consolidés en conformité avec les lois et réglementations applicables ;
- le pilotage des processus budgétaire et prévisionnel ;
- la revue de la performance du Groupe et des écarts par rapport aux prévisions ;
- la revue du reporting mensuel de gestion pour chacune des entités du Groupe ;
- la gestion des affaires fiscales et la supervision des actes relatifs au droit des sociétés pour l'ensemble des filiales du Groupe, la gestion de la trésorerie et du financement du Groupe ;
- le contrôle de l'intégrité des activités relatives à l'élaboration de l'information comptable et financière.

### 5.5.2 Procédures d'établissement des comptes consolidés

Le Contrôleur du Groupe anime de manière centralisée avec ses collaborateurs de la Direction Comptable l'exploitation des informations transmises par les Directions financières des filiales dans le cadre de la production des comptes consolidés du Groupe :

- les états financiers communiqués par chaque Filiale sont analysés avant d'être importés en consolidation ;
- les états financiers sont rapprochés des indicateurs de gestion suivis par le contrôle de gestion ; la situation des ventes, l'endettement consolidé, les investissements et les effectifs sont rapprochés des suivis périodiques réalisés par le contrôle de gestion et la trésorerie Groupe.

La Direction Comptable du Groupe, dans le cadre de son activité de production des états financiers consolidés, élabore les manuels de principes comptables, de reporting de gestion (en collaboration avec la Direction du Contrôle de gestion Groupe) et les plans de comptes applicables pour l'élaboration des états financiers du Groupe, afin que l'ensemble des Filiales du Groupe produisent des informations homogènes et conformes aux principes comptables appliqués par le Groupe.

Par ailleurs, la Direction Comptable Groupe vérifie la sincérité et l'exhaustivité des informations à caractère comptable et financier présentées par le Groupe dans le cadre de sa communication externe.

Au terme de l'exercice 2008, le nouveau système informatique de gestion intégrée du Groupe est opérationnel en Espagne, Italie, Allemagne, Belgique et pour la filiale de la côte Est des États-unis. Il a été déployé pour les sociétés françaises gérées par l'entité comptable du Groupe basée au siège le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et contribue ainsi à l'optimisation des processus financiers et du pilotage de l'activité. Au cours des

exercices à venir, le Groupe prévoit d'étendre ce système aux filiales industrielles du groupe et intégrera les activités de production.

### 5.5.3 Lettre de représentation périodique

À l'occasion de chaque clôture comptable, la Direction générale et financière de chacune des sociétés du Groupe confirme par écrit, dans les termes déterminés par la Direction générale du Groupe, la conformité de ses états financiers et de ses processus opérationnels à l'ensemble des lois et règlements applicables.

### 5.5.4 Procédures de contrôle de gestion

Le contrôle de gestion est organisé autour des métiers du Groupe. Il émet les instructions relatives à l'établissement des informations budgétaires et prévisionnelles. Il contrôle la qualité des informations reçues, d'une part, à l'occasion des reportings mensuels et, d'autre part, dans le cadre de la préparation du budget et des états prévisionnels.

Le contrôle de gestion analyse également les performances effectives du Groupe et leurs écarts par rapport aux prévisions. Il mène en outre des travaux visant à identifier et quantifier les risques et opportunités sur les informations financières budgétaires et prévisionnelles et conseille au plan financier les responsables opérationnels du Groupe. Au sein de la Direction Administrative et Financière, les Contrôleurs de Gestion sont placés sous l'autorité du Contrôleur du Groupe.

### 5.5.5 Procédure d'autorisation des investissements

Cette procédure a pour but d'apprécier l'opportunité des investissements du Groupe, indépendamment des processus budgétaires et prévisionnels, et de collecter les informations et autorisations nécessaires à la réalisation de l'investissement. Un dossier de synthèse est établi afin de centraliser l'ensemble des conclusions pertinentes à la prise de décision au niveau approprié.

Cette procédure est déployée sur l'ensemble des usines du Groupe.

### 5.5.6 Procédure d'autorisation financière

Cette procédure fixe les seuils d'engagement autorisés pour les responsables opérationnels et la liste des personnes autorisées à agir.

### 5.5.7 Financement et trésorerie

La gestion de la Trésorerie du Groupe est centralisée afin d'améliorer la protection des actifs financiers du Groupe et la liquidité des opérations. Les expositions aux risques de change et aux risques de taux d'intérêts sont gérées par le département Trésorerie Groupe et les opérations engagées sont directement liées aux activités opérationnelles ou financières du Groupe. La situation de la trésorerie est évaluée et communiquée au Comité de Direction chaque semaine et les performances détaillées mensuellement.

En 2008, la charte de Trésorerie du Groupe a été actualisée afin d'adapter la politique de placement, notamment le choix des produits et des contreparties autorisés, à la situation des marchés financiers. Les conventions de Trésorerie intra Groupe et extra groupe ont également été révisées afin de les adapter aux évolutions du périmètre juridique.

### 5.5.8 Audit externe

Conformément aux dispositions légales, les comptes du Groupe sont audités par un collège de Commissaires aux

comptes. Le périmètre de leur mission porte sur l'ensemble des sociétés du Groupe incluses dans le périmètre de consolidation. Chacune de ces sociétés, à l'exception de certaines sociétés non significatives au regard des comptes consolidés, fait l'objet, selon le cas, d'un audit ou d'une revue limitée.

Outre les rapports légaux, la mission et les résultats des Commissaires aux comptes sont synthétisés dans un

rapport qui reprend les points d'audit significatifs relevés et leur résolution, ainsi que les recommandations faites sur l'organisation du contrôle interne dans le Groupe. Elles sont analysées avec les dirigeants des filiales concernés et un suivi de leur mise en place est assuré. Le rapport des Commissaires aux comptes est également présenté au comité d'Audit du Conseil d'administration.

## 16.4.2 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 d'administration de la société Ipsen S.A.

Mesdames, Messieurs,

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

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

Il nous appartient :

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

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

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

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

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

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

### Autres informations

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

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 4 mars 2009

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

Deloitte & Associés

Département de KPMG S.A.

Catherine Porta

Christophe Perrau

Associée

Associé

# 17

## SALARIÉS

17.1	RESSOURCES HUMAINES	142
17.1.1	Répartition géographique	142
17.1.2	Structure et évolution des effectifs au sein du Groupe	142
17.1.3	La politique de ressources humaines du Groupe	144
17.2	INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL	150
17.2.1	Contrats d'intéressement et de participation	150
17.2.2	Options de souscription ou d'acquisition d'actions de la Société	150
17.2.3	Actions de la Société attribuées gratuitement	151
17.2.4	Options de souscription ou d'achat d'actions Mayroy	151
17.2.5	Options de souscription ou d'acquisition d'actions de Tercica Inc.	152

## 17.1 RESSOURCES HUMAINES

Au 31 décembre 2008, le Groupe employait 4 277 personnes au plan mondial. Sur ces 4 277 personnes, 817 étaient affectées aux activités de Recherche et Développement, 1 738 aux ventes, 1 119 à la production et à l'approvisionnement et 603 à l'administration et aux services supports.

Avec 3 821 salariés au 31 décembre 2006 et 3 886 salariés au 31 décembre 2007, les effectifs du Groupe ont connu une augmentation de 10,1 % au cours de l'année 2008.

### 17.1.1 Répartition géographique

Au 31 décembre 2008, 37 % des 4 277 salariés du Groupe et notamment 56 % des membres des forces de vente, étaient employés hors des principaux pays d'Europe de l'Ouest. Le

tableau ci-dessous présente une répartition géographique du personnel du Groupe par catégorie professionnelle.

	Ventes	Production et approvisionnement	Recherche et Développement	Administration et autres	Total
<b>Au 31 décembre 2008</b>					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	758	899	609	419	<b>2 685</b>
Autres pays d'Europe	362	139	50	83	<b>634</b>
Reste du monde <sup>(2)</sup>	618	81	158	101	<b>958</b>
<b>Total</b>	<b>1 738</b>	<b>1 119</b>	<b>817</b>	<b>603</b>	<b>4 277</b>
<b>Au 31 décembre 2007</b>					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	773	887	563	397	<b>2 620</b>
Autres pays d'Europe	340	124	40	83	<b>587</b>
Reste du monde <sup>(2)</sup>	443	64	105	67	<b>679</b>
<b>Total</b>	<b>1 556</b>	<b>1 075</b>	<b>708</b>	<b>547</b>	<b>3 886</b>
<b>Au 31 décembre 2006</b>					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	782	870	572	389	<b>2 613</b>
Autres pays d'Europe	328	119	30	86	<b>563</b>
Reste du monde <sup>(2)</sup>	420	61	98	66	<b>645</b>
<b>Total</b>	<b>1 530</b>	<b>1 050</b>	<b>700</b>	<b>541</b>	<b>3 821</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

### 17.1.2 Structure et évolution des effectifs au sein du Groupe

Les tableaux ci-après permettent d'apprécier la structure et l'évolution récente des effectifs au sein du Groupe. Comme ces tableaux le démontrent, les efforts du Groupe en vue de favoriser les emplois pérennes en son sein lui ont permis de conserver un taux d'emplois permanents élevé au 31 décembre 2008, alors même que les effectifs s'accroissaient de 391 salariés entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008.

La variation importante des effectifs s'explique principalement par l'intégration de collaborateurs américains, puisqu'Ipsen a franchi une nouvelle étape dans son expansion aux États-Unis au travers de trois transactions majeures : en endocrinologie,

un accord a été conclu pour prendre le contrôle de notre partenaire américain Tercica Inc., en neurologie, Ipsen acquiert la filiale américaine de Vernalis plc. et les droits américains d'Apokyn®. Enfin, en hématologie, le Groupe rachète à Octagen tous les actifs relatifs à OBI-1. Ces opérations s'inscrivent dans la stratégie d'établissement d'une présence directe en Amérique du Nord, accroissant ainsi de façon significative l'empreinte internationale du Groupe, son portefeuille mondial de médicaments de spécialité et ses perspectives de croissance.

### ■ 17.1.2.1 Évolution globale du nombre de salariés au sein du Groupe

	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	2 685	2 620	2 613
Autres pays d'Europe	634	587	563
Reste du monde <sup>(2)</sup>	958	679	645
<b>Total</b>	<b>4 277</b>	<b>3 886</b>	<b>3 821</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

### ■ 17.1.2.2 Répartition de l'effectif par type de contrat

(en pourcentage)	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Permanent	88%	97%	97%
Non permanent	12%	3%	3%

### ■ 17.1.2.3 Répartition par catégories socioprofessionnelles au sein du Groupe

	Cadres	Non-cadres	Force de vente <sup>(1)</sup>
Au 31 décembre 2008	1 404	1 479	1 394
Au 31 décembre 2007	1 094	1 695	1 097
Au 31 décembre 2006	1 087	1 659	1 075

(1) Force de vente « terrain ».

Entre 2006 et 2008, le nombre de cadres a significativement augmenté (+29%). Le nombre de non cadres, a lui diminué (-11%).

### ■ 17.1.2.4 Embauches au sein du Groupe

	31/12/2008			31/12/2007			31/12/2006		
	Total	Dont		Total	Dont		Total	Dont	
		CDI	CDD		CDI	CDD		CDI	CDD
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	419	343	76	353	249	104	357	253	104
Autres pays d'Europe	186	162	24	182	163	19	142	132	10
Reste du monde <sup>(2)</sup>	254	130	124	187	182	5	196	194	2
<b>Total</b>	<b>859</b>	<b>635</b>	<b>224</b>	<b>722</b>	<b>594</b>	<b>128</b>	<b>695</b>	<b>579</b>	<b>116</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

### ■ 17.1.2.5 Licenciements, démissions et retraites au sein du Groupe

	Licenciements	Démissions/fins de CDD/ contrats saisonniers	Retraites/Décès
<b>Exercice 2008</b>			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	67	192	24
Autres pays d'Europe	44	86	0
Reste du monde <sup>(2)</sup>	35	128	5
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>406</b>	<b>29</b>
<b>Exercice 2007</b>			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	75	245	18
Autres pays d'Europe	16	140	1
Reste du monde <sup>(2)</sup>	21	127	2
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>512</b>	<b>21</b>
<b>Exercice 2006</b>			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest <sup>(1)</sup>	85	278	24
Autres pays d'Europe	27	97	0
Reste du monde <sup>(2)</sup>	9	155	0
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>530</b>	<b>24</b>

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

## 17.1.3 La politique de ressources humaines du Groupe

### ■ 17.1.3.1 Les valeurs du Groupe

« Vision, Mission et Valeurs » constitue le référentiel culturel de notre Groupe. Dans un contexte d'un objectif de croissance, il aide à recentrer les projets de la Société, à concrétiser les changements organisationnels opérés depuis quelque temps, à mieux servir nos clients, à renforcer le sentiment d'appartenance au Groupe et à valoriser sa dimension éthique.

- une vision : innover pour mieux soigner ;
- une mission : être un groupe pharmaceutique international spécialisé, tourné vers l'innovation ;
- cinq valeurs :
  - *engagement* : nous considérons que nos patients, prescripteurs, autorités de santé, organismes payeurs, partenaires commerciaux, fournisseurs, actionnaires et collaborateurs sont au cœur de toutes nos activités et nous sommes attentifs à répondre à leurs besoins et attentes ;
  - *état d'esprit* : nous encourageons l'innovation et accueillons favorablement le changement. Nous concrétisons les objectifs fixés et fournissons un travail de qualité dans les délais impartis. Nous faisons preuve d'un esprit de compétition, de résistance, de flexibilité, de respect des règles et de dynamisme pour réussir ;
  - *travail d'équipe et respect* : nous travaillons ensemble comme un seul Groupe et nous partageons notre savoir sans contrainte hiérarchique, fonctionnelle, commerciale ou géographique. Notre diversité et notre respect mutuel renforcent nos performances. Nous encourageons le développement individuel et celui de nos équipes, valorisons l'expertise et récompensons le succès ;

– *création de valeur* : nous garantissons notre avenir grâce à une stratégie transparente, cohérente et basée sur notre connaissance pointue du marché. Nous recherchons une croissance compétitive, la rentabilité et la performance commerciale. Nous sommes tous garants du patrimoine de notre Société ;

– *éthique* : nous gagnons la confiance des autres grâce à une honnêteté et une sincérité constantes, et en agissant de façon responsable. Nous adhérons aux normes les plus strictes dans nos activités commerciales, notre responsabilité sociale, l'intégrité des personnes et la sécurité.

### ■ 17.1.3.2 La politique d'emploi du Groupe

La politique d'emploi menée par le Groupe vise principalement à disposer d'un personnel qualifié, formé et motivé pour assurer de façon optimale les diverses responsabilités et missions des métiers du Groupe.

#### 17.1.3.2.1 L'évolution professionnelle

La promotion interne est une des clés de la motivation des collaborateurs et de leurs responsables (5% des collaborateurs ont changé de niveau hiérarchique en 2008). Ainsi, des opportunités évolutives, fonctionnelles ou géographiques, sont régulièrement proposées au personnel de l'entreprise, grâce au forum emploi de l'intranet Groupe, avant ou conjointement à leur présentation à l'extérieur. En 2008, 338 offres (hors visiteurs médicaux) ont été publiées en interne (32% pour l'administration et les services supports, 30% en matière de Recherche et Développement, et 38% pour la production et les approvisionnements).

Des parcours de professionnalisation ont été mis en place dans les filières industrielles et en France, la Validation des Acquis de l'Expérience (VAE) se poursuit.



### 17.1.3.2.2 Le recours à l'intérim

Le recours à l'intérim est principalement justifié par le remplacement de salariés absents. Il se concentre principalement dans le secteur production et approvisionnement où le taux d'absentéisme est important, alors même qu'il est nécessaire d'assurer une continuité de production. Celui-ci reste néanmoins faible puisqu'il a représenté en 2008, 301 équivalents temps complet sur l'ensemble des sociétés du Groupe, soit 7 % de l'effectif. En outre, les sociétés de commercialisation du Groupe font appel à des visiteurs médicaux/prestataires de visites médicales, notamment en France.

### 17.1.3.2.3 L'insertion des handicapés

Les travailleurs handicapés représentaient, au 31 décembre 2008, 1,03% de l'effectif total du Groupe.

Ipsen souhaite faire preuve d'exemplarité sur le sujet de l'insertion des personnes handicapées. Dans ce cadre un certain nombre de mesures facilitant l'insertion des travailleurs handicapés dans l'entreprise ont été mises en place depuis quelques années. En outre, en 2007, Ipsen a démarré une action de diagnostic conseil sur le développement de l'emploi des personnes handicapées au niveau France. Sur le site de Beaufour Ipsen Industrie à Dreux, un Contrat d'Insertion Professionnelle Intérimaire a été mis en place (en collaboration avec différents partenaires locaux), destiné à un public d'intérimaires handicapés. Grâce à une formation en différentes étapes, ils acquerront ainsi, à terme, une qualification d'opérateur de conditionnement. De même, la SCRAS Siège s'est engagée dans une collaboration avec le réseau Cap Emploi afin de travailler sur une intégration personnalisée de salariés présentant un handicap lourd.

En 2008 Ipsen a signé avec les organisations syndicales présentes au sein de l'instance centrale de négociation un accord unanime sur l'intégration des travailleurs handicapés : accord Phare. Cet accord a été validé par la DDTEFP au mois de septembre. Une équipe dédiée va s'organiser autour de ce projet pour embaucher d'ici fin 2010 des salariés handicapés.

Par ailleurs, plusieurs sociétés du Groupe font appel à des centres de travailleurs handicapés pour des travaux de sous-traitance (Beaufour Ipsen Industrie à Dreux et Beaufour Ipsen Pharma à Paris, par exemple).

### 17.1.3.2.4 L'égalité professionnelle

Le Groupe s'attache à ce que l'ensemble de ses collaborateurs adhère à sa politique de non-discrimination. La politique d'emploi du Groupe repose sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L'égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de race, de couleur, de religion, de sexe, de handicap, de situation de famille, d'orientation sexuelle, d'âge et d'origine nationale ou ethnique.

La moyenne d'âge des salariés du Groupe est de 39 ans.

Certaines sociétés du Groupe (comme Ipsen Biopharm Ltd. au Pays de Galles) possèdent officiellement une politique d'égalité professionnelle tandis que d'autres ont intégré des mesures relatives à l'égalité, soit dans leur politique de recrutement (Ipsen Pologne LLC ou Beaufour Ipsen Corée Ltd.), soit dans des chartes plus générales de bons comportements (Ipsen SpA Italie). Beaufour Ipsen Industrie à Dreux a mis en place une charte de la diversité.

Parmi les mesures qui ont été mises en place au sein du Groupe, les plus significatives concernent l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes. Elles s'articulent par exemple autour de la compatibilité de la vie professionnelle et de la vie familiale pour les femmes (aménagement d'horaires flexibles, facilité d'accès au temps partiel) en veillant à ne pas faire obstacle à d'éventuelles évolutions de carrière. Une meilleure communication est organisée auprès des pères (en fonction des législations locales applicables) sur leurs possibilités d'accéder aux mêmes droits de congés et de garde que les femmes (congé paternité, congé parental en France notamment). En ce sens, en 2008, ont été ouvertes des négociations sur l'égalité professionnelle au niveau de l'UES.

Le tableau ci-dessous fournit la répartition au sein du Groupe entre les hommes et les femmes par catégorie socioprofessionnelle :

(en pourcentage)	31/12/2008		31/12/2007		31/12/2006	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Cadres	16%	17%	14%	14%	14%	14%
Non-cadres	13%	22%	18%	26%	18%	26%
Forces de vente « terrain »	14%	18%	11%	17%	12%	16%
<b>Total</b>	<b>43%</b>	<b>57%</b>	<b>43%</b>	<b>57%</b>	<b>44%</b>	<b>56%</b>

### ■ 17.1.3.3 L'organisation du temps de travail au sein du Groupe

L'organisation du temps de travail est très variable selon les pays et la filière professionnelle (horaires collectifs, horaires variables, horaires individualisés, cadres autonomes, forfaits heures, forfaits jours, modulation, etc.).

### 17.1.3.3.1 Durée de travail d'un temps complet

La durée du travail des sociétés du Groupe respecte les pratiques et la législation locale, à savoir :

Pays	Durée hebdomadaire du temps de travail (en heures)
Espagne	40,0
États-Unis	40,0
Grèce	40,0
Italie	39,0
Irlande	39,0
Allemagne	37,5
Royaume-Uni	37,5
France	35,0

### 17.1.3.3.2 L'organisation du temps de travail

En France, l'abaissement de la durée légale du travail à 35 heures a été l'occasion de mener une réflexion particulière sur l'organisation du temps de travail.

L'annualisation du temps de travail avec attribution de Journées de Récupération du Temps de Travail (JRTT) a été la modalité d'organisation la plus souvent retenue pour les populations non cadres, les cadres, quant à eux, se voyant appliquer principalement le régime des forfaits annuels en jours travaillés.

Il existe différents régimes d'organisation du temps de travail au sein des sociétés françaises du Groupe. En général, la réduction du temps de travail à 35 heures s'est traduite par

l'attribution de jours de repos complémentaires pouvant aller jusqu'à 13 par an et par salarié, toutes catégories confondues. Seuls les visiteurs médicaux ont bénéficié de 22 jours de repos supplémentaires conformément aux pratiques habituelles des laboratoires pour ce type de fonction. La Direction de l'UES Ipsen France et les partenaires sociaux ont engagé en 2008 une négociation sur l'harmonisation des dispositions afférentes aux 35 heures sur l'ensemble des sites français.

### 17.1.3.3.3 Absentéisme

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage d'absentéisme, par catégorie professionnelle, au titre des exercices 2006, 2007 et 2008 :

	Exercice 2008	Exercice 2007	Exercice 2006
Production et approvisionnement	3,4%	3,9%	3,6%
Vente	3,0%	4,0%	3,0%
Administration et autres	2,4%	1,7%	2,7%
Recherche et Développement	1,3%	2,2%	1,9%
<b>Total</b>	<b>2,7%</b>	<b>2,9%</b>	<b>2,8%</b>

## ■ 17.1.3.4 La politique de rémunération au sein du Groupe

### 17.1.3.4.1 Rémunérations

La politique de rémunération d'Ipsen est fondée sur trois grands principes que sont :

- L'équité interne
- La compétitivité externe
- La reconnaissance de la performance.

Ces principes sont appliqués dans les pays où le Groupe est implanté et sont adaptés au contexte socio-économique et juridique local.

Depuis 2006, les révisions salariales annuelles sont réalisées selon des concepts et outils communs, et un planning identique pour l'ensemble du Groupe.

Les collaborateurs qui exercent des fonctions d'encadrement bénéficient d'un système de bonus. Cette part « variable » a

été renforcée dans le cadre du développement de la culture de performance du Groupe et le sera encore au cours des prochaines années.

L'évolution des rémunérations dans les sociétés du Groupe est dépendante du contexte local.

Le tableau ci-dessous permet d'apprécier l'augmentation moyenne par statut, des rémunérations des salariés du Groupe employés à temps complet en France au cours des trois derniers exercices clos :

	2008	2007	2006
Cadres	3,19%	4,97%	4,62%
Non-cadres	2,98%	3,77%	3,70%

En 2008, l'augmentation médiane (y compris la prime d'ancienneté et les bonus cibles, hors promotion) accordée aux collaborateurs français est de 3,49%.

L'évolution du montant global des charges salariales (frais de personnel par rapport au chiffre d'affaires réalisé) du Groupe a été la suivante au cours des trois derniers exercices clos :

(en milliers d'euros)	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Salaires bruts	202 882	179 410	166 353
Charges sociales	74 869	69 754	66 256
<b>Total</b>	<b>277 751</b>	<b>249 164</b>	<b>232 609</b>
Chiffre d'affaires consolidé	971 022	920 475	861 676
<b>% du chiffre d'affaires consolidé</b>	<b>28,6%</b>	<b>27,07 %</b>	<b>26,99 %</b>

#### 17.1.3.4.2 Épargne salariale

Seules les sociétés françaises disposent d'un accord de participation aux bénéfices. Les montants enregistrés dans les comptes sont les suivants :

(en milliers d'euros)	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Participation	9 974	11 013	10 059

Une description de cet accord de participation figure au paragraphe 17.2.1 du présent document de référence.

Le Groupe a également mis en place un plan d'épargne d'entreprise ouvert aux salariés des sociétés françaises dont la description figure au paragraphe 17.2.1 du présent document de référence.

Enfin, lors de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist by Euronext™, le Groupe a offert la possibilité aux salariés des sociétés françaises de devenir actionnaires par le biais d'un fonds commun de placement dédié. Les salariés ont bénéficié dans ce cadre de conditions privilégiées (décote de 20 % et abondement versé par le Groupe).

### ■ 17.1.3.5 Les relations collectives au sein du Groupe

#### 17.1.3.5.1 Représentation du personnel

La représentation des salariés est assurée dans chaque société du Groupe dans le respect de la législation locale applicable : « *Joint Consultation Group* » au Royaume-Uni, « *Rappresentanza Sindacale Unitaria* » en Italie, comité d'entreprise en Espagne. En France, la représentation du personnel est désormais assurée dans le cadre d'une Unité Économique et Sociale, dotée d'un comité central d'entreprise unique pour l'ensemble des salariés travaillant en France. La création de l'Unité Économique et Sociale permet par ailleurs de légitimer le niveau de négociation retenu depuis 2004 au niveau du Groupe, lequel se poursuit donc au niveau de l'Unité Économique et Sociale Ipsen France au sein de l'instance centrale de négociation réunissant les DS centraux de l'UES.

La fréquence des réunions de la Direction avec les représentants du personnel dépend également des législations locales applicables : bimensuelles au Royaume-Uni, et en France, mensuelles pour l'ICN et bimensuelles pour le CEE.

Le Groupe veille à ce que les droits et libertés des représentants du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés. Ainsi, en France, afin de garantir une égalité de traitement en matière de salaire et d'évolution d'emploi, les représentants du personnel bénéficient depuis 2006, d'un entretien spécifique avec leur supérieur hiérarchique et un représentant de la Direction des

ressources humaines. Un accord spécifique aux représentants du personnel exerçant la profession de visiteurs médicaux a également été conclu en 2006, pour permettre à ces derniers de ne subir aucune baisse de leur rémunération variable du fait de l'exercice de leur mandat.

#### 17.1.3.5.2 Conventions et accords collectifs

Le Groupe applique, lorsqu'ils existent dans les réglementations locales concernées, les conventions collectives ou les accords de la branche professionnelle des industries pharmaceutiques. Par ailleurs, les sociétés négocient des accords d'entreprise qui leur sont propres, en fonction de leur spécificité, des demandes relayées par les représentants du personnel ou les organisations syndicales, et des obligations légales.

La Direction poursuit sa politique de développement du dialogue social et de négociation d'accords créateurs d'avantages pour les salariés. Ainsi, en France, la Direction et les partenaires sociaux ont conclu un accord relatif au droit syndical, dont l'objet est de donner aux représentants du personnel des moyens appropriés pour leur permettre d'exercer leur mandat dans les meilleures conditions possibles. Outre l'attribution de crédit d'heures, et la reconnaissance d'un droit à la formation, cet accord prévoit notamment l'ouverture d'un espace sur l'intranet du Groupe pour permettre aux représentants du personnel de communiquer plus aisément avec les salariés. Enfin, la Direction et les partenaires sociaux ont conclu en 2007 un accord de rénovation du Compte Épargne Temps existant pour les salariés des sites français.

En 2008, l'accord PHARE (Plan en faveur des personnes Handicapées pour l'Aide à leur Recrutement et à leur Emploi) a été signé, ainsi qu'un accord NAO sur les salaires signé à l'unanimité par les Organisations Syndicales.

#### ■ 17.1.3.6 La formation professionnelle au sein du Groupe

Le Groupe a le souci constant de proposer à ses employés des opportunités de formation et de développement de qualité, adaptées aux besoins du groupe et aux spécificités de chaque métier. Elles se déclinent en deux volets : au niveau central, des programmes de formation sont organisés pour promouvoir le développement des compétences managériales et la cohésion du Groupe, alors qu'au niveau local, sont dispensées des formations techniques liées au savoir-faire des métiers.

En 2008, le Groupe a consacré 2,75 millions d'euros à la formation professionnelle continue, soit 1,0% de sa masse salariale. La répartition des dépenses en matière de formation professionnelle, hors salaires, frais de déplacement et d'hébergement est la suivante :

#### Domaine de formation

(en milliers d'euros)	2008	2007	2006
Gestion des équipes et des hommes	287	268	325
Efficacité et développement personnel	654	186	233
Savoir-faire métiers et technique	982	1 162	1 380
Formations linguistiques	434	387	509
Santé, sécurité et environnement (EHS)	160	147	138
Procédure qualité	148	167	277
Bureautique - Messagerie	83	182	338
<b>Total</b>	<b>2 748</b>	<b>2 499</b>	<b>3 200</b>

Au cours des trois derniers exercices clos, le nombre total d'heures de formation dispensées au sein du Groupe a été le suivant :

	2008	2007	2006
Nombre d'heures de formation	113 179	135 378	113 823

Le cadre commun à l'ensemble du Groupe (IDEA: *Ipsen Development and Education Academy*) a été mis en place afin de permettre l'apprentissage et le développement des initiatives au sein du Groupe.

IDEA continue d'évoluer pour soutenir à la fois la philosophie, la culture d'entreprise et le développement des personnes en couvrant :

- L'intégration de nouveaux collaborateurs, selon un standard commun décliné au niveau local et complétée par un programme spécifique pour les managers. Au cours de 2009, les outils d'intégration seront améliorés pour offrir aux nouveaux collaborateurs une meilleure compréhension du Groupe et de leur rôle au sein d'Ipsen.
- Le développement du Management et de la supervision, qui a pour but de faire évoluer les superviseurs et managers vers un niveau de performance garantissant la cohérence des pratiques de management au sein du Groupe, pour développer le *leadership* des cadres supérieurs dans les applications stratégiques à long terme du Groupe.
- Des programmes de développement de compétences interpersonnelles et de Management du changement, afin d'encourager le professionnalisme et de préparer les employés aux réalités de rapidité de changement d'environnement.
- Le soutien des priorités du Groupe et des initiatives des divisions permettant d'atteindre les objectifs stratégiques qui ont été fixés dans le Plan de Formation.

Le Plan de Formation du Groupe fixe les investissements en formation et développement en accord avec les besoins stratégiques au niveau du Groupe, des sites, et le développement individuel des employés.

Le processus d'évaluation de la performance du Groupe (IPAP), encourage l'identification de besoins de formation et de développement personnel en accord avec les objectifs liés à la stratégie. Au cours de 2009, l'introduction d'un « *Professional and Personal Development process* » (PPDP) facilitera la mise en place de discussions régulières entre les salariés et leur supérieur hiérarchique s'agissant des objectifs poursuivis

et des besoins de développement, afin d'atteindre les objectifs personnels et professionnels.

Les éléments de formation et de développement de l'IPAP et du PPDP seront consolidés dans le Plan de formation du Groupe, pour assurer la considération du développement individuel dans la conjonction avec les besoins professionnels.

#### ■ 17.1.3.7 L'hygiène et la sécurité au sein du Groupe

Ipsen est convaincu de l'importance de l'Environnement, de la Santé et de la Sécurité (EHS). Ainsi, la politique du Groupe en terme d'EHS, signée en 2005 par JL Bélingard établit que :

- « nous respectons les personnes, les biens et l'environnement ;
- tous nos sites et tout notre personnel opèrent en sécurité et de manière responsable ;
- nous nous conformons strictement aux législations locales d'Environnement, Santé et Sécurité (EHS), et ceci est corroboré par notre respect de nos propres Standards EHS Groupe ;
- l'EHS et la prévention des sinistres font partie intégrante de tous les projets, processus, activités de planifications et prises de décisions ;
- nous évaluons et reportons tous les incidents et questions EHS afin qu'ils puissent être corrigés ;
- nous encourageons une politique d'amélioration continue des performances en matière d'EHS ;
- nos pratiques, notre stratégie EHS et la prévention des sinistres ont pour objectif l'allocation optimale des ressources et la prévention des pollutions afin d'assurer le développement durable d'Ipsen et de l'environnement global ;
- notre approche responsable en termes de gestion du cycle de vie des produits nous conduit à accorder aux critères EHS un poids essentiel dans le choix de nos fournisseurs, co-contractants et partenaires ;

- en tant qu'individus, nous sommes tous responsables de notre propre sécurité et de notre environnement ainsi que de ceux de nos collègues, partenaires et voisins.»

La politique du Groupe se concentre sur le respect des législations locales en matière de santé, de sécurité et une gouvernance, alignés sur tous les sites.

La politique définie par la Direction est déclinée par les responsables de chaque site. L'encadrement, ainsi que l'ensemble du personnel, sont fortement impliqués dans la gestion quotidienne des préoccupations EHS et la déclinaison des orientations proposées par le Corporate EHS. Ainsi, chacun, dans ses actions et son comportement, contribue à la réussite de cette démarche.

De plus, pour asseoir cette politique de prévention, le Comité EHS Groupe, comprenant un ou plusieurs représentants de chaque site R&D, MSO et Corporate, se réunit régulièrement afin de mettre en commun les expériences et réfléchir aux meilleures pratiques afin de diriger les activités EHS. En 2008, cette structure s'est réunie 3 fois. Un référentiel d'exigences et de bonnes pratiques propres à Ipsen a été mis en place au travers de 4 Standards Globaux décrivant le système de management EHS. Un Manuel de Management Environnement, Santé et Sécurité a aussi été créé et décrit les dispositions d'organisation et de gestion nécessaires à la protection de l'Environnement, et au respect de notre Santé et de notre Sécurité selon une démarche de prévention dynamique et dans le but d'une amélioration permanente des performances EHS.

De plus, les Comités d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT) en France, ou leur équivalent dans les autres pays, se réunissent régulièrement et sont associés au suivi des actions et projets concernant la santé et la sécurité du personnel sur les sites.

En parallèle, la sensibilisation et la formation, pierres angulaires du dispositif ont continué à être dispensée au sein de chaque site en fonction des risques et des impacts qui leur sont propres car chacun peut ainsi connaître les risques associés à ses activités et comprendre son rôle et sa responsabilité dans son activité quotidienne,

En 2008, le Groupe a continué son programme de formation basé sur les risques et impacts EHS des sites. Les formations réglementaires, comme pour la prévention du risque incendie ou comme pour la prévention des accidents, incidents (formation sauveteur secouriste du travail), ont été réalisées sur tous les sites. Par ailleurs, l'accueil EHS avec la formation des nouveaux arrivants a été renforcé sur les sites de Signes, des Ulis et de Dreux.

D'autres programmes plus spécifiques aux activités des sites ont été délivrés comme les sensibilisations aux risques chimiques sur le site des Ulis avec une formation aux bonnes pratiques de pesée ainsi qu'une information sur le fonctionnement des hottes de laboratoire. À Dreux, la prévention par rapport à ces risques se traduit par une formation aux risques lors de la manipulation de produits Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques. La sensibilisation au risque biologique plus spécifique à Wrexham donne lieu à des formations sur la légionelle et sur les souches manipulées dans les laboratoires.

D'autre part, pour prévenir les risques d'explosion sur les sites des Ulis et de Dreux, une formation aux risques liés aux atmosphères explosibles (ATEX) et une formation sur les appareils sous pression ont été dispensées. Le site de Dreux

a aussi effectué des formations pour la prévention des risques liés à l'activité physique et à l'ergonomie (PRAPE). Ce type de formation a été déployé sur le site de Signes qui a continué ses efforts afin de réduire le risque de troubles musculo-squelettiques au travail en réalisant des équipements ergonomiques dans différents secteurs avec l'aide d'un ergonome. De plus, sur le site de Signes ont eu lieu une journée de la prévention des risques sécurité avec la remise d'un livret d'accueil à ensemble des collaborateurs ainsi qu'une semaine de sensibilisation à la préservation des ressources qui permet une première approche en terme de développement durable. Par ailleurs, au-delà des formations générales ou spécifiques, le site de Wrexham a mis en place des campagnes de sensibilisation au bien-être et à la relaxation et des sessions d'information sur les principaux cancers.

Afin de responsabiliser l'ensemble des collaborateurs, certains sites ont développé des actions de sensibilisation au système de management notamment aux Ulis, à Dreux et à Barcelone. D'autres sites ont une approche différente comme par exemple, à L'Isle-sur-la-Sorgue, où il existe un système de parrainage qui permet de développer les compétences des collaborateurs, ou encore à Dublin, où les opérateurs ont des formations sur l'évaluation des risques pour comprendre les enjeux EHS.

De nombreux investissements ont été réalisés pour améliorer la santé et la sécurité au sein des salariés du Groupe. L'intégration des fonctions EHS au Business donne lieu à une évaluation détaillée des impacts EHS dans des projets tels que la mise en place de nouveaux équipements ou de nouveaux projets de construction comme à Barcelone et à Dreux.

Au niveau Groupe, l'un des grands objectifs pour l'année 2008 a été d'améliorer la méthodologie permettant de catégoriser le risque chimique pour tous les produits Ipsen. En terme de santé (maladies professionnelles), elle va permettre d'optimiser les systèmes de protection liés à la manipulation par les salariés Ipsen de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication. En terme d'impacts environnementaux (contamination de l'environnement), elle va permettre de définir une stratégie globale qui va dans le sens de la chimie verte et du développement durable.

En portant une attention au quotidien, au travail, à la santé et à la sécurité des collaborateurs et en s'attachant à la diffusion des bonnes pratiques et à la mise en place d'actions préventives, l'EHS fait partie intégrante du développement durable et d'une politique de Responsabilité Sociétale d'Entreprise.

### ■ 17.1.3.8 Les œuvres sociales au sein du Groupe

En fonction de l'environnement spécifique à certains pays, Ipsen fonde sa politique en matière d'œuvres sociales sur quatre axes majeurs: les actions réalisées en faveur des enfants des collaborateurs, celles en faveur des collaborateurs retraités, celles organisées pour les collaborateurs actifs et enfin tout autre action de type relations associatives, sponsoring, etc.

Outre la réalisation de prestations traditionnelles systématiques liées à des événements familiaux, au calendrier ou à des activités de loisirs diverses subventionnées, la volonté du Groupe est d'apporter un véritable soutien à ses collaborateurs.

Le champ d'action du Groupe s'étend également hors de l'entreprise. Le Groupe est, en France, donateur de médicaments depuis plusieurs années auprès de l'association Tulipe (association humanitaire de l'industrie pharmaceutique française), créée en 1982. Ipsen a inauguré en 2007 le site



relais de la Fondation de la 2<sup>ème</sup> chance. Cette fondation a pour but d'accompagner des personnes confrontées à des épreuves de vie et en situation de grande précarité, manifestant une réelle volonté de rebondir dans la vie active. Elle leur offre un soutien humain et financier pour mener à bien leur projet. Ipsen a souhaité s'impliquer dans cette mission en implantant un site relais à Dreux (France) afin d'être au plus près du terrain pour mieux soutenir et accompagner les lauréats du « coup de pouce » de la Fondation. En Chine, le Groupe a apporté un soutien après le tremblement de terre de mai 2008 de la région du Sichuan.

Au Mexique, Ipsen soutient la Fondation « Candy » en aidant les familles aux ressources limitées dont les enfants

sont atteints d'infirmité cérébrale. Au Portugal, le Groupe fait chaque année une donation à une association de charité pour les enfants handicapés.

### ■ 17.1.3.9 Le recours à la sous-traitance au sein du Groupe

Au cours de l'exercice 2008, le Groupe a dépensé 32 millions d'euros au titre de ses achats de sous-traitance, contre 31 millions d'euros en 2007 et 24 millions d'euros en 2006.

Le recours à la sous-traitance intervient également pour le gardiennage, l'entretien des locaux et des espaces verts, la restauration d'entreprise, l'administration et la maintenance et certains façonnages de médicaments.

## 17.2 INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL

### 17.2.1 Contrats d'intéressement et de participation

Depuis plus de dix ans et dans le cadre des dispositions légales françaises, le Groupe a développé au sein de ses filiales françaises, une politique d'épargne salariale dynamique, fondée, d'une part, sur un accord de participation et, d'autre part, sur un plan d'épargne entreprise.

Les stipulations de l'accord de participation, en date du 23 mai 2006, applicables à ce jour au sein des filiales françaises du Groupe reposent sur le principe d'une détermination de la réserve spéciale de participation selon une formule dérogatoire à la formule légale. Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le taux de réserve spéciale de participation s'élevait à 12,54%, soit un montant de 10 865 581 euros. Le taux de participation était de 12,76% en 2007 et 13,56% en 2006.

Parallèlement, les salariés des filiales françaises de la Société bénéficient d'un plan d'épargne entreprise, destiné à accueillir les fonds des versements volontaires des salariés. Les filiales françaises du Groupe encouragent ces versements volontaires par la prise en charge de l'ensemble des frais de gestion afférents aux différents fonds communs de placement.

En 2005, le Groupe a également mis en place le FCPE Ipsen Actions, destiné à recevoir les actions souscrites par les salariés des sociétés françaises du Groupe, dans le cadre de l'offre réservée aux salariés réalisée à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist by Euronext™.

### 17.2.2 Options de souscription ou d'acquisition d'actions de la Société

Certains salariés du Groupe sont titulaires d'Options Ipsen (décrites au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence). Le nombre d'Options Ipsen attribuées aux dix salariés du Groupe (hors membres du Conseil d'administration), qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'actions auxquelles donnent droit les Options Ipsen	Nombre d'Options Ipsen exercées	Prix d'exercice (en euros) <sup>(1)</sup>	Période d'exercice <sup>(2)</sup>
1	141 000	–	33,89	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
2	141 000	–	33,89	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
3	120 000	–	39,55	Du 30/05/2011 au 12/12/2017
4	110 000	–	34,68	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
5	90 000	–	39,72	Du 30/05/2011 au 12/12/2017
6	40 000	–	34,68	Du 29/09/2012 au 29/09/2018
7	14 500	–	26,07	Du 06/12/2009 au 29/09/2018
8	12 750	–	34,68	Du 29/09/2012 au 29/09/2018
9	12 150	–	24,41	Du 06/12/2009 au 29/09/2018
10	10 000	–	22,20	Du 06/12/2009 au 06/12/2015

(1) Prix moyen pondéré par action, en euros.

(2) Les Options Ipsen ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.



### 17.2.3 Actions de la Société attribuées gratuitement

Depuis le 22 janvier 2009, l'ensemble des salariés du Groupe sont titulaires de trente Actions Gratuites Ipsen ou équivalent en numéraire (décrites au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence).

Par ailleurs, certains salariés du Groupe ont bénéficié d'attribution gratuites d'actions antérieures (décrites au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence). Le nombre d'Actions Gratuites Ipsen attribuées aux dix salariés du Groupe (hors membres du Conseil d'administration), qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'Actions Gratuites Ipsen attribuées	Nombre d'Actions Gratuites Ipsen acquises <sup>(1)</sup>	Période d'attribution définitive des Actions Gratuites Ipsen <sup>(2)</sup>
1	13 030	–	Du 30/05/2009 au 27/02/2011
2	12 030	6 000	Du 06/12/2007 au 27/02/2011
3	11 530	5 500	Du 06/12/2007 au 27/02/2011
4	9 030	–	Du 06/12/2009 au 27/02/2013
5	8 030	–	Du 30/05/2009 au 27/02/2011
6	3 280	–	Du 29/09/2010 au 22/01/2011
7	3 330	–	Du 22/01/2011 au 27/02/2011
8	1 530	–	Du 06/12/2009 au 22/01/2013
9	1 230	–	Du 29/09/2010 au 22/01/2011
10	780	–	Du 29/09/2012 au 22/01/2013

(1) Le Conseil d'administration, lors des réunions du 12 décembre 2007 et 12 décembre 2008 a approuvé la réalisation des conditions de performance conditionnant l'acquisition de 35 000 actions gratuites.

(2) Les actions Ipsen ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'acquisition varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'acquisition et à la clôture des dernières périodes d'acquisition.

### 17.2.4 Options de souscription ou d'achat d'actions Mayroy

Certains salariés du Groupe sont titulaires d'Options Mayroy. Le nombre d'Options Mayroy attribuées aux dix salariés (hors membres du Conseil d'administration) du Groupe, qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'actions Mayroy auxquelles donnent droit les Options Mayroy	Nombre d'Options Mayroy exercées au 31 décembre 2008	Prix d'exercice <sup>(1)</sup> (en euros)	Périodes d'exercice <sup>(2)</sup>
1	195 100	6 300	13,77	Du 10/11/2004 au 13/02/2014
2	138 550	5 150	12,34	Du 10/11/2004 au 13/02/2014
3	138 400	4 200	14,75	Du 10/11/2004 au 13/02/2014
4	62 500	–	27,20	Du 18/12/2007 au 13/02/2014
5	62 500	–	27,20	Du 18/12/2007 au 13/02/2014
6	41 350	–	14,33	Du 31/05/2005 au 13/02/2014
7	25 150	700	15,86	Du 31/05/2005 au 13/02/2014
8	21 200	600	15,54	Du 31/05/2005 au 13/02/2014
9	21 100	550	16,58	Du 31/05/2005 au 13/02/2014
10	21 100	550	16,58	Du 31/05/2005 au 13/02/2014

(1) Prix moyen pondéré par action, en euros.

(2) Les Options Mayroy ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.

Dans l'hypothèse où les Options Mayroy deviendraient exerçables, le mécanisme de liquidité offert aux titulaires de ces Options Mayroy par le Protocole Mayroy et décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, leur permettrait de se voir attribuer, par la société Mayroy en échange de leurs actions Mayroy souscrites sur exercice desdites options, des

actions existantes de la Société actuellement détenues par la société Mayroy. Le tableau ci-dessous décrit le nombre maximum d'actions de la Société susceptibles d'être remis à chacun des dix salariés mentionnés ci-dessus en cas de mise en œuvre de ce mécanisme de liquidité :

Nombre maximum d'actions Mayroy susceptibles d'être détenues sur exercice des Options Mayroy	Nombre maximum d'actions de la Société susceptibles d'être détenues par la mise en œuvre du mécanisme de liquidité
195 100	236 033
138 550	167 645
138 400	167 427
62 500	75 533
62 500	75 533
41 350	49 972
25 150	30 422
21 200	25 645
21 100	25 521
21 100	25 521

## 17.2.5 Options de souscription ou d'acquisition d'actions de Tercica Inc.

Compte tenu du rachat de la société Tercica Inc. par le Groupe le 16 octobre 2008, les options détenues antérieurement par Christophe Jean, ont fait l'objet d'un exercice anticipé préalablement au rachat de cette société.

# 18

## PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1	IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES	154
18.1.1	Répartition du capital et des droits de vote	154
18.1.2	Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices	155
18.2	DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES	155
18.3	PACTES D'ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS	155
18.3.1	Pactes d'actionnaires	155
18.3.2	Mécanisme de liquidité offert aux titulaires d'Options Mayroy	156
18.3.3	Concerts	156
18.4	ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ	156
18.5	ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE	157

## 18.1 IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES

### 18.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2008, à la connaissance de la Société, le capital et les droits de vote de la Société sont répartis de la façon suivante :

	Capital		Droits de vote réels	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Mayroy	61 718 155	73,42 %	122 682 165	85,05 %
Administrateurs	35 945	0,04 %	48 490	0,03 %
FCPE Ipsen Actions	200 448	0,24 %	400 896	0,28 %
Actions propres	984 963	1,17 %	0,00	0,00 %
Autres nominatifs	204 392	0,24 %	204 699	0,14 %
Public	20 915 780	24,89 %	20 915 780	14,50 %
<b>Total</b>	<b>84 059 683</b>	<b>100,0 %</b>	<b>144 252 030</b>	<b>100,0 %</b>
<b>Droits de vote théoriques</b>			<b>145 236 993</b>	

À la connaissance de la Société, certains administrateurs détiennent une participation indirecte inférieure à 5 % dans la Société par le biais de sociétés dont ils sont les associés ou actionnaires majoritaires.

La société Mayroy est une société anonyme de droit luxembourgeois dont le capital est détenu, à la date d'enregistrement du présent document de référence :

- (i) à hauteur de 66,64 % par Beech Tree Sarl, dont 18,21 % directement, et 48,43 % indirectement, via sa filiale à 100 % Camilia Holding (17,70 %), sa filiale à 91 % FinHestia (13,92 %) et sa filiale Bee Master Holding (16,81 %), dont elle détient la totalité des actions A, qui elles-mêmes donnent droit à la totalité de ses actions Mayroy.

Les sociétés Beech Tree Sarl, Camilia Holding, FinHestia et Bee Master Holding sont ci-après dénommées collectivement le «Groupe Beech Tree».

Beech Tree Sarl est elle-même détenue à hauteur de 33,1 % par Anne Beaufour, à hauteur de 33,1 % par son frère Henri Beaufour, et à hauteur de 33,8 % par Altawin, une société à responsabilité limitée de droit luxembourgeois qui a pour actionnaire ultime un premier trust, dont le trustee est une société du groupe Barclays et dont les bénéficiaires sont Anne et Henri Beaufour, et leurs descendants.

Aucun de ses trois associés ne contrôle Beech Tree Sarl, qui, en l'absence de tout pacte entre associés, est régie par ses seuls statuts.

Les décisions collectives de Beech Tree Sarl sont prises à la majorité simple du capital pour les décisions ordinaires et à la majorité des trois quarts du capital pour la modification des statuts et pour toute décision affectant le capital de Mayroy ou la participation de Beech Tree Sarl dans Mayroy. Les décisions du conseil de gérance, composé de sept membres, dont deux proposés par Anne Beaufour, deux proposés par Henri Beaufour et trois proposés par Altawin, sont prises ordinairement à la majorité simple, mais elles exigent une majorité des trois quarts pour toute décision affectant le capital de Mayroy ou la participation de Beech Tree Sarl dans Mayroy. Par

ailleurs, Altawin dispose d'un droit de retrait, par rachat de ses parts contre des actions Mayroy, en cas de divergence importante et persistante sur la gestion ou la stratégie de Beech Tree Sarl ;

- (ii) à hauteur de 6,30 % par Blue Hill Trust, un second trust dont le trustee est une société du groupe Barclays et dont les bénéficiaires sont Anne et Henri Beaufour, et leurs descendants ;
- (iii) à hauteur de 4,78 % par la société Finvestan, contrôlée par la famille Schwabe, qui détient en outre 9 % de FinHestia ;
- (iv) à hauteur de 15,38 % par la société OPERA Finance Europe S.A.R.L., contrôlée par Véronique Beaufour épouse François, sœur d'Anne et Henri Beaufour ;
- (v) à hauteur de 6,84 % par la société Bee Master Holding II, une société anonyme de droit luxembourgeois qui a pour actionnaire ultime un troisième trust, dont le trustee est la société Appleby Trust (Cayman) Ltd et dont les bénéficiaires sont Véronique Beaufour, épouse François et ses descendants ;
- (vi) à hauteur de 0,02 % par des salariés du Groupe ;
- (vii) à hauteur de 0,01 % chacun, soit 0,03 % au total, par Anne Beaufour, Véronique Beaufour épouse François et Henri Beaufour.

Les statuts de Mayroy instituent au profit de Beech Tree Sarl, Bee Master Holding, Camilia Holding, FinHestia, Blue Hill Trust, Opéra Finance, Bee Master Holding II, Anne, Véronique et Henri Beaufour, actionnaires de classe A ou de classe E, des droits de préemption, à purger préalablement en cas de projet de mutation d'actions par un actionnaire, autrement qu'au profit d'un actionnaire de sa catégorie, ou pour un reclassement interne, ou pour l'obtention d'actions de classe D par exercice d'options de souscription d'actions, ou pour l'échange d'actions de classe D contre des actions de la société.

Ils réservent un poste d'administrateur aux actionnaires B, c'est-à-dire à Finvestan (Famille Schwabe), tant qu'elle détient au moins 4 % du capital.

## 18.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices

À l'issue des trois derniers exercices clos, le capital et les droits de vote réels de la Société étaient répartis de la façon suivante :

### Répartition du capital

Actionnaires	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Mayroy	73,42 %	73,60 %	73,93 %
Administrateurs	0,04 %	0,03 %	0,02 %
Salariés	0,24 %	0,25 %	0,27 %
Actions propres	1,17 %	0,81 %	0,04 %
Autres nominatifs	0,24 %	0,24 %	NS
Public	24,89 %	25,07 %	25,74 %
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

### Répartition des droits de vote

Actionnaires	31/12/2008	31/12/2007	31/12/2006
Mayroy	85,05 %	85,15 %	84,66 %
Administrateurs	0,03 %	0,02 %	0,01 %
Salariés	0,28 %	0,14 %	0,16 %
Actions propres	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Autres nominatifs	0,14 %	0,14 %	NS
Public	14,50 %	14,55 %	15,17 %
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

## 18.2 DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES

Dans les assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque membre de l'assemblée a autant de voix qu'il possède ou représente d'actions, sans limitation.

Toutefois, un droit de vote double est attaché à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même titulaire depuis deux ans au moins. Le droit de vote double d'une action cesse de plein droit à sa conversion au porteur, ainsi qu'à son transfert, sauf s'il intervient du

nominatif au nominatif par suite de succession *ab intestat* ou testamentaire, de partage de communauté entre époux, ou de donation entre vifs, entre conjoints ou au profit de parents au degré successible.

La société Mayroy dispose de 122 682 165 droits de vote, comme détenant 60 964 010 actions à droit de vote double et 754 145 actions à droit de vote simple, ce qui représente 85,05 % du total des droits de vote réels.

## 18.3 PACTES D'ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS

### 18.3.1 Pactes d'actionnaires

#### ■ 18.3.1.1 Convention entre actionnaires de la Société

Néant.

### ■ 18.3.1.2 Conventions entre actionnaires de la société Mayroy

Le 17 décembre 2003, le Groupe Beech Tree d'une part, et certains membres de la famille Schwabe (les «Consorts Schwabe»), aux droits de qui est Finvestan, d'autre part, sont convenus d'un pacte d'actionnaires dont l'objet est d'assurer la stabilité de l'actionnariat de contrôle de la société Mayroy. Avec l'accord de toutes les parties à ce pacte, Blue Hill Trust y a adhéré le 26 octobre 2007.

Ce pacte stipule à la charge de Bee Master Holding, de FinHestia, et de Finvestan des engagements de conservation de leurs titres Mayroy, et à la charge de Beech Tree Sarl et

de Camilia Holding l'interdiction de céder leurs titres Mayroy sans que la possibilité ne soit donnée à Bee Master Holding, à FinHestia et à Finvestan de céder, apporter ou transférer leurs propres actions Mayroy, en même temps et aux mêmes conditions. Il prévoit en outre une représentation majoritaire de ses signataires au Conseil d'administration de Mayroy, dont une personne proposée par Finvestan.

Initialement conclu pour une durée expirant le 31 décembre 2008, ce pacte a été prorogé par les parties jusqu'au 30 juin 2011 par acte sous seing privé en date du 5 septembre 2008.

Ce pacte est constitutif d'une action de concert entre les actionnaires de la société Mayroy qui en sont signataires.

## 18.3.2 Mécanisme de liquidité offert aux titulaires d'Options Mayroy

Comme indiqué lors de l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions de la Société, Mayroy a offert aux salariés et dirigeants du Groupe, titulaires d'Options Mayroy, une liquidité des actions Mayroy obtenues par exercice de ces options.

Depuis l'expiration de l'engagement de conservation souscrit lors de l'introduction en Bourse des actions de la Société, les titulaires d'Options Mayroy disposent, dès leur exercice, d'une option de vente des actions Mayroy ainsi obtenues, et de son côté, la société Mayroy peut procéder à son initiative à l'acquisition de ces actions à l'expiration du troisième mois suivant l'exercice des Options Mayroy. Les coûts administratifs liés à ce mécanisme de liquidité sont pris en charge par la Société.

Quel que soit le mécanisme de liquidité mis en œuvre (exercice de son option de vente par le titulaire d'Options Mayroy ou acquisition à l'initiative de la société Mayroy), le nombre total d'actions Mayroy susceptibles d'être encore émises par exercice d'Options Mayroy ou susceptibles d'être encore échangées et cédées à cette société s'élève au 31 décembre 2008 à 987 245 actions.

Depuis le 14 mars 2008, la cession de chacune d'elles se fait moyennant la remise de 1,20852 actions de la Société par action Mayroy et d'une somme fixe de 1,26436 euro par action Mayroy, de sorte que le nombre maximum d'actions existantes de la Société qui sont susceptibles d'être remises par Mayroy aux titulaires d'Options Mayroy s'établit à 1 193 105 ce qui, représente 1,41 % du capital de la Société.

### 18.3.3 Concerts

Il existe un concert présumé entre certains administrateurs de la Société (Anne Beaufour, Henri Beaufour, Alain Béguin,

Antoine Flochel, René Merkt et Klaus-Peter Schwabe) et la société Mayroy.

## 18.4 ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ

Néant.



## 18.5 ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

Conformément à l'article L 225-100-3 du Code de commerce, les éléments ci-dessous sont susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique :

- La structure du capital de la société : voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence.
- Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 : NA.
- Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 : voir le paragraphe 18.3 du présent document de référence.
- La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci : voir le paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence.
- Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier : voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence.
- Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote : voir le paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence.
- Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ou du Directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société : NA.
- Les pouvoirs du Conseil d'administration ou du Directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions : voir les paragraphes 26.1.2.6 et 26.2.2.6 du présent document de référence.
- Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts : NA.
- Les accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou du Directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique : NA.

## 19. OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

---

Sous réserve, (i) du contrat relatif à la liquidité des Options Mayroy décrit au paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence, (ii) des contrats conclus avec le groupe Schwabe décrits au paragraphe 22.2.1 du présent document

de référence, (iii) des informations relatives aux parties liées décrites au paragraphe 20.29 du présent document de référence, il n'existe pas d'accord conclu par le Groupe avec des apparentés.

# 20

## INFORMATION FINANCIÈRE CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

<b>20.1. COMPTES CONSOLIDÉS 2008</b>	<b>160</b>
20.1.1. Comptes de résultat consolidés	160
20.1.2. Bilans consolidés	161
20.1.3. Tableaux des flux de trésorerie consolidés	162
20.1.4. Variations des capitaux propres consolidés	164
20.1.5. Notes annexes	167
Note 1 Événements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice	169
Note 2 Évolutions du périmètre de consolidation	174
Note 3 Principes et méthodes comptables et déclaration de conformité	174
Note 4 Information sectorielle	181
Note 5 Personnel	185
Note 6 Amortissements, provisions et pertes de valeur	201
Note 7 Autres produits et charges opérationnels	201
Note 8 Coûts liés à des restructurations	202
Note 9 Résultat financier	202
Note 10 Impôts sur le résultat	203
Note 11 Résultat des activités non poursuivies	205
Note 12 Goodwills	206
Note 13 Autres immobilisations incorporelles	208
Note 14 Immobilisations corporelles	210
Note 15 Titres de participation	212
Note 16 Résultat des cessions d'actifs immobilisés	215
Note 17 Autres actifs non courants	216
Note 18 Postes de bilan relatifs au besoin en fonds de roulement	218
Note 19 Titres de placement de trésorerie	223
Note 20 Trésorerie	223
Note 21 Risque de liquidité	223
Note 22 Capitaux propres consolidés	224
Note 23 Provisions	227
Note 24 Emprunts bancaires et passifs financiers	228
Note 25 Instruments financiers dérivés	234
Note 26 Informations relatives aux coentreprises	236
Note 27 Informations relatives aux entreprises associées	238
Note 28 Informations relatives aux parties liées	238
Note 29 Engagements et passifs éventuels	241
Note 30 Événements postérieurs à la clôture de l'exercice	243
Note 31 Périmètre de consolidation	243
20.1.6. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	246
<b>20.2. COMPTES SOCIAUX 2008</b>	<b>247</b>
20.2.1. Documents de synthèse	247
20.2.2. Annexe aux comptes annuels	250
Note 1 Faits caractéristiques de l'exercice	250
Note 2 Principes comptables, méthodes d'évaluation	251
Note 3 Notes relatives au bilan	253
Note 4 Notes relatives au compte de résultat	257
Note 5 Autres informations	258
Note 6 Tableau des filiales et participations	262
Note 7 Tableau des flux de trésorerie	264
20.2.3. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	265
20.2.4. Rapport spécial des Commissaires aux comptes	266
20.2.5. Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	267
20.2.6. Informations relatives à l'activité d'Ipsen	268

## 20.1. COMPTES CONSOLIDÉS 2008

### 20.1.1. Comptes de résultat consolidés

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Chiffre d'affaires	4.2.2	971 022	920 475	861 676
Autres produits de l'activité	4.2.3	67 090	73 282	83 581
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>4.2.1</b>	<b>1 038 112</b>	<b>993 757</b>	<b>945 257</b>
Coût de revient des ventes		(219 928)	(199 025)	(181 377)
Frais de recherche et de développement		(182 921)	(184 739)	(178 348)
Frais commerciaux		(358 400)	(321 052)	(307 795)
Frais généraux et administratifs		(85 899)	(80 429)	(75 220)
Autres produits et charges opérationnels	7	(8 257)	368	(8 223)
Coûts liés à des restructurations	8	(2 620)	8	190
Pertes de valeur	6.1	-	-	(7 265)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>4.1</b>	<b>180 087</b>	<b>208 888</b>	<b>187 219</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie		21 425	11 541	7 974
Coût de l'endettement financier brut		(4 348)	(1 950)	(2 142)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>9.1</b>	<b>17 077</b>	<b>9 591</b>	<b>5 832</b>
Autres produits et charges financiers	9.2	(5 156)	(2 855)	(5 707)
Impôts sur le résultat	10.1	(33 320)	(54 478)	(40 891)
Quote-part dans le résultat des entreprises associées		(10 847)	(8 764)	(1 666)
<b>Résultat des activités poursuivies</b>		<b>147 841</b>	<b>152 382</b>	<b>144 787</b>
Résultat des activités non poursuivies	11	(172)	(1 313)	(290)
<b>Résultat consolidé</b>		<b>147 669</b>	<b>151 069</b>	<b>144 497</b>
- Dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen		147 164	150 611	144 006
- Dont part revenant aux intérêts minoritaires		505	458	491
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	22.3.1	1,76	1,81	1,72
Résultat dilué par action des activités poursuivies (en euros)	22.4.1	1,75	1,81	1,72
Résultat de base par action des activités non poursuivies (en euros)	22.3.2	(0,00)	(0,02)	(0,00)
Résultat dilué par action des activités non poursuivies (en euros)	22.4.2	(0,00)	(0,02)	(0,00)
Résultat de base par action (en euros)	22.3.3	1,75	1,80	1,71
Résultat dilué par action (en euros)	22.4.3	1,75	1,79	1,71

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

## 20.1.2. Bilans consolidés - Avant affectation du résultat

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>ACTIF</b>				
Goodwills	12	351 736	189 013	188 836
Autres immobilisations incorporelles	13	163 911	89 169	68 203
Immobilisations corporelles	14	237 860	221 891	198 186
Titres de participation	15	2 650	1 457	1 825
Participations dans des entreprises associées	15.2	–	40 948	50 832
Actifs financiers non courants	17	3 810	25 883	12 583
Autres actifs non courants	17	8 039	55 632	18 018
Actifs d'impôts différés	10.2	111 439	61 393	64 025
<b>Total des actifs non courants</b>		<b>879 445</b>	<b>685 386</b>	<b>602 508</b>
Stocks	18.2.1	115 944	87 111	78 947
Clients et comptes rattachés	18.1	217 845	216 214	191 702
Actifs d'impôts exigibles	18.1	49 509	26 569	2 665
Autres actifs courants	18.2.2	63 652	53 753	43 700
Actifs financiers courants	18.2.2	2 528	96	901
Titres de placement de trésorerie	19	–	6 000	–
Trésorerie et équivalents de trésorerie	20.2	239 584	247 068	285 459
<b>Total des actifs courants</b>		<b>689 062</b>	<b>636 811</b>	<b>603 374</b>
Actifs de l'activité destinée à être abandonnée et / ou cédée		1 333	725	8 391
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>		<b>1 569 840</b>	<b>1 322 922</b>	<b>1 214 273</b>
<b>PASSIF</b>				
Capital social	22.1	84 060	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées		680 216	582 557	506 244
Résultat de l'exercice		147 164	150 611	144 006
Écarts de conversion		(44 535)	(17 350)	(7 789)
<b>Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen</b>	<b>22.2</b>	<b>866 905</b>	<b>799 862</b>	<b>726 486</b>
Part revenant aux intérêts minoritaires		1 580	1 247	1 419
<b>Total des capitaux propres</b>		<b>868 485</b>	<b>801 109</b>	<b>727 905</b>
Provisions pour engagements envers les salariés	5.3.3.2	11 530	10 038	9 299
Provisions	23	27 181	14 981	11 421
Emprunts bancaires	24.1	148 941	4 379	6 286
Autres passifs financiers	24.1	13 803	16 449	15 313
Passifs d'impôts différés	10.2	36 404	3 932	2 371
Autres passifs non courants	18.2.3	142 560	192 043	172 270
<b>Total des passifs non courants</b>		<b>380 419</b>	<b>241 822</b>	<b>216 960</b>
Provisions	23	8 952	6 598	5 323
Emprunts bancaires	24.1	4 000	5 375	6 973
Passifs financiers	24.1	4 346	3 831	2 251
Fournisseurs et comptes rattachés	18.1	103 835	104 181	100 269
Passifs d'impôts exigibles	18.1	36 315	12 327	27 215
Autres passifs courants	18.2.3	156 345	136 234	114 824
Concours bancaires		2 259	6 161	1 716
<b>Total des passifs courants</b>		<b>316 052</b>	<b>274 707</b>	<b>258 571</b>
Passifs de l'activité destinée à être abandonnée et / ou cédée		4 884	5 284	10 837
<b>TOTAL DU PASSIF</b>		<b>1 569 840</b>	<b>1 322 922</b>	<b>1 214 273</b>

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

### 20.1.3. Tableau des flux de trésorerie consolidés

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>Résultat consolidé</b>		<b>147 669</b>	<b>151 069</b>	<b>144 497</b>
Résultat des activités non poursuivies	11	172	1 313	290
Quote-part du résultat des entreprises associées	15.4.	10 847	8 764	1 666
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées</b>		<b>158 688</b>	<b>161 146</b>	<b>146 453</b>
<b>Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</b>				
– Amortissements, provisions et pertes de valeur	6.2	50 649	41 226	49 940
– Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	25.5	2 474	(1 929)	1 562
– Résultat des cessions d'actifs immobilisés	16	(24 744)	(252)	(877)
– Quote-part des subventions virée au résultat		(94)	(97)	(112)
– Écarts de conversion		(1 432)	3 905	694
– Variation des impôts différés	10.1.1	948	394	(34 227)
– Charges liées aux paiements sur base d'actions	5.2	6 585	7 562	3 282
– Boni/mali sur cessions d'actions propres <sup>(1)</sup>		(724)	545	221
– Autres éléments sans incidence sur la trésorerie		4 165	1 754	690
<b>Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement</b>		<b>196 515</b>	<b>214 254</b>	<b>167 626</b>
– (Augmentation) / diminution des stocks		(12 576)	(9 026)	(4 644)
– (Augmentation) / diminution des créances clients et comptes rattachés		(4 294)	(25 395)	(27 419)
– (Diminution) / augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 176	5 087	(7 121)
– Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats		(1 261)	(38 456)	33 051
– Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité		23 849	29 506	166 142
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	18.1 (A)	<b>6 894</b>	<b>(38 284)</b>	<b>160 009</b>
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ A L'ACTIVITÉ</b>		<b>203 409</b>	<b>175 970</b>	<b>327 635</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles	14.1	(61 447)	(58 672)	(40 630)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	13.1	(33 762)	(26 483)	(41 217)
Produits des cessions d'actifs corporels et incorporels		27 272	1 160	3 044
Acquisitions de titres de participation non consolidés	15.1 (A)	(3 224)	(698)	(15)
Acquisitions de participations dans des entreprises associées		–	(2 129)	(63 082)
Souscriptions d'obligations convertibles	17 (A)	–	(44 386)	(20 966)
Produits de cession de titres		1 410	–	–
Versements aux actifs de régimes	5.3.3.5	(1 904)	(5 026)	(4 226)
Incidence des variations du périmètre		(214 669)	8	–
Variation des titres de placement de trésorerie		6 000	(6 000)	–
Flux d'investissement – Divers	17 (A)	1 265	(944)	(1 028)
Dépôts versés	17 (A)	(1 012)	(4 601)	–
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	18.1 (B)	(5 145)	7 493	5 796
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>		<b>(285 216)</b>	<b>(140 278)</b>	<b>(162 324)</b>



(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Émission d'emprunts à long terme	24.1 (A)	148 941	1 900	–
Remboursement d'emprunts à long terme	24.1 (B)	(6 521)	(2 170)	(31 824)
Variation nette des crédits à court terme	24.1 (C)	(1 375)	(1 584)	(89)
Titres d'autocontrôle <sup>(1)</sup>	1.5	(9 284)	(24 758)	(1 294)
Dividendes versés par Ipsen	22.6	(55 027)	(50 389)	(50 407)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires		(215)	(631)	(358)
Dépôts reçus		174	–	–
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	18.1 (C)	2 264	814	464
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>		<b>78 957</b>	<b>(76 818)</b>	<b>(83 508)</b>
Impact activités destinées à être cédées / abandonnées		732	1 285	647
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE</b>		<b>(2 118)</b>	<b>(39 841)</b>	<b>82 450</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	20.1.1	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>	<b>200 564</b>
Incidence des variations du cours des devises		(1 464)	(2 995)	729
<b>Trésorerie à la clôture</b>	20.1.2	<b>237 325</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>

(1) Voir tableau de variation des capitaux propres.  
Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

## 20.1.4. Variations des capitaux propres consolidés

(en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émissions ou d'apports	Réserves consolidées	Titres d'auto-contrôle	Résultat de l'exercice	Écarts de conversion	Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen	Part revenant aux intérêts minoritaires	Capitaux propres totaux
<b>Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2008</b>	<b>84 044</b>	<b>708 994</b>	<b>(100 385)</b>	<b>(26 052)</b>	<b>150 611</b>	<b>(17 350)</b>	<b>799 862</b>	<b>1 247</b>	<b>801 109</b>
Charges et produits comptabilisés directement dans les capitaux propres <sup>(1)</sup>	-	-	2 200	-	-	-	2 200	-	2 200
Résultat consolidé de l'exercice	-	-	-	-	147 164	-	147 164	505	147 669
<b>Total des charges et produits comptabilisés sur l'exercice</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 200</b>	<b>-</b>	<b>147 164</b>	<b>-</b>	<b>149 364</b>	<b>505</b>	<b>149 869</b>
Affectation du résultat de l'exercice précédent	-	-	151 008	-	(150 611)	(397)	-	-	-
Augmentation de capital	16	-	(16)	-	-	-	-	-	-
Distribution de dividendes	-	-	(55 027)	-	-	-	(55 027)	(215)	(55 242)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	-	(26 788)	(26 788)	49	(26 739)
Paiements sur base d'actions	-	-	9 671	-	-	-	9 671	-	9 671
Achats d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	-	(46 938)	-	-	(46 938)	-	(46 938)
Ventes d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	(724)	37 654	-	-	36 930	-	36 930
Autres variations <sup>(3)</sup>	-	-	(169)	-	-	-	(169)	(6)	(175)
<b>Situation au 31 décembre 2008</b>	<b>84 060</b>	<b>708 994</b>	<b>6 558<sup>(3)</sup></b>	<b>(35 336)</b>	<b>147 164</b>	<b>(44 535)</b>	<b>866 905</b>	<b>1 580</b>	<b>868 485</b>

(1) Ce montant de 2,2 millions d'euros correspond à la variation de juste valeur nette d'impôts constatée sur les instruments de couverture de change destinés à couvrir les achats futurs de matières premières en devises, la relation de couverture ayant été documentée au sens de la norme IAS 39.

(2) Opérations réalisées dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Natexis Bleichroder, filiale de Natexis et du contrat de rachat d'actions (note 1.5).

(3) Dont impact des restructuration dans les réserves.

Opération de restructuration juridique de 2005	3 995
Reconnaissance en 2006 d'un actif d'impôts différés sur un des éléments comptabilisés en restructuration	15 205
Impact en 2007 changement taux d'imposition sur l'impôt différé comptabilisé	(2 106)
<b>Impact des restructurations dans les réserves</b>	<b>17 094</b>

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

(en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émissions ou d'apports	Réserves consolidées	Titres d'auto-contrôle	Résultat de l'exercice	Écarts de conversion	Capitaux propres - attribuables aux actionnaires d'Ipsen	Part revenant aux intérêts minoritaires	Capitaux propres totaux
<b>Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2007</b>	84 025	708 994	(201 456)	(1 294)	144 006	(7 789)	726 486	1 419	727 905
Charges et produits comptabilisés directement dans les capitaux propres <sup>(1)</sup>	-	-	(2 106)	-	-	-	(2 106)	-	(2 106)
Résultat consolidé de l'exercice	-	-	-	-	150 611	-	150 611	458	151 069
<b>Total des charges et produits comptabilisés sur l'exercice</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(2 106)</b>	<b>-</b>	<b>150 611</b>	<b>-</b>	<b>148 505</b>	<b>458</b>	<b>148 963</b>
Affectation du résultat de l'exercice précédent	-	-	144 006	-	(144 006)	-	-	-	-
Augmentation de capital	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distribution de dividendes	-	-	(50 389)	-	-	-	(50 389)	(631)	(51 020)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	-	(9 561)	(9 561)	1	(9 560)
Paiements sur base d'actions	-	-	7 562	-	-	-	7 562	-	7 562
Achats d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	-	(59 891)	-	-	(59 891)	-	(59 891)
Ventes d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	545	35 133	-	-	35 678	-	35 678
Autres variations <sup>(3)</sup>	19	-	1 453	-	-	-	1 472	-	1 472
<b>Situation au 31 décembre 2007</b>	<b>84 044</b>	<b>708 994</b>	<b>(100 385) <sup>(4)</sup></b>	<b>(26 052)</b>	<b>150 611</b>	<b>(17 350)</b>	<b>799 862</b>	<b>1 247</b>	<b>801 109</b>

(1) Voir commentaire de la note 10.2.

(2) Opérations réalisées dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Natexis Bleichroder, filiale de Natixis et du contrat de rachat d'actions (note 1.5).

(3) Le poste concerne principalement la variation des stocks-options des entreprises associées et l'augmentation de capital par incorporation de réserve suite à l'attribution d'actions gratuites octroyées en 2005 (note 5.4.3).

(4) Dont impact des restructuration dans les réserves.

Opération de restructuration juridique de 2005	3 995
Reconnaissance en 2006 d'un actif d'impôts différés sur un des éléments comptabilisés en restructuration	15 205
Impact en 2007 changement taux d'imposition sur l'impôt différé comptabilisé	(2 106)
<b>Impact des restructurations dans les réserves</b>	<b>17 094</b>

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

(en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émissions ou d'apports	Réserves consolidées	Titres d'auto-contrôle	Résultat de l'exercice	Écarts de conversion	Capitaux propres - attribuables aux actionnaires d'Ipsen	Part revenant aux intérêts minoritaires	Capitaux propres totaux
<b>Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2006</b>	84 025	708 994	(288 403)	-	119 230	(4 080)	619 766	1 334	621 100
Charges et produits comptabilisés directement dans les capitaux propres <sup>(1)</sup>	-	-	15 205	-	-	-	15 205	-	15 205
Résultat consolidé de l'exercice	-	-	-	-	144 006	-	144 006	491	144 497
<b>Total des charges et produits comptabilisés sur l'exercice</b>	-	-	15 205	-	144 006	-	159 211	491	159 702
Affectation du résultat de l'exercice précédent	-	-	118 674	-	(119 230)	556	-	-	-
Distribution de dividendes	-	-	(50 407)	-	-	-	(50 407)	(358)	(50 765)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	-	(4 265)	(4 265)	(48)	(4 313)
Paiements sur base d'actions	-	-	3 282	-	-	-	3 282	-	3 282
Achats d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	-	(3 853)	-	-	(3 853)	-	(3 853)
Ventes d'actions propres <sup>(2)</sup>	-	-	221	2 559	-	-	2 780	-	2 780
Autres variations	-	-	(28)	-	-	-	(28)	-	(28)
<b>Situation au 31 décembre 2006</b>	84 025	708 994	(201 456) <sup>(3)</sup>	(1 294)	144 006	(7 789)	726 486	1 419	727 905

(1) Voir commentaire de la note 10.2.

(2) Opérations réalisées dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Exane.

(3) Dont impact des restructuration dans les réserves.

Opération de restructuration juridique de 2005	3 995
Reconnaissance en 2006 d'un actif d'impôts différés sur un des éléments comptabilisés en restructuration	15 205
<b>Impact des restructurations dans les réserves</b>	<b>19 200</b>

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

## 20.1.5. Notes annexes

<b>NOTE 1</b>	<b>ÉVÈNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE</b>	<b>169</b>	3.16	Actifs financiers	178
1.1	Partenariats	169	3.16.1	Actifs détenus à des fins de transactions	178
1.1.1	Ginkor Fort®	169	3.16.2	Prêts et créances	178
1.1.2	Programme des sciences de la vie	169	3.16.3	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	178
1.1.3	Décapeptyl®	169	3.16.4	Actifs disponibles à la vente	179
1.1.4	Acapodène®	169	3.16.5	Détermination de la juste valeur	179
1.1.5	SJG-136	169	3.17	Actifs non courants détenus en vue d'être cédés et activités non poursuivies	179
1.1.6	Taspoglutide, antidiabétique expérimental	170	3.18	Stocks	179
1.1.7	Fondation Alzheimer	170	3.19	Titres de placement de trésorerie	179
1.2	Enregistrement de nouveaux produits	170	3.20	Trésorerie et équivalents de trésorerie	179
1.2.1	Adenuric®	170	3.21	Plans de souscription et d'achat d'actions	179
1.3	Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché	170	3.22	Engagements envers les salariés	179
1.3.1	Dysport®	170	3.22.1	Avantages postérieurs à l'emploi	179
1.3.2	Reloxin®	171	3.22.2	Autres engagements envers les salariés	180
1.4	Mesures administratives	171	3.23	Provisions	180
1.5	Contrat de rachat d'actions / Contrat de liquidité	171	3.24	Passifs financiers	180
1.5.1	Contrat de rachat d'actions	171	3.25	Instruments financiers dérivés	180
1.5.2	Contrat de liquidité	171	3.26	Chiffre d'affaires	180
1.6	Entrée dans le SBF 120	171	3.27	Autres produits	180
1.7	Acquisition de l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 détenus par Octagen	171	3.28	Impôts différés	181
1.7.1	Présentation des opérations	171	3.29	Résultat par action	181
1.7.2	Conséquences comptables	172	3.30	Traitement des variations du périmètre dans l'analyse des flux de trésorerie	181
1.8	Prise de participation dans Vernalis Inc. et dans Vernalis Plc. et acquisition des droits sur le territoire nord-américain d'Apokyn®	172	<b>NOTE 4</b>	<b>INFORMATION SECTORIELLE</b>	<b>181</b>
1.8.1	Présentation des opérations	172	4.1	Résultat opérationnel par zone géographique de destination	181
1.8.2	Conséquences comptables	172	4.2	Produits des activités ordinaires	182
1.9	Accord de fusion avec Tercica Inc.	173	4.2.1	Produits des activités ordinaires par zone géographique de destination	182
1.9.1	Présentation des opérations	173	4.2.2	Chiffre d'affaires par zone géographique de destination	182
1.9.2	Conséquences comptables	173	4.2.3	Autres produits de l'activité	182
<b>NOTE 2</b>	<b>ÉVOLUTIONS DU PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION</b>	<b>174</b>	4.3	Éléments du bilan par zone géographique d'implantation	183
2.1	Fusion de Beaufour Ipsen Pharma S.A.S. et de SCRAS – apport partiel d'actifs de Ipsen Pharma à Ipsen Innovation	174	4.4	Autres informations	184
2.2	Prises de participation	174	<b>NOTE 5</b>	<b>PERSONNEL</b>	<b>185</b>
2.2.1	Vernalis Inc.	174	5.1	Effectif	185
2.2.2	Vernalis Plc.	174	5.2	Charges de personnel	185
2.2.3	Tercica Inc.	174	5.3	Avantages du personnel	186
<b>NOTE 3</b>	<b>PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES ET DÉCLARATION DE CONFORMITÉ</b>	<b>174</b>	5.3.1	Les différents régimes	186
3.1	Base de préparation des états financiers	174	5.3.1.1	Engagements de retraite	186
3.1.1	Amendements aux normes antérieurement publiées et entrant en vigueur en 2008	174	5.3.2	Les autres engagements à long terme	186
3.1.2	Normes et amendements adoptés par l'Union européenne et non anticipés par le Groupe	174	5.3.3	Évaluation et comptabilisation des engagements	186
3.1.3	Interprétations adoptées par l'Union européenne et non anticipées par le Groupe	175	5.3.3.1	Hypothèses retenues	186
3.1.4	Normes, amendements et interprétations non encore adoptés par l'Union européenne et non anticipés par le Groupe	175	5.3.3.2	Détail des provisions pour engagements envers les salariés – inscrites au passif du bilan	187
3.1.5	Rappel des adoptions de première adoption des normes IFRS retenues par le Groupe	175	5.3.3.3	Réconciliation des actifs et passifs inscrits au bilan	187
3.2	Bases d'évaluations utilisées pour l'établissement des comptes consolidés	175	5.3.3.4	Réconciliation des charges au compte de résultat	189
3.3	Recours à des estimations	175	5.3.3.5	Variations des passifs nets comptabilisés au bilan	190
3.4	Méthodes de consolidation	175	5.3.3.6	Variations des engagements de régime à prestations définies	192
3.5	Regroupements d'entreprises	176	5.3.3.7	Variations des actifs de financement des régimes	193
3.6	Information sectorielle	176	5.3.3.8	Décomposition des actifs de régime	195
3.7	Conversion des états financiers en devises	176	5.4	Paiements sur base d'actions	196
3.8	Conversion des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaies étrangères	176	5.4.1	Plans d'achat d'option consentis par la société mère Mayroy S.A.	196
3.9	Traitement des écarts de change sur transactions et flux internes	177	5.4.1.1	Caractéristiques des plans	196
3.10	Immobilisations incorporelles (hors Goodwill)	177	5.4.1.2	Évolution du nombre d'options en cours de validité	197
3.11	Immobilisations corporelles	177	5.4.1.3	Valorisation des plans	197
3.12	Contrats de location	177	5.4.2	Plans d'achat d'actions consentis par la société Ipsen	198
3.12.1	Location-financement	177	5.4.2.1	Caractéristiques des plans	198
3.12.2	Location simple	177	5.4.2.2	Valorisation des plans	199
3.13	Coûts d'emprunt	178	5.4.2.3	Évolution du nombre d'options en cours de validité	199
3.14	Dépréciation d'actifs	178	5.4.3	Attribution d'actions gratuites	199
3.15	Subventions d'investissement	178	5.4.3.1	Caractéristiques des plans d'actions gratuites Ipsen	200
			5.4.3.2	Valorisation des plans d'actions gratuites Ipsen	200
			<b>NOTE 6</b>	<b>AMORTISSEMENTS, PROVISIONS ET PERTES DE VALEUR</b>	<b>201</b>
			6.1	Dotations nettes aux amortissements, provisions et pertes de valeur incluses dans le résultat opérationnel	201
			6.2	Amortissements et pertes de valeur inclus dans la marge brute d'autofinancement	201
			6.3	Ventilation des dotations nettes aux amortissements et pertes de valeur sur immobilisations	201

<b>NOTE 7 AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS</b>	<b>201</b>	22.4.2	Résultat dilué des activités non poursuivies	225
		22.4.3	Résultat dilué par action	225
<b>NOTE 8 COÛTS LIÉS À DES RESTRUCTURATIONS</b>	<b>202</b>	22.5	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	226
		22.5.1	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base par action	226
<b>NOTE 9 RÉSULTAT FINANCIER</b>	<b>202</b>	22.5.1.1	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2008	226
9.1 Coût de l'endettement financier net	202	22.5.1.2	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007	226
9.2 Autres produits et charges financiers	203	22.5.1.3	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006	226
<b>NOTE 10 IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT</b>	<b>203</b>	22.5.2	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat dilué par action	226
10.1 Charge d'impôt	203	22.5.2.1	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2008	226
10.1.1 Détail de la charge d'impôt	203	22.5.2.2	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007	226
10.1.2 Taux effectif d'impôt	203	22.5.2.3	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006	226
10.1.3 Rapprochement entre la charge d'impôt réelle et la charge d'impôt théorique	204	22.6	Distributions de dividendes	227
10.2 Actifs et passifs d'impôts différés	204	<b>NOTE 23 PROVISIONS</b>	<b>227</b>	
<b>NOTE 11 RÉSULTAT DES ACTIVITÉS NON POURSUIVIES</b>	<b>205</b>	23.1	Évolution des provisions	227
<b>NOTE 12 GOODWILLS</b>	<b>206</b>	<b>NOTE 24 EMPRUNTS BANCAIRES ET PASSIFS FINANCIERS</b>	<b>228</b>	
12.1 Goodwill nets au bilan	206	24.1	Évolution du Poste	228
12.2 Analyse du coût d'acquisition 2008	207	24.2	Analyse par échéance	233
12.3 Détail des actifs et passifs acquis en 2008 relatifs à Tercica Inc. et Vernalis Inc.	207	24.3	Analyse par devise	233
12.4 Information sur le compte de résultat 2008 de Tercica Inc. et Vernalis Inc. depuis la date de prise de contrôle	208	24.4	Dettes garanties par des sûretés réelles	233
12.5 Information sur le compte de résultat 2008 de Tercica Inc. depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2008	208	<b>NOTE 25 INSTRUMENTS FINANCIERS DÉRIVÉS</b>	<b>234</b>	
12.6 Pertes de valeur des Goodwills	208	25.1	Risque de taux	234
<b>NOTE 13 AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>208</b>	25.2	Risque de change	234
13.1 Évolution du poste	208	25.2.1	Risque de change opérationnel	234
13.2 Analyse des immobilisations incorporelles par nature	210	25.2.2	Exposition au risque de change	234
<b>NOTE 14 IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>210</b>	25.3	Autres instruments dérivés	234
14.1 Analyse du poste par catégorie	210	25.4	Instruments financiers dérivés au bilan	235
14.2 Ventilation des immobilisations corporelles nettes par zones monétaires	212	25.5	Instruments financiers dérivés au tableau de flux de trésorerie	236
<b>NOTE 15 TITRES DE PARTICIPATION</b>	<b>212</b>	<b>NOTE 26 INFORMATIONS RELATIVES AUX COENTREPRISES</b>	<b>236</b>	
15.1 Évolution du poste	212	26.1	Éléments du bilan	236
15.2 Détail des titres de participation non consolidés	213	26.1.1	Bilan au 31 décembre 2008	236
15.3 Informations sur les sociétés non consolidées	214	26.1.2	Bilan au 31 décembre 2007	236
15.4 Participation dans des entreprises associées	215	26.1.3	Bilan au 31 décembre 2006	237
<b>NOTE 16 RÉSULTAT DES CESSIONS D'ACTIFS IMMOBILISÉS</b>	<b>215</b>	26.2	Éléments du compte de résultat	237
<b>NOTE 17 AUTRES ACTIFS NON COURANTS</b>	<b>216</b>	26.2.1	Compte de résultat au 31 décembre 2008	237
<b>NOTE 18 POSTES DE BILAN RELATIFS AU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT</b>	<b>218</b>	26.2.2	Compte de résultat au 31 décembre 2007	237
18.1 Analyse de la variation	218	26.2.3	Compte de résultat au 31 décembre 2006	238
18.2 Détail des postes	222	<b>NOTE 27 INFORMATIONS RELATIVES AUX ENTREPRISES ASSOCIÉES</b>	<b>238</b>	
18.2.1 Stocks	222	<b>NOTE 28 INFORMATIONS RELATIVES AUX PARTIES LIÉES</b>	<b>238</b>	
18.2.2 Autres actifs courants et actifs financiers courants	222	28.1	Rémunération des dirigeants	238
18.2.3 Autres passifs courants et non courants	222	28.2	Transactions avec les parties liées	239
<b>NOTE 19 TITRES DE PLACEMENT DE TRÉSORERIE</b>	<b>223</b>	28.2.1	Au compte de résultat au 31 décembre 2008	239
<b>NOTE 20 TRÉSORERIE</b>	<b>223</b>	28.2.2	Au compte de résultat au 31 décembre 2007	239
20.1 Trésorerie nette	223	28.2.3	Au compte de résultat au 31 décembre 2006	239
20.1.1 Trésorerie nette à l'ouverture	223	28.2.4	Au bilan au 31 décembre 2008	240
20.1.2 Trésorerie nette à la clôture	223	28.2.5	Au bilan au 31 décembre 2007	240
20.2 Trésorerie et équivalents de trésorerie	223	28.2.6	Au bilan au 31 décembre 2006	240
<b>NOTE 21 RISQUE DE LIQUIDITÉ ET DE CONTREPARTIE</b>	<b>223</b>	28.2.7	Engagements hors bilan	240
<b>NOTE 22 CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS</b>	<b>224</b>	<b>NOTE 29 ENGAGEMENTS ET PASSIFS ÉVENTUELS</b>	<b>241</b>	
22.1 Composition du capital	224	29.1	Engagements opérationnels	241
22.2 Capitaux propres consolidés – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen	224	29.2	Engagements financiers	241
22.3 Résultat de base par action	224	29.3	Risques généraux	241
22.3.1 Résultat de base des activités poursuivies	225	29.4	Autres engagements	242
22.3.2 Résultat de base des activités non poursuivies	225	29.4.1	Engagements fermes pour l'acquisition d'actifs	242
22.3.3 Résultat de base par action	225	29.4.2	Engagements en matière de locations	242
22.4 Résultat dilué par action	226	29.4.3	Risque d'exigibilité des passifs financiers	242
22.4.1 Résultat dilué des activités poursuivies	226	<b>NOTE 30 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE</b>	<b>243</b>	
		<b>NOTE 31 PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION</b>	<b>243</b>	
		31.1	Sociétés intégrées globalement	244
		31.2	Sociétés intégrées proportionnellement	245



## Note 1 Événements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice

### ■ 1.1 Partenariats

#### 1.1.1 Ginkor Fort®

**Le 1<sup>er</sup> janvier 2008** – Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre. Ipsen a également accordé une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence.

Ce transfert s'inscrit dans la stratégie d'Ipsen de se concentrer sur les domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), tout en optimisant son portefeuille de produits de médecine générale. Il s'effectue dans le contexte du retrait des médicaments veinotropes de la liste des spécialités remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Selon l'accord, GTF versera à Ipsen 10,6 millions d'euros auxquels viendront s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008.

Cette opération se traduit par l'enregistrement d'un produit de 18,8 millions d'euros au titre de l'exercice 2008 (voir note 4.2.3).

Ipsen fournira le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

#### 1.1.2 Programme des sciences de la vie

**Le 11 janvier 2008** – Ipsen et le *Salk Institute for Biological Studies* ont annoncé qu'ils allaient signer un protocole d'entente définissant la création du Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen au Salk Institute. La mission de ce partenariat est d'accroître les connaissances dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives par le biais de la recherche fondamentale et en biologie appliquée.

Le Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen financera, pendant cinq ans, trois catégories de recherche: études ciblées, recherche fondamentale et développement de concepts novateurs. Ipsen financera des études réalisées par des chercheurs du Salk Institute ciblant les maladies prolifératives, avec un intérêt particulier pour le développement de concepts thérapeutiques originaux pour les adénomes hypophysaires.

Les subventions pour la recherche fondamentale seront consacrées au rôle de l'inflammation chronique dans les pathologies malignes, telles que les cancers, ainsi que la perte des fonctions cognitives, les troubles du mouvement, et les syndromes métaboliques. Les subventions consacrées à l'innovation financent l'exploration de concepts scientifiques de pointe.

#### 1.1.3 Décapeptyl®

**Le 12 février 2008** – Ipsen a annoncé que son partenaire Debiopharm a présenté les résultats d'une étude de phase III avec sa nouvelle formulation 6 mois de Décapeptyl® 1, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) dans le traitement du cancer avancé de la prostate. Les résultats présentés montrent une efficacité et une tolérance similaires aux formulations de triptoréline 1 et 3 mois déjà commercialisées.

Cette étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux injections consécutives à 6 mois d'intervalle d'une formulation 6-mois de triptoréline chez 120 patients présentant un cancer avancé de la prostate, a montré que 97,5% des patients ont atteint les seuils de castration (testostérone < 1.735 nmol/L ou 50 ng/dL) 28 jours après la première injection et que chez 93% des patients, le taux de la testostérone plasmatique était maintenu au-dessous du seuil de castration, de la semaine 8 à la semaine 48.

Ces résultats d'efficacité et de tolérance sont similaires à ceux obtenus avec les administrations répétées des formulations 1 et 3 mois de la triptoréline dans les études précédentes. De plus, la tolérance locale est bonne puisque seulement 6,7% des patients traités ont reporté spontanément des effets indésirables au site d'injection.

Selon les termes de l'accord rendu public le 31 octobre 2007, Ipsen a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevets relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

#### 1.1.4 Acapodène®

**Le 25 février 2008** – Ipsen a annoncé que GTx Inc., dont Ipsen a pris en licence les droits européens pour Acapodène® (citrate de torémifène 80 mg) en septembre 2006, a présenté les résultats de la première étude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, sur les effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*androgen deprivation therapy*, ADT) chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé.

Sur la base de ces résultats positifs, Ipsen prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne au cours de l'année 2009.

La castration hormonale, utilisant soit les analogues de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*), soit la castration chirurgicale est le traitement le plus commun du cancer de la prostate à un stade avancé, dont l'efficacité a été démontrée. Cependant, leur utilisation influant sur les taux de testostérone et d'œstrogène peut entraîner une perte de densité minérale osseuse, pouvant conduire à des fractures ostéoporotiques et à d'autres effets indésirables tels qu'un changement du profil lipidique, une gynécomastie, et des bouffées de chaleur.

#### 1.1.5 SJG-136

**Le 2 juin 2008** – Ipsen et Spirogen Ltd ont annoncé que les résultats définitifs de l'étude clinique de phase I du SJG-136 (agent cytotoxique ligand du sillon mineur ciblant certaines séquences spécifiques de l'ADN) sponsorisée par le *National Cancer Institute* (NCI) américain dans le cadre d'un accord de type CRADA (*Cooperative Research And Development Agreement*) avec Ipsen ont été présentés à la réunion annuelle de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) à Chicago par le Dr. Igor Puzanov du Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Nashville, États-Unis).

Le SJG-136 est une petite molécule qui reconnaît 6 paires de base d'ADN ; elle fait actuellement l'objet d'un développement clinique dans les tumeurs solides réfractaires et dans les hémopathies malignes dans le cadre d'un accord de type CRADA avec le NCI.

En mai 2003, Ipsen a en effet conclu un accord avec Spirogen Ltd par lequel il a acquis, entre autres, les droits de développement et la licence au niveau mondial du SJG-136, nouvel agent anti-cancéreux breveté, prévoyant son développement et sa commercialisation. Par ailleurs, Ipsen dispose également de la licence exclusive mondiale des brevets de Spirogen et de son expertise pour la fabrication, l'utilisation et la vente du SJG-136, de ses analogues et molécules en remplacement.

### 1.1.6 Taspoglutide, antidiabétique expérimental

**Le 10 juin 2008** – Ipsen a annoncé que le taspoglutide, antidiabétique expérimental de Roche et Ipsen, s'est avéré généralement bien toléré et efficace chez des patients avec diabète de type 2, entraînant une amélioration significative du contrôle de la glycémie et une perte de poids après seulement huit semaines de traitement.

Issu de la recherche Ipsen, le taspoglutide, premier analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) humain pour administration monohebdomadaire, est une molécule similaire au GLP-1 naturel, hormone qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie.

Sur la base des résultats prometteurs de phase II, présentés devant l'*American Diabetes Association* (ADA) à San Francisco, États-Unis, Roche a pris la décision de faire entrer le taspoglutide en phase III d'expérimentation clinique, le programme devant débuter au second semestre 2008.

En 2006, Roche a en effet exercé son droit d'option portant sur l'acquisition de la licence du taspoglutide d'Ipsen et a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation de cette molécule dans le monde entier, sauf au Japon où ces droits sont partagés avec Teijin et en France où Ipsen peut faire valoir ses droits de co-marketing.

### 1.1.7 Fondation Alzheimer

**Le 13 novembre 2008** – Ipsen a annoncé sa participation au développement de la Fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées en France. Créée par décret le 27 juin 2008, la Fondation est chargée de la mise en oeuvre des mesures du volet recherche du Plan Alzheimer (2008-2012).

La société a enregistré au 31 décembre 2008 une charge de 2,0 millions d'euros au titre de sa participation.

## ■ 1.2 Enregistrements de nouveaux produits

### 1.2.1 Adenuric®

**Le 21 février 2008** – Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure

depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

Adenuric® sera indiqué pour le traitement de l'hyperuricémie chronique dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents, ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse). Les recommandations détaillées pour l'utilisation de ce produit seront décrites dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), qui sera disponible lorsque le traitement aura reçu l'autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne.

Une fois que le produit aura obtenu l'autorisation de mise sur le marché et son prix convenu, Febuxostat sera commercialisé par Ipsen en France sous la marque Adenuric®. Hors de France, la commercialisation du produit sera assurée en partenariat.

**Le 5 mai 2008** – Ipsen a annoncé que la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'Adenuric® (febuxostat) pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte, pathologie particulièrement invalidante. Adenuric® inaugure ainsi la première avancée majeure du traitement de la goutte depuis plus de 40 ans.

## ■ 1.3 Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché

### 1.3.1 Dysport®

**Le 31 janvier 2008** – Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), a accepté le dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, ou BLA) pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale.

**Le 30 septembre 2008** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) lui ont notifié que la date à laquelle la décision relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® (toxine botulique de type A) dans le traitement de la dystonie cervicale a été fixée au plus tard le 28 décembre 2008.

La FDA n'a pas sollicité d'études cliniques ou de tolérance supplémentaires.

Conformément à la réglementation concernant les nouvelles thérapies, la FDA a demandé à Ipsen de fournir un plan de communication des risques, afin de garantir la sécurité optimale pour le traitement des patients. Les autorités ont ainsi étendu la date de réponse (*Prescription drug user fee act action date*, PDUFA) au plus tard le 28 décembre 2008 afin de permettre l'examen complet de ces éléments.

**Le 29 décembre 2008** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) ont rendu une Lettre de Réponse Complète (*Complete Response Letter*) pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) de sa toxine botulique de Type A, Dysport®. La demande, déposée par le Groupe fin 2007, vise l'autorisation de mise sur le marché de Dysport® pour le traitement de la dystonie cervicale. Le Groupe se prépare activement à lancer le produit, après approbation de la FDA, et dès que le niveau de couverture des remboursements sera satisfaisant.

La FDA n'a demandé aucune étude clinique additionnelle concernant l'efficacité ou l'innocuité du produit pour l'approbation

de Dysport®. La Lettre de Réponse Complète concerne la mise à disposition d'informations complémentaires, notamment la finalisation de la stratégie d'évaluation et de diminution du risque (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS), le projet de résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'une mise à jour du rapport de pharmacovigilance (*Safety Update Report*). Ipsen compte répondre aux demandes de la FDA pour l'examen final de la lettre de réponse complète dans le courant du premier trimestre 2009.

En outre, la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de Dysport® est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication. La FDA n'a émis aucune observation sur le Formulaire 483 (Form 483). Le site de Wrexham réunit l'ensemble de la fabrication, de la formulation, du conditionnement et des activités de contrôle qualité pour l'ensemble de la production de toxine botulique de type A, actuellement vendue dans 73 pays sous le nom de Dysport®.

### 1.3.2 Reloxin®

**Le 17 mars 2008** – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Cette soumission par Ipsen est destinée à répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007. Le délai de réponse standard de la FDA est d'environ 10 mois à la suite de la réception du dépôt de la demande pour Reloxin®. Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin® aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

**Le 19 mai 2008** - Ipsen et Medicis ont annoncé que l'Agence réglementaire américaine (*Food and Drug Administration*, FDA) a accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, BLA) d'Ipsen pour sa toxine botulique de type A Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle). Cette acceptation signifie le début du processus d'examen du dossier.

Selon les termes de l'accord défini entre les deux parties, Medicis a versé à Ipsen 25 millions de dollars liés à l'annonce rendue publique. Dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par la FDA, Medicis versera un paiement additionnel de 75 millions de dollars à Ipsen et commercialisera Reloxin® aux États-Unis.

**Le 7 janvier 2009** - Ipsen a annoncé que la FDA lui a notifié que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® en médecine esthétique (rides de la glabelle) a été étendue au 13 avril 2009. A l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière. En outre, elle a confirmé dans son Rapport d'Inspection

d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de la toxine botulique de type A d'Ipsen est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

## ■ 1.4 Mesures administratives

Les autorités françaises ont décidé de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008, par décision du 25 janvier 2006.

Le 16 octobre 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé («AFSSAPS») a informé le Groupe qu'elle avait accordé une autorisation de mise sur le marché à un générique de Forlax® en France.

## ■ 1.5 Contrat de rachat d'actions / Contrat de liquidité

### 1.5.1 Contrat de rachat d'actions

L'Assemblée générale du 4 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration pour une période de 18 mois à procéder en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10% du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation met fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2007.

Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un mandat d'achat de titres Ipsen pour un montant maximum de 246 667 actions, montant atteint au 30 juin 2008, mettant fin au mandat.

### 1.5.2 Contrat de liquidité

Ipsen a confié à la société Natixis Securities, conformément à un avenant au contrat de liquidité signé le 19 février 2007, un montant additionnel de 1,0 million d'euros au compte du contrat de liquidité. Au 31 décembre 2008, la Société détient 78 296 actions pour une valeur totale de 2,1 millions d'euros et a mis à disposition des disponibilités pour 1,5 million d'euros.

## ■ 1.6 Entrée dans le SBF 120

**Le 3 janvier 2008** – Ipsen a annoncé son entrée dans le SBF 120 depuis le 24 décembre 2007. Le SBF120 est un indice qui comprend les 120 premières valeurs cotées sur Euronext en termes de liquidité et de capitalisation boursière. Le SBF 120 est un indice de la Bourse de Paris visant à servir de référence pour l'évaluation des fonds investis en actions françaises. Cette décision a été prise par le Conseil Scientifique des Indices de NYSE Euronext.

## ■ 1.7 Acquisition de l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 détenus par Octagen

### 1.7.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen et Octagen ont annoncé la signature d'un accord d'achat à la finalisation duquel tous les actifs d'Octagen liés à OBI-1 seront cédés à Ipsen, qui acquerra ainsi le contrôle total du développement clinique d'OBI-1.

L'Université Emory (Atlanta, GA, États-Unis), détenteur des brevets d'OBI-1, en a concédé la licence à Octagen

(Wilmington, Delaware, États-Unis), qui a signé à son tour un accord exclusif mondial de sous-licence avec Ipsen en 1998.

OBI-1 est un produit de biotechnologie développé pour le traitement de l'hémophilie, entièrement produit par Ipsen à partir de techniques recombinantes sur ses sites de Milford (Massachusetts, États-Unis) et de Wrexham (Pays de Galles, Royaume-Uni).

Avant cette transaction, Octagen était responsable du développement préclinique et clinique d'OBI-1, et avait concédé à Ipsen la sous-licence de certains droits liés à la fabrication, aux activités réglementaires et à la commercialisation d'OBI-1. Dans ce contexte, Ipsen avait accepté de verser certains paiements échelonnés à Octagen et des redevances basées sur le chiffre d'affaires futur d'OBI-1. Ipsen avait alors acquis 21,45 % du capital d'Octagen.

En application de l'accord d'achat d'actifs annoncé, à l'issue de la réalisation effective de la transaction, Ipsen a versé à Octagen un premier montant de 10,5 millions de dollars (5,7 millions d'euros à la date de clôture). Par la suite, Ipsen pourra être amené à verser des paiements échelonnés supplémentaires, sous réserve de l'obtention de l'autorisation d'entrer en phase III, puis plus tard, de l'obtention des autorisations de mise sur le marché du produit aux États-Unis et en Europe, le total de ces paiements additionnels pouvant atteindre 26,0 millions de dollars. En outre, une fois le produit commercialisé et pour une durée définie, Ipsen paiera une redevance calculée sur son chiffre d'affaires dans chaque pays, dont le taux est à un chiffre, faible à moyen, déterminée sur une échelle mobile ascendante en fonction de certains seuils de ventes.

Dès la réalisation effective de cette transaction relative à tous les actifs d'OBI-1, Ipsen a cédé également à Octagen sa participation dans cette société.

**Le 17 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition de tous les actifs relatifs à OBI-1 d'Octagen Corporation annoncée le 5 juin 2008 suite à l'approbation de ses actionnaires. Ipsen a par conséquent effectué un premier versement à Octagen de 10,5 millions de dollars et a cédé à Octagen sa participation dans cette société.

### 1.7.2 Conséquences comptables

Conformément aux termes contractuels conditionnant notamment l'exécution des accords à l'approbation des actionnaires d'Octagen Corporation, obtenue au 17 juillet 2008, Ipsen a acquis l'ensemble des actifs relatifs à OBI-1 pour 10,5 millions de dollars (5,7 millions d'euros à la date de clôture) et a cédé sa participation pour 2,2 millions de dollars (1,4 million d'euros) dégageant une plus-value de cession de 1,4 million d'euros.

Le montant total des coûts directement attribuables à cette opération s'élève à 0,6 million d'euros.

## ■ 1.8 Prise de participation dans Vernalis Inc. et dans Vernalis Plc. et acquisition des droits sur le territoire nord-américain d'Apokyn®

### 1.8.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé avoir conclu un accord avec Vernalis (R&D) Ltd et Vernalis Plc. situées au Royaume-Uni concernant l'acquisition de la filiale américaine Vernalis Pharmaceuticals Inc. («Vernalis Inc.»), ainsi que les droits de développement et de commercialisation du médicament Apokyn® aux États-Unis.

Cette opération apporte à Ipsen l'expertise d'une équipe commerciale dédiée et expérimentée en neurologie qui se charge déjà de la commercialisation d'Apokyn® (apomorphine HCl) aux États-Unis auprès de neurologues, dont beaucoup seront potentiellement des prescripteurs de Dysport®. Ipsen a déposé une demande de mise sur le marché de Dysport® (toxine botulique de type A) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) qui l'a accepté en janvier 2008, dans le traitement de la dystonie cervicale. Dans ce contexte, cette transaction permet à Ipsen d'accéder à une entité commerciale totalement opérationnelle qui détient l'expertise et l'infrastructure nécessaire à la commercialisation de Dysport® dans les meilleurs délais dès l'obtention des autorisations réglementaires de la FDA. L'acquisition de Vernalis Inc. est donc stratégique pour Ipsen. Elle représente une étape significative vers le déploiement d'une franchise mondiale en médecine de spécialité avec une présence directe dans le domaine de la neurologie en Amérique du Nord, le plus important marché pharmaceutique mondial, et dans la mise à disposition au niveau mondial de traitements en médecine de spécialité.

Enfin, Ipsen et Vernalis Plc. ont également convenu de travailler ensemble à la création d'une joint-venture visant à lever des fonds pour le développement de certains projets du pipeline d'Ipsen en neurologie. Si cela n'aboutit pas, Ipsen réglera 1,0 million de dollars à Vernalis.

**Le 1<sup>er</sup> juillet 2008** – À la suite de l'approbation des actionnaires de Vernalis Plc., Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn® et des opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis. La souscription par Ipsen de 35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix nominal de £0,05 (5 pences) par action Vernalis Plc., conformément aux accords d'acquisition, a également été réalisée à cette date.

### 1.8.2 Conséquences comptables

Conformément aux termes contractuels conditionnant notamment l'exécution de ces accords à l'approbation des actionnaires de Vernalis Plc., obtenue au 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a annoncé avoir finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn®, les opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis et la prise de participation au capital de Vernalis Plc.

En conséquence, au 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a acquis la totalité des titres de Vernalis Inc. pour 1,4 million de dollars (0,8 million d'euros) et a souscrit 35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix de £0,0726 (7,26 pences) par actions Vernalis Plc soit 2,6 millions de livres sterling (3,2 millions d'euros) et a acquis les droits et actifs relatifs au développement et à la commercialisation du médicament Apokyn® pour 13,9 millions de dollars (9,0 millions d'euros nets d'amortissement) dont la reprise d'engagements de réalisation d'études post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) relatif au produit Apokyn® (9,6 millions de dollars soit 7,0 millions d'euros). Cet actif incorporel a fait l'objet d'un amortissement basé sur sa durée d'utilité estimée à 10 ans pour 0,1 million d'euros.

Cette opération ayant pris effet le 1<sup>er</sup> juillet 2008, cette société est consolidée dans les états financiers du Groupe à compter de cette date.

Le montant total des coûts directement attribuables à ces opérations de regroupement est estimé à 0,9 million d'euros inclus dans le coût d'acquisition des titres au 31 décembre 2008.



Le projet de création de joint-venture avec Vernalis Plc. ayant été abandonné, Ipsen a réglé en décembre 2008 un montant de 1,0 million de dollars (0,7 million d'euros) tel que prévu contractuellement, enregistré en Titre de participation Vernalis Inc.

La comptabilisation du Goodwill lié à l'acquisition de la société Vernalis Inc. a été déterminée de manière provisoire, le Groupe procédant actuellement à l'évaluation des actifs et des passifs. Conformément à la norme IFRS 3, l'ajustement de ces valeurs initiales sera effectué dans un délai de douze mois à compter de la date d'acquisition.

## ■ 1.9 Accord de fusion avec Tercica Inc.

### 1.9.1 Présentation des opérations

**Le 5 juin 2008** – Ipsen a annoncé qu'une filiale d'Ipsen a conclu un accord définitif de fusion avec Tercica Inc. afin d'acquérir le solde d'environ 44,9 millions d'actions de Tercica Inc. (sur une base totalement diluée) non encore détenues par le groupe Ipsen dans le capital de Tercica Inc. au prix de 9,0 dollars par action payable en numéraire, soit un montant total d'acquisition d'environ 404 millions de dollars. Ipsen et ses filiales détenaient environ 25,3 % des actions émises par cette société biopharmaceutique américaine spécialisée en endocrinologie.

Dans le cadre de la transaction, Ipsen avait aussi pris l'engagement d'exercer son warrant afin d'acheter des actions Tercica Inc. pour un prix d'exercice de 37 millions de dollars et de convertir ses obligations convertibles en actions Tercica Inc.; suite à l'exercice des warrants et la conversion de ses obligations, Ipsen détiendrait environ 42,6 % du capital de Tercica Inc. en faisant l'hypothèse de non-exercice des options de souscription. Ipsen prévoyait de financer cette opération aux moyens de ses disponibilités financières internes existantes et d'un emprunt bancaire déjà en place.

Le prix proposé par action en numéraire représentait une prime de 104 % sur le cours de clôture de l'action Tercica Inc. au 4 juin 2008, ainsi qu'une prime de 74 % et de 49 % sur la moyenne des cours de clôture au cours des trois et six derniers mois pondérée par le volume des transactions durant cette période, offrant ainsi une parfaite sécurité aux actionnaires de Tercica Inc.

Le Conseil d'Administration de Tercica Inc., suivant la recommandation unanime et l'approbation par le Comité Spécial, qui est conseillé par des conseils juridiques et financiers indépendants, a approuvé l'accord de fusion et a recommandé aux actionnaires de Tercica Inc. de voter en faveur de la fusion.

Ipsen a négocié un accord aux conditions de marché avec le Comité Spécial de Tercica Inc., lequel a été soumis au vote affirmatif des détenteurs de la majorité des actions de Tercica Inc. émises à la date de réalisation et aux approbations réglementaires habituelles.

**Le 23 juillet 2008** – Ipsen a annoncé avoir souscrit le 22 juillet 2008 à de nouvelles actions ordinaires de Tercica Inc., avoir exercé entièrement le warrant émis par Tercica Inc. en octobre 2006 et avoir converti entièrement les obligations convertibles, émises par Tercica Inc. en octobre 2006 et en septembre 2007.

Dans le cadre de l'émission par Tercica Inc. le 11 juillet 2008 de 590 580 actions ordinaires au profit de Genentech Inc., au titre du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica Inc. et Genentech en date du 6 juillet 2007, et

conformément aux termes du contrat d'acquisition d'actions ordinaires conclu entre Tercica Inc. et Ipsen, Tercica Inc. a émis 410 831 actions ordinaires au bénéfice d'Ipsen pour un prix de souscription global d'approximativement 3,66 millions de dollars, soit un prix par action de 8,92 dollars (c'est-à-dire le cours de clôture de l'action ordinaire Tercica Inc. le 21 juillet 2008 sur le NASDAQ).

Par ailleurs, conformément à l'annonce faite le 5 juin 2008, Ipsen a exercé entièrement, le 22 juillet 2008, le warrant émis par Tercica Inc., ayant pour résultat l'émission de 4 948 795 actions ordinaires de Tercica Inc., à un prix par action de 7,41 dollars, soit un prix d'exercice global d'environ 36,67 millions de dollars.

Le 22 juillet 2008, Ipsen a également entièrement converti ses obligations convertibles Tercica Inc., ayant pour résultat l'émission de 10 774 806 actions ordinaires de Tercica Inc.

Du fait de l'exercice du warrant de Tercica Inc., de la conversion des obligations convertibles de Tercica Inc. et de la souscription d'actions additionnelles, le Groupe Ipsen détenait approximativement 42,6 % des actions ordinaires en circulation de Tercica Inc. (sur la base d'une absence d'exercice d'options de souscription d'actions supplémentaire).

**Le 17 octobre 2008** – Ipsen a annoncé que les actionnaires de Tercica Inc. réunis en assemblée générale extraordinaire le 16 octobre 2008 à Brisbane (Californie) se sont prononcés sur l'approbation de l'acquisition déjà annoncée de Tercica Inc. par Ipsen. Le nombre requis d'actions à droit de vote ont été exprimés en faveur de l'opération. À l'issue de l'assemblée, l'opération a été finalisée, le certificat de fusion enregistré et la fusion est devenue effective le 16 octobre 2008.

### 1.9.2 Conséquences comptables

Au 22 juillet, du fait de l'exercice du warrant pour un montant de 36,7 millions de dollars (23,1 millions d'euros), de la conversion des obligations convertibles et de la souscription d'actions additionnelles de Tercica Inc. pour un montant de 3,7 millions de dollars (2,3 millions d'euros), le Groupe Ipsen détenait 42,6 % des actions ordinaires en circulation de Tercica Inc.

En conséquence de l'approbation de l'acquisition par l'assemblée générale extraordinaire du 16 octobre 2008, Ipsen a finalisé la fusion et a acquis les titres restants pour un montant de 239 millions d'euros.

Cette opération ayant été finalisée au 16 octobre 2008, la société Tercica Inc. est consolidée globalement dans les états financiers du Groupe sur les trois derniers mois de l'année, son résultat étant reconnu par équivalence à 25,3 % sur les 6 premiers mois de l'année et à 42,6 % sur le troisième trimestre.

Le montant total des coûts directement attribuables à ces opérations de regroupement est estimé à 6,7 millions d'euros, inclus dans le coût d'acquisition des titres au 31 décembre 2008.

La comptabilisation du Goodwill lié à la prise de contrôle de la société Tercica Inc. a été déterminée de manière provisoire, le Groupe procédant actuellement à l'évaluation des actifs et des passifs. Conformément à la norme IFRS 3, l'ajustement de ces valeurs initiales sera effectué dans un délai de douze mois à compter de la date d'acquisition.

## Note 2 Évolutions du périmètre de consolidation

### ■ 2.1 Fusion de Beaufour Ipsen Pharma S.A.S. et de SCRAS – apport partiel d'actifs de Ipsen Pharma à Ipsen Innovation

Dans le contexte de simplification et de rationalisation de l'organisation juridique, administrative et réglementaire du Groupe, les Assemblées Générales du 28 novembre 2008 ont approuvé la fusion avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2008 de Beaufour Ipsen Pharma et de SCRAS ainsi que le nouveau nom de l'entreprise (Ipsen Pharma SAS).

Puis, les Assemblées Générales du 30 décembre 2008 d'Ipsen Pharma SAS et d'Ipsen Innovation (ex-Sofarm) ont approuvé l'apport de la branche Recherche par Ipsen Pharma SAS à Ipsen Innovation dans le cadre d'un Apport partiel d'actifs avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2008.

Ces opérations de restructuration juridique interne n'ont pas d'incidence au niveau des comptes consolidés du Groupe.

### ■ 2.2 Prises de participation

#### 2.2.1 Vernalis Inc.

En date effective du 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a conclu un accord avec Vernalis Plc. concernant l'acquisition de la filiale américaine Vernalis Pharmaceuticals Inc. (« Vernalis Inc. ») pour 100 % du capital social soit 1,4 million de dollars (1 million d'euros) (voir note 1.3).

Cette société est consolidée par intégration globale dans les états financiers du Groupe à compter de cette date.

#### 2.2.2 Vernalis Plc.

En date effective du 1<sup>er</sup> juillet 2008, Ipsen a conclu un accord avec Vernalis Plc. concernant une prise de participation à hauteur de 9,71 % du capital social de Vernalis Plc. pour 2,6 millions de livres sterling (3,2 millions d'euros) (voir note 1.3).

Conformément aux méthodes de consolidation du Groupe (voir note 3.4), Vernalis Plc. est exclue du périmètre de consolidation.

Ces titres ont été classés en titres de participation.

#### 2.2.3 Tercica Inc.

Dans le cadre de l'accord de fusion annoncé en juin 2008, Ipsen a préalablement souscrit le 22 juillet 2008 à de nouvelles actions ordinaires de Tercica Inc., exercé entièrement le warrant émis par Tercica Inc. en octobre 2006 et a converti entièrement les obligations convertibles, émises par Tercica Inc. en octobre 2006 et en septembre 2007 (voir note 1.4).

Le 16 octobre 2008, Ipsen a acquis le solde d'actions Tercica Inc. complémentaire (39 331 335 titres) lui permettant d'obtenir 100 % du capital social de Tercica Inc pour 372,6 millions de dollars (239 millions d'euros) (voir note 1.4).

Cette opération ayant pris effet le 16 octobre 2008, cette société reste consolidée par mise en équivalence jusqu'au 30 septembre 2008 puis par intégration globale pour le quatrième trimestre 2008. La date du 30 septembre 2008 a été retenue, considérant que les opérations comptabilisées entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 16 octobre 2008 sont non significatives.

## Note 3 Principes et méthodes comptables et déclaration de conformité

### Remarques liminaires :

Tous les montants sont exprimés en milliers d'euros, sauf indication contraire ;

La date de clôture des comptes consolidés est fixée au 31 décembre de chaque année. Les comptes individuels incorporés dans les comptes consolidés sont établis à la date de clôture des comptes consolidés, soit le 31 décembre, et concernent la même période ;

Les comptes consolidés du Groupe ont été arrêtés le 27 février 2009 par le Conseil d'administration.

### ■ 3.1 Base de préparation des états financiers

Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des états financiers consolidés sont décrites ci-après. Sauf indication contraire, ces méthodes ont été appliquées de façon permanente à tous les exercices présentés.

En application du règlement n° 1606/2002 adopté le 19 juillet 2002 par le Parlement européen et le Conseil européen, les états financiers consolidés du Groupe de l'exercice 2008 sont établis en conformité avec le référentiel IFRS (*International Financial Reporting Standards*) tel qu'approuvé par l'Union européenne à la date de préparation de ces états financiers.

Les normes comptables internationales comprennent les normes IFRS (*International Financial Reporting Standards*), les normes IAS (*International Accounting Standards*) ainsi que

leurs interprétations SIC (*Standing Interpretations Committee*) et IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*).

L'ensemble des textes adoptés par l'Union européenne est disponible sur le site Internet de la Commission européenne à l'adresse suivante : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm).

#### 3.1.1 Amendements aux normes antérieurement publiées et entrant en vigueur en 2008

Le Groupe a appliqué à ses comptes consolidés les amendements de normes et les interprétations entrés en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2008 et adoptés par l'Union européenne. Il s'agit des amendements des normes IAS 39 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* et IFRS 7 – *Instruments financiers : informations à fournir, relatifs au reclassement des actifs financiers*.

Ces textes n'ont pas d'incidence significative sur les comptes consolidés du Groupe.

#### 3.1.2 Normes et amendements adoptés par l'Union européenne et non anticipés par le Groupe

- IFRS 2 (Amendement relatif aux conditions d'acquisition des droits et annulations) ;
- IFRS 8 (Secteurs opérationnels) ;
- IAS 1 (Présentation des états financiers (révisée)) ;
- IAS 23 (Coûts d'emprunts (révisée)).



Les impacts éventuels de ces textes sont en cours d'évaluation. À ce stade de nos travaux, leur application ne devrait pas générer de changements majeurs pour le Groupe.

Amendement IAS 1 – IAS 32 (Amendement relatif aux Instruments remboursables et obligations en cas de liquidation) ;

Amendement IFRS 1 – IAS 27 (Coût d'une participation dans une filiale, une entité contrôlée conjointement ou une entité associée).

### 3.1.3 Interprétations adoptées par l'Union européenne et non anticipées par le Groupe

- IFRIC 11 (Actions propres et transaction intragroupe) ;
- IFRIC 13 (Programme de fidélité clients) ;
- IFRIC 14 (IAS19 - Plafonnement de l'actif : disponibilité des avantages économiques et obligation de financement minimum).

Les impacts éventuels de ces textes sont en cours d'évaluation. À ce stade de nos travaux, leur application ne devrait pas générer de changements majeurs pour le Groupe.

### 3.1.4 Normes, amendements et interprétations non encore adoptés par l'Union européenne et non anticipés par le Groupe

- IFRS 1 (Première adoption des IFRS (révisée)) ;
- IFRS 3 (Regroupements d'entreprises (révisée)) ;
- IAS 27 (États financiers consolidés et individuels (révisée)) ;
- Amendement IAS 39 (Reclassement des actifs financiers : date d'application et transition et Expositions éligibles à la comptabilité de couverture) ;
- IFRIC 12 (Concessions) ;
- IFRIC 15 (Accords pour la construction d'un bien immobilier) ;
- IFRIC 16 (Couvertures d'un investissement net dans une activité à l'étranger) ;
- IFRIC 17 (Distributions d'actifs non monétaires aux actionnaires) ;

### 3.1.5 Rappel des adoptions de première adoption des normes IFRS retenues par le Groupe

Dans le cadre de la première adoption en 2005, les normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne et applicables au 31 décembre 2005 ont été appliquées avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2004 conformément aux dispositions prévues par la norme IFRS 1, à l'exception de certaines exemptions prévues par la norme :

**Regroupements d'entreprises :** le Groupe a retenu l'exemption offerte par la norme IFRS 1 de ne pas retraiter rétrospectivement les regroupements d'entreprises antérieurs au 1<sup>er</sup> janvier 2004 ;

**Immobilisations corporelles :** le Groupe a choisi de ne pas réévaluer à leur juste valeur les immobilisations corporelles dans le bilan établi au 1<sup>er</sup> janvier 2004 ;

**Conversion des opérations en monnaies étrangères :** le Groupe n'a pas retenu l'option offerte par la norme IFRS 1 de réintégrer les réserves de conversion cumulées antérieurement au 1<sup>er</sup> janvier 2004 dans les réserves consolidées ;

**Avantages du personnel :** le Groupe a retenu la possibilité offerte par la norme IFRS 1 de comptabiliser l'ensemble des écarts actuariels cumulés à la date de transition en contrepartie des capitaux propres d'ouverture ;

**Paiements sur la base d'actions :** conformément au choix laissé par la norme IFRS 2, pour les plans réglés en actions, le Groupe a choisi de n'appliquer cette norme qu'aux plans émis après le 7 novembre 2002 et dont les droits ne sont pas acquis au 1<sup>er</sup> janvier 2005 ;

**Instruments financiers :** bien que le régulateur ait offert la possibilité aux émetteurs de n'appliquer les normes IAS 32 et IAS 39 qu'à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2005, le Groupe a appliqué ces dernières à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2004.

## ■ 3.2 Bases d'évaluations utilisées pour l'établissement des comptes consolidés

Les comptes consolidés sont établis selon la convention du coût historique, à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

### ■ 3.3 Recours à des estimations

Pour établir ses comptes la direction du Groupe doit procéder à des estimations et faire des hypothèses qui affectent la valeur comptable des éléments d'actif et de passif, des produits et des charges, ainsi que les informations données en notes annexes.

La direction du Groupe procède à ces estimations et appréciations de façon continue sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement de ces appréciations. Les montants qui figureront dans ses futurs états financiers sont susceptibles de différer de ces estimations en fonction de l'évolution de ces hypothèses ou de conditions différentes, notamment en raison du contexte actuel de forte dégradation de l'environnement économique et financier qui peut fragiliser certains partenaires et rendre difficile l'appréciation des perspectives d'avenir.

Les principales estimations significatives faites par la direction du Groupe portent notamment sur l'évolution des engagements envers les salariés, les Goodwill, les immobilisations incorporelles, les instruments dérivés et les provisions.

### ■ 3.4 Méthodes de consolidation

Les filiales placées sous le contrôle exclusif du Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale.

Les sociétés faisant l'objet d'un contrôle conjoint avec un nombre limité de partenaires extérieurs au Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

Les sociétés dans lesquelles le Groupe exerce une influence notable sont consolidées selon la méthode de la mise en équivalence.

Lorsque les méthodes comptables appliquées par des filiales, entreprises associées et coentreprises ne sont pas conformes à celles retenues par le Groupe, les modifications nécessaires sont apportées aux comptes de ces entreprises afin de les rendre compatibles avec les principes comptables retenus par le Groupe tels que décrits en note 3.

Les titres de sociétés qui, bien que répondant aux critères évoqués ci-dessus, ne sont pas consolidés, sont inscrits en titres de participation.

Les sociétés exclues du périmètre de consolidation sont déterminées au regard de l'application des principes suivants :

- sociétés qui seraient susceptibles d'être consolidées par mise en équivalence : les seuils sont appréciés au regard du poids relatif des entités concernées dans les capitaux propres consolidés, le résultat consolidé et le montant total des Goodwill ;
- sociétés qui seraient susceptibles d'être consolidées selon les modes d'intégration globale ou proportionnelle : les seuils sont appréciés au regard du poids relatif des entités concernées dans le chiffre d'affaires consolidé, le résultat opérationnel consolidé, les capitaux propres consolidés et le total du bilan.

Compte tenu du caractère particulièrement exhaustif du périmètre du Groupe, il n'a pas été nécessaire de définir des seuils de signification.

A ce jour, la consolidation de l'ensemble de ces sociétés aurait un impact négligeable sur les comptes consolidés puisque l'impact total des exclusions de périmètre n'est jamais supérieur à 1,5 % des différents agrégats consolidés désignés ci-avant.

### ■ 3.5 Regroupements d'entreprises

Les regroupements d'entreprises sont comptabilisés selon la méthode de l'acquisition. Le coût d'une acquisition correspond à la juste valeur des actifs remis, des instruments de capitaux propres émis et des passifs encourus ou assumés à la date de l'échange, majorés des coûts directement imputables au rapprochement.

Ainsi, lors de la première consolidation d'une entreprise contrôlée exclusivement, les actifs, passifs et passifs éventuels de l'entreprise acquise sont évalués à leur juste valeur conformément aux prescriptions des normes IFRS.

Les écarts d'évaluation dégagés à cette occasion sont comptabilisés dans les actifs et passifs concernés, y compris pour la part des intérêts minoritaires, et non seulement pour la quote-part des titres acquis. L'écart résiduel représentatif de la différence entre le coût d'acquisition et la quote-part de l'acquéreur dans les actifs nets évalués à leur juste valeur, est comptabilisé en Goodwill (voir également note « Dépréciation d'actifs »). Dans le cadre de sociétés consolidées selon la méthode de mise en équivalence, le Goodwill est inclus dans le montant de la participation dans des entreprises associées.

Lorsque le coût d'acquisition est inférieur à la juste valeur de la quote-part revenant au Groupe dans les actifs nets de la filiale acquise, l'écart est comptabilisé directement au compte de résultat.

Lorsque la comptabilisation d'un regroupement d'entreprises ne peut être déterminée que provisoirement, l'ajustement des valeurs d'actif et de passif est effectué dans les 12 mois à compter de la date d'acquisition, conformément à la norme IFRS 3.

### ■ 3.6 Information sectorielle

L'information sectorielle est présentée sur la base de l'organisation interne du Groupe qui reflète les différents niveaux de risques et de rentabilité auxquels il est exposé.

Le premier niveau d'information sectorielle, tel que défini par la norme IAS 14, est organisé par zone géographique.

La ventilation retenue par le Groupe pour les zones géographiques est la suivante :

- « Principaux pays d'Europe de l'Ouest », qui regroupe la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Allemagne.
- « Autres pays d'Europe », qui regroupe l'ensemble des autres pays d'Europe de l'Ouest et les pays d'Europe de l'Est.
- « Reste du Monde », qui regroupe les autres pays non inclus dans les deux zones précédentes.

Toute l'activité du Groupe s'effectue dans une branche d'activité unique, à savoir la recherche, le développement, la fabrication et la vente de médicaments destinés à la santé humaine. Dans ce même cadre, le Groupe commercialise également des principes actifs ou des matières premières entrant dans la composition de médicaments ou des prestations de Recherche et Développement dans le domaine de la santé humaine.

En conséquence, le Groupe présent sur un seul secteur d'activité, ne présente pas d'information sectorielle de second niveau.

### ■ 3.7 Conversion des états financiers en devises

Les actifs et passifs des sociétés dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro, et dont aucune n'exerce ses activités dans une économie hyper-inflationniste, sont convertis en euros aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année. Il en va de même en ce qui concerne les flux de trésorerie et les variations du besoin en fonds de roulement.

Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan à un poste distinct des capitaux propres (« Écarts de conversion »), et au poste « Part revenant aux intérêts minoritaires » pour la part revenant aux tiers.

Il s'agit :

- des écarts liés à la différence entre les taux de change à l'ouverture et à la clôture de l'exercice dégagés lors de la conversion des postes du bilan qui forment la contrepartie des capitaux propres d'ouverture ;
- de ceux dus à la différence entre les taux moyens annuels et de clôture constatés lors de la conversion du résultat.

Les Goodwills et ajustements de juste valeur provenant de l'acquisition d'une entité étrangère sont considérés comme des actifs et passifs de l'entité étrangère. Ils sont donc exprimés dans la devise fonctionnelle de l'entité et sont convertis au taux de clôture.

Lors de la consolidation, les écarts de change découlant de la conversion d'investissement nets dans des activités à l'étranger et d'emprunts et autres instruments de change désignés comme instruments de couverture de ces investissements sont imputés en capitaux propres. Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion initialement reconnues en capitaux propres sont comptabilisées au compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

### ■ 3.8 Conversion des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaies étrangères

Les créances et dettes libellées en devises sont, dans un premier temps, converties sur la base des cours de change effectifs au moment des transactions. Ils sont ensuite réévalués en fonction des taux en vigueur à la date de clôture. Les différences de change résultant de cette réévaluation sont

constatées au compte de résultat. Les transactions en devises, quant à elles, restent converties aux taux en vigueur à la date de leur réalisation. Il en va de même des flux de trésorerie.

Les pertes et gains de changes des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaie étrangère sont également comptabilisés en résultat s'ils sont considérés comme étant éligibles à une couverture de juste valeur. En revanche, s'ils sont éligibles à une couverture de flux de trésorerie ou d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ils sont comptabilisés en capitaux propres.

### ■ 3.9 Traitement des écarts de change sur transactions et flux internes

Les écarts de change issus de l'élimination des transactions et flux entre sociétés consolidées libellés en monnaies étrangères font l'objet du traitement suivant :

- les écarts de change issus de l'élimination des transactions internes sont inscrits au poste « Écarts de conversion » dans les capitaux propres et au poste « Part revenant aux intérêts minoritaires » pour la part revenant aux tiers, de manière à en neutraliser l'incidence sur le résultat consolidé ;
- les écarts de change sur flux de financement réciproques sont, quant à eux, classés dans une rubrique distincte du tableau des flux de trésorerie consolidé.

### ■ 3.10 Immobilisations incorporelles (hors Goodwill)

Les « Autres immobilisations incorporelles » sont comptabilisées à leur coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée d'utilisation attendue par le Groupe. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels systématiques de perte de valeur (voir note « Dépréciation d'actifs »).

Les brevets sont immobilisés pour leur coût d'acquisition et sont amortis sur leur durée d'utilité n'excédant pas leur durée de protection.

Les frais de développement sont activés lorsqu'ils répondent aux critères suivants définis par IAS 38 : faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet, intention du Groupe d'achever le projet, capacité à utiliser l'actif, probabilité d'avantages économiques futurs attendus de l'actif, disponibilité des ressources et évaluation fiable des dépenses de développement. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères sont réputés respectés dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les coûts de développement des logiciels développés en interne sont immobilisés dès lors que les critères d'immobilisation de la norme IAS 38 sont respectés. Les frais immobilisés comprennent principalement les coûts salariaux du personnel ayant participé à la mise en place et les honoraires des prestataires extérieurs. Ils sont amortis linéairement sur leur durée d'utilité.

Les marques ne donnent généralement pas lieu à amortissement.

Les licences de logiciels sont amorties linéairement sur leur durée d'utilité (de 1 à 10 ans).

### ■ 3.11 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou, le cas échéant, à leur coût de production, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Les coûts ultérieurs sont inclus dans la valeur comptable de l'actif ou, le cas échéant comptabilisés comme un actif séparé, s'il est probable que des avantages économiques futurs associés à l'actif iront au Groupe et que le coût de l'actif peut être mesuré de manière fiable.

Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs.

Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

- constructions et agencements . . . . . 10 à 50 ans
- installations techniques, matériels et outillages industriels . . . . . 5 à 10 ans
- autres immobilisations corporelles . . . . . 3 à 10 ans

Les terrains ne sont pas amortis.

Les valeurs résiduelles et les durées d'utilité des actifs sont revues et, le cas échéant, ajustées à chaque clôture.

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour la ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée (voir note « Dépréciation d'actifs »).

Les pertes ou les profits sur cessions d'actifs sont déterminés en comparant le produit de cession à la valeur comptable de l'actif cédé.

### ■ 3.12 Contrats de location

#### 3.12.1 Location-financement

Les biens acquis en location-financement sont immobilisés lorsque les contrats de location ont pour effet de transférer au Groupe la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de ces biens. Les critères d'appréciation de ces contrats sont fondés notamment sur :

- le rapport entre la durée de location des actifs et leur durée de vie,
- le total des paiements futurs rapporté à la juste valeur de l'actif financé,
- l'existence d'un transfert de propriété à l'issue du contrat de location,
- l'existence d'une option d'achat favorable,
- la nature spécifique de l'actif loué.

Les actifs détenus en vertu de contrats de location-financement sont amortis sur leur durée d'utilisation ou, lorsqu'elle est plus courte, sur la durée du contrat de location correspondant.

#### 3.12.2 Location simple

Les contrats de location ne possédant pas les caractéristiques d'un contrat de location-financement sont enregistrés comme des contrats de location opérationnelle, et seuls les loyers sont enregistrés en résultat.

### ■ 3.13 Coûts d'emprunt

Les coûts d'emprunt sont comptabilisés en charges financières de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

### ■ 3.14 Dépréciation d'actifs

Les Goodwills et les immobilisations incorporelles à durée d'utilité indéfinie font l'objet d'un test de perte de valeur, conformément aux dispositions de la norme IAS 36 «Dépréciation des actifs», au moins une fois par an ou plus fréquemment s'il existe des indices de perte de valeur. Les tests annuels sont effectués au cours du quatrième trimestre.

Pour les besoins des tests de dépréciation, à compter de la date d'acquisition, le Goodwill acquis dans un regroupement d'entreprises, est affecté à chacune des unités génératrices de trésorerie du Groupe ou à chacun des groupes d'unités génératrices de trésorerie susceptibles de bénéficier des synergies du regroupement d'entreprises, que d'autres actifs ou passifs de l'entreprise acquise soient ou non affectés à ces unités ou groupes d'unités.

Les autres actifs immobilisés sont également soumis à un test de perte de valeur chaque fois que les événements, ou changements de circonstances indiquent que ces valeurs comptables pourraient ne pas être recouvrables.

Le test de perte de valeur consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif à sa valeur recouvrable, qui est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de cession et sa valeur d'utilité.

La valeur d'utilité est obtenue en additionnant les valeurs actualisées des flux de trésorerie attendus de l'utilisation de l'actif (ou groupe d'actifs) et de sa sortie *in fine*.

La juste valeur diminuée des coûts de cession correspond au montant qui pourrait être obtenu de la vente de l'actif (ou groupe d'actifs), dans des conditions de concurrence normale, diminué des coûts directement liés à la cession.

Lorsque les tests effectués mettent en évidence une perte de valeur, celle-ci est comptabilisée afin que la valeur nette comptable de ces actifs n'excède pas leur valeur recouvrable.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

Lorsque la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de l'actif (ou groupe d'actifs), une perte de valeur est enregistrée en résultat pour le différentiel et est imputée en priorité sur les Goodwills.

Les pertes de valeur comptabilisées relatives à des Goodwills sont irréversibles.

### ■ 3.15 Subventions d'investissement

Les subventions d'investissement reçues par le Groupe sont comptabilisées en «Produits constatés d'avance» et reprises dans le compte de résultat au même rythme que les amortissements relatifs aux immobilisations qu'elles ont contribuées à financer.

### ■ 3.16 Actifs financiers

Les actifs financiers, hors trésorerie et instruments dérivés actifs sont classés suivant l'une des quatre catégories suivantes :

- actifs détenus à des fins de transactions ;
- prêts et créances ;
- actifs détenus jusqu'à l'échéance ;
- actifs disponibles à la vente.

Le Groupe détermine la classification des actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale, en fonction de l'intention suivant laquelle ils ont été acquis.

#### 3.16.1 Actifs détenus à des fins de transactions

Ce sont des actifs financiers négociés afin d'être revendus à très court terme, détenus à des fins de réalisation d'un profit à court terme, ou bien encore volontairement classés dans cette catégorie. Les instruments dérivés sont également désignés comme détenus à des fins de transaction, sauf s'ils sont qualifiés de couverture.

Ces actifs sont évalués à la juste valeur avec enregistrement des variations de juste valeur en résultat.

Les actifs de cette catégorie sont classés parmi les actifs courants.

#### 3.16.2 Prêts et créances

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés à paiement fixe ou déterminable qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont inclus dans les actifs courants hormis ceux dont l'échéance est supérieure à 12 mois après la date de clôture.

Les prêts et créances accordés sont évalués selon la méthode du coût historique (coût amorti - taux d'intérêt effectif). Leur valeur au bilan comprend le capital restant dû, majoré des intérêts courus. Ils font l'objet de tests de valeur recouvrable, effectués dès l'apparition d'indices indiquant que celle-ci serait inférieure à la valeur au bilan de ces actifs et au minimum à chaque arrêté comptable. Lorsque la valeur recouvrable est inférieure à la valeur comptable, une perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Le Groupe est confronté à un risque-crédit relativement limité dans les pays d'Europe de l'Ouest. Les ventes sont réalisées auprès de grossistes-répartiteurs clairement identifiés ou directement auprès de pharmacies d'officine et d'établissements hospitaliers. Ces derniers ne représentent pas généralement un risque de contrepartie mais peuvent davantage occasionner des délais de règlement pouvant être supérieurs à un an. Ce délai de règlement est caractéristique du secteur d'activité dans lequel opère le Groupe.

Sur les marchés internationaux, où le Groupe est souvent présent au travers d'agents ou de distributeurs, et où il peut également être confronté à certains risques géopolitiques, il cherche, selon les situations, à limiter autant que possible la durée du risque client, ou à mettre en place, dans la mesure où ils sont disponibles sur le marché, des instruments d'assurance-crédit ou d'escompte de créances.

Néanmoins, au vue d'éventuels indices fiables de défaillance et des résultats de procédures de suivi et de relances, le Groupe enregistre une dépréciation de créance en tenant compte des couvertures (assurance crédit) de type Coface mises en place.

#### 3.16.3 Actifs détenus jusqu'à l'échéance

Les actifs détenus jusqu'à l'échéance sont des actifs financiers que le Groupe a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à



cette échéance. Ces actifs sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Ils font l'objet de tests de dépréciation en cas d'indication de perte de valeur. Une perte de valeur est comptabilisée si la valeur comptable est supérieure à la valeur recouvrable estimée.

#### 3.16.4 Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui ne font pas partie des catégories précitées. Ils sont inclus dans les actifs non courants sauf si la direction estime les vendre dans les 12 mois suivant la date de clôture.

Les plus ou moins-value latentes constatées sont comptabilisées dans les capitaux propres jusqu'à leur cession, à l'exception des pertes de valeur qui sont enregistrées en résultat lors de leur détermination.

Les pertes et gains de change des actifs en devises sont enregistrés en résultat pour les actifs monétaires et en capitaux propres pour les actifs non-monétaires.

Cette catégorie comprend principalement les titres de participation non consolidés et les valeurs mobilières qui ne répondent pas aux autres définitions d'actifs financiers détenus à des fins de transaction. Ils sont classés en autres actifs, courants et non courants et en trésorerie.

#### 3.16.5 Détermination de la juste valeur

La juste valeur correspond, pour les titres cotés, à un prix de marché et, pour les titres non cotés, à une référence à des transactions récentes ou à une évaluation technique reposant sur des indications fiables et objectives avec les estimations utilisées par les autres intervenants sur le marché.

La juste valeur des titres de participation non consolidés et non cotés est calculée sur la quote-part détenue par le Groupe dans la situation nette de chaque entité concernée à la date de clôture.

Toutefois, lorsqu'il est impossible d'estimer raisonnablement la juste valeur d'un actif, ce dernier est conservé au coût historique. Ces actifs font alors l'objet de tests de dépréciation afin d'en apprécier le caractère recouvrable.

#### ■ 3.17 Actifs non courants détenus en vue d'être cédés et activités non poursuivies

Un actif non courant, ou un groupe d'actifs et de passifs, est détenu en vue d'être cédé quand sa valeur comptable sera recouvrée principalement par le biais d'une vente et non d'une utilisation continue. Pour que tel soit le cas, l'actif doit être disponible en vue de sa vente immédiate et sa vente doit être hautement probable.

Pour que la vente soit hautement probable, un plan de vente de l'actif (ou du groupe destiné à être cédé) doit avoir été engagé par un niveau de direction approprié, et un programme actif pour trouver un acheteur et finaliser le plan doit avoir été lancé.

Une activité est considérée comme non poursuivie quand les critères de classification d'un actif détenu en vue d'être cédé ont été satisfaits ou lorsque le Groupe a cédé l'activité.

#### ■ 3.18 Stocks

Les stocks sont évalués au plus bas du prix de revient et de leur valeur nette de réalisation. Le prix de revient des stocks est calculé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré.

La valeur nette de réalisation correspond au prix de vente estimé diminué des coûts nécessaires à la vente.

#### ■ 3.19 Titres de placement de trésorerie

Il s'agit de titres détenus à des fins de transaction à court terme ne satisfaisant pas aux critères de classement en équivalents de trésorerie (selon IAS 7) mais conservant néanmoins une faible volatilité. Ces actifs financiers sont évalués à la juste valeur (valeur de marché) à la date de clôture et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

#### ■ 3.20 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie comprend les liquidités en comptes courants bancaires.

Les équivalents de trésorerie comprennent les SICAV et dépôts à terme, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme (d'une durée inférieure à 3 mois) et ne présentent pas de risque significatif de pertes de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Les équivalents de trésorerie sont classés en titres détenus à des fins de transactions: ils sont évalués à la juste valeur et leurs variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Compte tenu de la nature de ces actifs, leur juste valeur est en général proche de leur valeur nette comptable.

#### ■ 3.21 Plans de souscription et d'achat d'actions

Des options d'achat et de souscription d'actions (plans de stock-options) sont accordées aux dirigeants et à certains salariés du Groupe. Conformément à la norme IFRS 2 « Paiements fondés sur des actions », ces options sont évaluées à leur juste valeur à la date d'octroi. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel, linéairement sur la période d'acquisition des droits (période entre la date d'octroi et la date de maturité du plan) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

À chaque date de clôture, le Groupe réexamine le nombre d'options susceptibles de devenir exerçables. Le cas échéant, l'impact de la révision des estimations est comptabilisé au compte de résultat en contrepartie d'un ajustement correspondant dans les capitaux propres.

Seuls les plans accordés après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1<sup>er</sup> janvier 2005 sont évalués et comptabilisés selon les principes de la norme IFRS 2.

#### ■ 3.22 Engagements envers les salariés

##### 3.22.1 Avantages postérieurs à l'emploi

Selon les lois et habitudes des pays dans lesquels le Groupe exerce son activité, les salariés du Groupe peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite ou des pensions postérieurement à leur départ.

Les engagements correspondants sont pris en charge en fonction des droits acquis par les bénéficiaires sous forme :

- soit de versements de cotisations à des organismes indépendants (compagnies d'assurances) chargés d'effectuer le paiement de ces pensions ou indemnités;
- soit de provisions.

Pour les régimes de base et autres régimes à cotisations définies, le Groupe comptabilise en charges les cotisations à payer lorsqu'elles sont exigibles, le Groupe n'étant pas engagé au-delà des cotisations versées.

Pour les régimes à prestations définies, les charges de retraite sont déterminées par des actuaires externes, selon la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations, et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale.

Cette obligation finale est ensuite actualisée. Ces calculs intègrent principalement les hypothèses suivantes :

- un taux d'actualisation,
- un taux d'inflation,
- un taux d'augmentation de salaires,
- un taux de rotation du personnel.

Ces évaluations sont réalisées une fois par an, pour tous les régimes.

Les gains et pertes actuariels sont générés par des changements d'hypothèses ou des écarts d'expérience (écart entre le projeté et le réel) sur les engagements ou sur les actifs financiers du régime. Ces écarts sont reconnus en résultat suivant la méthode du « corridor » : la part supérieure à 10 % des engagements ou de la juste valeur des actifs de régime (le montant le plus important des deux est retenu comme base) est étalée sur la durée résiduelle de vie active des bénéficiaires.

Les fonds externes sont appelés à couvrir les engagements de retraite, y compris la part non comptabilisée des écarts actuariels du fait de leur étalement. Aussi, il se peut que les actifs financiers excèdent les engagements estimés, générant ainsi la reconnaissance au bilan d'un actif financier. La reconnaissance de cet actif est cependant limitée au cumul :

- des pertes actuarielles nettes et du coût des services passés non comptabilisés ;
- et de la valeur actualisée des avantages économiques provenant des remboursements du régime ou de la réduction des cotisations futures attendues.

### 3.22.2 Autres engagements envers les salariés

Dans certains pays, des sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sont versées par le Groupe sous forme de primes. Ces engagements sont provisionnés par le Groupe.

### ■ 3.23 Provisions

Des provisions sont constituées, conformément à la norme IAS 37, lorsque le Groupe a une obligation à l'égard d'un tiers, qu'il est probable ou certain qu'il devra faire face à une sortie de ressources au profit de ce tiers sans contrepartie et que le montant de la provision peut être estimée de manière fiable. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêt des comptes.

Dans le cas des restructurations, une obligation est constituée dès lors que la restructuration a fait l'objet d'une annonce et d'un plan détaillé ou d'un début d'exécution.

Si l'effet de la valeur temps est significatif, les provisions sont actualisées. Le taux d'actualisation utilisé pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges financières.

### ■ 3.24 Passifs financiers

Les emprunts sont comptabilisés initialement à la juste valeur. Ils sont ensuite comptabilisés selon la méthode du coût amorti calculé sur la base du taux d'intérêt effectif. En application de ce principe, les primes de remboursement ou d'émission éventuelles sont portées dans la rubrique du bilan correspondant à ces emprunts et amorties en résultat financier sur la durée de vie des emprunts.

### ■ 3.25 Instruments financiers dérivés

Le Groupe négocie des instruments financiers dérivés afin de gérer et réduire son exposition aux risques de fluctuation des taux d'intérêts et des cours de change. Ces instruments sont négociés auprès d'établissements de premier plan. La mise en oeuvre d'une comptabilité de couverture requiert, selon la norme IAS 39, de démontrer et documenter l'efficacité de la relation de couverture lors de sa mise en place et tout au long de sa vie.

L'efficacité de la couverture sur le plan comptable est vérifiée par le rapport des variations de valeur du dérivé et du sous-jacent couvert, ce rapport devant rester dans une fourchette comprise entre 80 et 125 %.

Les instruments dérivés sont comptabilisés au bilan pour leur valeur de marché à la date de clôture. Les variations de valeur des instruments dérivés sont comptabilisées selon les principes suivants :

- pour les instruments de couverture documentés en couverture de flux futurs, les variations de juste valeur sont enregistrées en capitaux propres pour la partie efficace. La partie inefficace est enregistrée en résultat ;
- pour les instruments de couverture documentés en couverture de juste valeur et les instruments non documentés, les variations de juste valeur sont enregistrées au compte de résultat.

La valeur de marché est issue de cotations d'établissements financiers tiers.

### ■ 3.26 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe comprend principalement les revenus de ventes de produits pharmaceutiques.

Le chiffre d'affaires est reconnu dès lors que tous les critères suivants sont remplis :

- la preuve de l'existence d'un accord entre les parties peut être apportée ;
- la livraison du bien a eu lieu ou la prestation a été effectuée ;
- le prix est fixe ou déterminable.

Le chiffre d'affaires généré par les ventes de produits est reconnu lors du transfert au client des risques et des avantages liés à la propriété.

Les rabais, remises, ristournes et escomptes consentis aux clients sont comptabilisés simultanément à la reconnaissance des ventes. Ils sont classés en réduction du chiffre d'affaires consolidé.

### ■ 3.27 Autres produits

Les autres produits de l'activité comprennent les redevances perçues, les produits forfaitaires reçus au titre des partenariats et des prestations diverses.



Les redevances perçues sont enregistrées en produit en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et des taux de redevances contractuels.

Les produits perçus d'avance (« *upfront payments* ») sont étalés sur la période pendant laquelle demeure une obligation de prestation. En ce qui concerne les paiements fonction de l'atteinte de certains objectifs (« *milestone payments* »), l'enregistrement des produits est, en règle générale, étalé sur la durée des contrats.

Les produits générés au titre des prestations diverses sont enregistrés en fonction de la livraison des biens ou des services à l'autre partie contractante.

### ■ 3.28 Impôts différés

Des impôts différés sont constatés sur toutes les différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et des passifs, et leurs valeurs fiscales, ainsi que sur les déficits fiscaux, selon la méthode du report variable.

Les différences sont temporaires lorsqu'elles doivent s'inverser dans un avenir prévisible.

Un actif d'impôt différé, généré par des pertes fiscales, est comptabilisé dès lors qu'il existe des éléments probants et convaincants qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Conformément à la norme IAS 12 « Impôts », les actifs et passifs d'impôt ne sont pas actualisés.

Le montant des impôts différés reconnu dans les comptes du Groupe est déterminé au niveau de chacune des entités fiscales qu'il recouvre.

### ■ 3.29 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé sur la base du nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le nombre moyen pondéré d'actions en circulation est calculé sur la base des différentes évolutions du capital social, corrigées, le cas échéant, des détentions par le Groupe de ses propres actions.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le « Résultat – Part revenant aux actionnaires d'Ipsen » par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentiellement dilutives.

### ■ 3.30 Traitement des variations du périmètre dans l'analyse des flux de trésorerie

Une rubrique spécifique du tableau des flux de trésorerie consolidé présente l'effet net :

- du prix payé ou reçu par le Groupe lors de l'acquisition ou de la cession de sociétés consolidées ;
- de la trésorerie détenue par ces dernières en conséquence ajoutée à, ou soustraite de la trésorerie consolidée.

## Note 4 Information sectorielle

L'information sectorielle est présentée sur la base de l'organisation interne du Groupe qui reflète les différents niveaux de risques et de rentabilité auxquels il est exposé.

Le premier niveau d'information sectorielle, tel que définit par la norme IAS 14, est organisé par zone géographique.

La ventilation retenue par le Groupe pour les zones géographiques est la suivante :

- « Principaux pays d'Europe de l'Ouest », qui regroupe la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Allemagne ;
- « Autres pays d'Europe », qui regroupe l'ensemble des autres pays d'Europe de l'Ouest et les pays d'Europe de l'Est ;

- « Reste du Monde », qui regroupe les autres pays non inclus dans les deux zones précédentes.

Toute l'activité du Groupe s'effectue dans une branche d'activité unique, à savoir la recherche, le développement, la fabrication et la vente de médicaments destinés à la santé humaine. Dans ce même cadre, le Groupe commercialise également des principes actifs ou des matières premières entrant dans la composition de médicaments ou des prestations de Recherche et Développement dans le domaine de la santé humaine.

En conséquence, le Groupe présent sur un seul secteur d'activité, ne présente pas d'information sectorielle de second niveau.

### ■ 4.1 Résultat opérationnel par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	229 449	64 %	216 619	62 %	215 829	65 %
Autres pays d'Europe	94 453	26 %	79 109	23 %	71 516	22 %
Reste du monde	36 016	10 %	53 710	15 %	42 309	13 %
<b>Total affecté</b>	<b>359 918</b>	<b>100 %</b>	<b>349 438</b>	<b>100 %</b>	<b>329 654</b>	<b>100 %</b>
Non affecté	(179 831)	–	(140 550)	–	(142 435)	–
<b>Total</b>	<b>180 087</b>	<b>–</b>	<b>208 888</b>	<b>–</b>	<b>187 219</b>	<b>–</b>

La part du résultat opérationnel non affectée intègre les dépenses ou les produits non imputables à une zone géographique, soit, essentiellement, les « Autres produits et charges opérationnels », la majeure partie des frais de Recherche et Développement, ainsi que les frais de Groupe non répartissables.

## ■ 4.2 Produits des activités ordinaires

### 4.2.1 Produits des activités ordinaires par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays de l'Europe de l'Ouest	588 001	59 %	571 228	62 %	564 528	65 %
Autres pays d'Europe	236 343	24 %	208 121	22 %	184 800	21 %
Reste du monde	178 276	18 %	150 182	16 %	125 202	14 %
<b>Total affecté</b>	<b>1 002 620</b>	<b>100 %</b>	<b>929 531</b>	<b>100 %</b>	<b>874 530</b>	<b>100 %</b>
Non affecté	35 492	–	64 226	–	70 727	–
<b>Total</b>	<b>1 038 112</b>	<b>–</b>	<b>993 757</b>	<b>–</b>	<b>945 257</b>	<b>–</b>

Au sein des «Produits des activités ordinaires», seuls le chiffre d'affaires et les produits de co-promotion ont été ventilés ; les «Autres produits de l'activité» détaillés en note 4.2.3 n'ont pas été affectés, en raison de la nature même de ces produits qui ne se prête pas à une telle segmentation.

### 4.2.2 Chiffre d'affaires par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays de l'Europe de l'Ouest	559 513	58 %	564 262	61 %	551 674	64 %
Autres pays d'Europe	236 238	24 %	208 121	23 %	184 800	21 %
Reste du monde	175 271	18 %	148 092	16 %	125 202	15 %
<b>Total</b>	<b>971 022</b>	<b>100 %</b>	<b>920 475</b>	<b>100 %</b>	<b>861 676</b>	<b>100 %</b>

### 4.2.3 Autres produits de l'activité

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Redevances perçues <sup>(1)</sup>	20 168	49 767	41 650
Produits forfaitaires – Licences <sup>(2)</sup>	38 911	17 349	20 199
Refacturation des frais de recherche et développement	1 026	2 087	10 548
Produits – Co-promotion	6 985	4 079	11 184
<b>Total</b>	<b>67 090</b>	<b>73 282</b>	<b>83 581</b>

(1) Les redevances perçues sont principalement constituées des redevances enregistrées au titre de la licence Kogenate®, qui se sont élevées à 18,8 millions d'euros en 2008, contre 47,6 millions d'euros un an plus tôt. Le Groupe et Bayer sont actuellement en litige à propos de la date d'échéance d'un contrat de licence signé en 1985 donnant lieu à paiement de redevances. Le Groupe estime détenir une documentation démontrant que le terme de ce contrat de licence se situe à la fin du deuxième trimestre 2009. Bayer a pour sa part arrêté de payer ces redevances à compter de mai 2008. Dans le cadre de ce litige, Bayer n'a également pas respecté son obligation contractuelle d'adresser au Groupe ses relevés de redevances dues au titre des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres 2008, sur la base desquels le Groupe aurait pu fonder son estimation des redevances à enregistrer au titre de l'exercice 2008. En conséquence, le Groupe n'a pu enregistrer dans ses états financiers relatifs à l'exercice 2008 que les redevances effectivement versées par Bayer, ceci indépendamment des montants qu'il considère comme effectivement dus par Bayer en application du contrat de licence de 1985.

(2) Les produits forfaitaires liés à des accords de licence représentent principalement la reconnaissance, étalée prorata-temporis sur la durée des contrats correspondants, des montants perçus au titre de ceux-ci ; en 2007, ils comprenaient essentiellement les produits relatifs aux accords avec Medicis sur Reloxin®, avec Tercica sur Somatuline® et avec Roche sur taspoglutide (analogue du GLP-1). A fin décembre 2008, ils s'élevaient à 38,9 millions d'euros, en hausse de 21,6 millions d'euros d'une année sur l'autre. Cette forte augmentation s'explique principalement par la reconnaissance d'un produit de 18,8 millions d'euros dans le cadre de la cession de Ginkor Fort® signée en août 2007. Ce produit comprend la reconnaissance sur la période de la part échelonnée du paiement initial dû à l'occasion de la signature de l'accord, ainsi que l'estimation faite par le Groupe d'un montant additionnel lié notamment à l'évolution en 2008 du marché des médicaments veinotoniques en France.

#### ■ 4.3 Éléments du bilan par zone géographique d'implantation

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008				
	Principaux pays de l'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Élimination	Total
Goodwills (*)	143 819	18 708	189 209 <sup>(1)</sup>	–	351 736
Immobilisations corporelles	173 169	37 690	27 001	–	237 860
Stocks	70 445	25 526	19 973	–	115 944
Clients	209 357	28 341	25 554	(45 407)	217 845
<b>Total actifs sectoriels</b>	<b>596 790</b>	<b>110 265</b>	<b>261 737</b>	<b>(45 407)</b>	<b>923 385</b>
Dettes fournisseurs	116 502	17 051	15 689	(45 407)	103 835
<b>Total passifs sectoriels</b>	<b>116 502</b>	<b>17 051</b>	<b>15 689</b>	<b>(45 407)</b>	<b>103 835</b>

(\*) Le Goodwill affecté à la zone «reste du monde» comprend les Goodwill provisoires relatifs à Tercica Inc. et Vernalis Inc. respectivement pour des montants de 159,2 et 3,5 millions d'euros.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				
	Principaux pays de l'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Élimination	Total
Goodwills (*)	143 819	18 708	26 486	–	189 013
Immobilisations corporelles	167 111	31 305	23 475	–	221 891
Stocks	62 960	1 977	22 174	–	87 111
Clients	203 521	29 494	10 053	(26 854)	216 214
<b>Total actifs sectoriels</b>	<b>577 411</b>	<b>81 484</b>	<b>82 188</b>	<b>(26 854)</b>	<b>714 229</b>
Dettes fournisseurs	107 858	9 297	13 880	(26 854)	104 181
<b>Total passifs sectoriels</b>	<b>107 858</b>	<b>9 297</b>	<b>13 880</b>	<b>(26 854)</b>	<b>104 181</b>

(\*) Les Goodwills reconnus par le Groupe (voir détail en note 12.1) sont affectés par zone géographique au prorata du chiffre d'affaires réalisé dans chaque zone à la date effective des regroupements d'entreprises.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Élimination	Total
Goodwills (*)	143 819	18 708	26 309	–	188 836
Immobilisations corporelles	144 069	28 999	25 118	–	198 186
Stocks	56 778	20 387	1 782	–	78 947
Clients	178 771	26 886	10 891	(24 846)	191 702
<b>Total actifs sectoriels</b>	<b>523 437</b>	<b>94 980</b>	<b>64 100</b>	<b>(24 846)</b>	<b>657 671</b>
Dettes fournisseurs	105 344	11 029	8 742	(24 846)	100 269
<b>Total passifs sectoriels</b>	<b>105 344</b>	<b>11 029</b>	<b>8 742</b>	<b>(24 846)</b>	<b>100 269</b>

(\*) Les Goodwills reconnus par le Groupe (voir détail en note 12.1) sont affectés par zone géographique au prorata du chiffre d'affaires réalisé dans chaque zone à la date effective des regroupements d'entreprises.

#### ■ 4.4 Autres informations

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Non affecté	Total
Investissements	(47 010)	(10 514)	(3 921)	(33 762)	(95 207)
Dotations nettes aux amortissements et provisions (hors financiers)	35 335	3 615	4 033	6 711	49 694
Charges liées aux paiements sur base d'actions sans incidence sur la trésorerie	–	–	–	6 585	6 585

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Non affecté	Total
Investissements	(49 942)	(6 123)	(2 607)	(26 483)	(85 155)
Dotations nettes aux amortissements et provisions (hors financiers)	30 164	3 518	2 339	4 038	40 059
Charges liées aux paiements sur base d'actions sans incidence sur la trésorerie	–	–	–	7 562	7 562

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Non affecté	Total
Investissements	(34 441)	(3 927)	(2 262)	(41 217)	(81 847)
Dotations nettes aux amortissements et provisions (hors financiers)	32 569	2 741	620	12 628	48 558
Charges liées aux paiements sur base d'actions sans incidence sur la trésorerie	–	–	–	3 282	3 282

## Note 5 Personnel

### ■ 5.1 Effectif

L'effectif du Groupe à fin 2008 est de 4 277 salariés (3 886 à fin 2007 et 3 821 à fin 2006).

Au cours de l'exercice 2008, l'effectif moyen s'est établi à 4 082 (3 854 en 2007 et 3 811 en 2006).

L'effectif du Groupe par fonction a évolué sur la période de la façon suivante :

Fonctions	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Ventes	1 738	1 556	1 530
Production	1 119	1 075	1 050
Recherche et Développement	817	708	700
Administration	603	547	541
<b>Effectif total</b>	<b>4 277</b>	<b>3 886</b>	<b>3 821</b>

La répartition géographique de l'effectif s'analyse comme suit :

Zones géographiques	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	2 685	2 620	2 613
Autres pays d'Europe	634	587	563
Reste du monde	958 <sup>(*)</sup>	679	645
<b>Effectif total</b>	<b>4 277</b>	<b>3 886</b>	<b>3 821</b>

(\*) L'accroissement en 2008 de l'effectif de la zone «reste du monde» provient essentiellement des acquisitions en Amérique du Nord.

### ■ 5.2 Charges de personnel

Les charges de personnel incluses au sein du coût de revient des ventes, des frais commerciaux, généraux et administratifs et des frais de recherche et de développement recouvrent les éléments indiqués ci-après :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Salaires et traitements	(202 882)	(179 410)	(166 353)
Charges sociales et fiscales	(74 869)	(69 754)	(66 256)
<b>Sous-total</b>	<b>(277 751)</b>	<b>(249 164)</b>	<b>(232 609)</b>
<b>Charges sur avantages du personnel (note 5.3.3.4)</b>	<b>(3 728)</b>	<b>(3 855)</b>	<b>(4 051)</b>
Charges comptables annuelles liées aux paiements sur base d'actions (note 5.4)	(6 326)	(7 312)	(3 282)
Charges sociales liées aux paiements sur base d'actions	(259)	(250)	–
<b>Sous-total charges liées aux paiements sur base d'actions</b>	<b>(6 585)</b>	<b>(7 562)</b>	<b>(3 282)</b>
Participations des salariés	(9 974)	(11 013)	(10 059)
<b>Total</b>	<b>(298 038)</b>	<b>(271 594)</b>	<b>(250 001)</b>

En 2008, le taux moyen de charges sociales et fiscales atteint 36,9% de la masse salariale brute (38,9% en 2007 et 39,8% en 2006).

Un accord dérogatoire de participation unit les sociétés françaises du Groupe et prévoit la possibilité pour les salariés de placer les fonds leur revenant soit en compte courant rémunéré dans l'entreprise, soit dans un fonds commun de placement propre au Groupe géré par un établissement financier.

## ■ 5.3 Avantages du personnel

### 5.3.1 Les différents régimes

#### 5.3.1.1 Engagements de retraite

Les salariés du Groupe bénéficient dans certains pays de compléments de retraite qui sont versés annuellement aux retraités ou d'indemnités de départ à la retraite qui sont versées en une fois au moment du départ à la retraite. Les principaux pays concernés sont la France, le Royaume-Uni, l'Irlande, l'Espagne et l'Italie. En France, un nombre limité de salariés bénéficie également d'un plan de retraite supplémentaire.

Le Groupe offre ces avantages à travers, soit des régimes à cotisations définies, soit des régimes à prestations définies.

Dans le cadre des régimes à cotisations définies, le Groupe n'a pas d'autre obligation que le paiement de primes ; la charge correspondant aux primes versées est prise en compte en résultat sur l'exercice.

### 5.3.2 Les autres engagements à long terme

Le Groupe verse également des sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sous forme de prime. Il s'agit pour l'essentiel de Médailles du travail, notamment en France.

### 5.3.3 Évaluation et comptabilisation des engagements

Les obligations du Groupe au regard de l'ensemble de ces prestations sont calculées par un actuinaire externe en utilisant les hypothèses en vigueur dans les pays où sont situés les plans.

Certains engagements sont couverts par des actifs financiers correspondant à des fonds investis auprès de compagnies d'assurance (actifs de régime).

Les régimes excédentaires sont enregistrés au bilan en « Actifs financiers non courants ».

Les engagements non financés et les régimes déficitaires sont enregistrés au bilan en « Provisions pour engagements envers les salariés ».

#### 5.3.3.1 Hypothèses retenues

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2008 sont décrites ci-après :

	Europe (hors Royaume-Uni)	Royaume-Uni	Asie – Océanie – Afrique
Taux moyen d'escompte	5,64 %	6,25 %	9,00 %
Rendement moyen attendu des actifs de régime	5,36 %	7,30 %	6,00 %
Rendement moyen attendu des actifs distincts	N/A	N/A	N/A
Taux de croissance moyen brut d'inflation des masses salariales	Selon l'âge	5,30 %	9,75 %
Taux de révision moyen des rentes	N/A	3,30 %	N/A
Durée de vie active moyenne restante des salariés (en années)	18,43	15,30	8,75

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2007 sont décrites ci-après :

	Europe (hors Royaume-Uni)	Royaume-Uni	Asie – Océanie – Afrique
Taux moyen d'escompte	5,06 %	6,00 %	7,80 %
Rendement moyen attendu des actifs de régime	5,16 %	7,30 %	6,00 %
Rendement moyen attendu des actifs distincts	N/A	N/A	N/A
Taux de croissance moyen brut d'inflation des masses salariales	Selon l'âge	5,00 %	7,25 %
Taux de révision moyen des rentes	N/A	3,30 %	N/A
Durée de vie active moyenne restante des salariés (en années)	18,46	15,80	10,00

Les principales hypothèses actuarielles au 31 décembre 2006 sont décrites ci-après :

	Europe (hors Royaume-Uni)	Royaume-Uni	Asie – Océanie – Afrique
Taux moyen d'escompte	4,13 %	5,00 %	7,60 %
Rendement moyen attendu des actifs de régime	4,55 %	7,20 %	6,00 %
Rendement moyen attendu des actifs distincts	N/A	N/A	N/A
Taux de croissance moyen brut d'inflation des masses salariales	Selon l'âge	5,00 %	7,25 %
Taux de révision moyen des rentes	N/A	3,00 %	N/A
Durée de vie active moyenne restante des salariés (en années)	19,10	16,30	10,00



5.3.3.2 Détail des provisions pour engagements envers les salariés – inscrites au passif du bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>Avantages postérieurs à l'emploi</b>	<b>8 187</b>	<b>6 797</b>	<b>6 158</b>
– Dont Régimes de retraite	8 187	6 797	6 158
– Dont Autres régimes	–	–	–
<b>Autres avantages à long terme</b>	<b>– 3 343</b>	<b>– 3 241</b>	<b>– 3 141</b>
<b>Total</b>	<b>– 11 530</b>	<b>– 10 038</b>	<b>– 9 299</b>

5.3.3.3 Réconciliation des actifs et passifs inscrits au bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Ventilations du solde net du bilan</b>				
– Valeur actualisée des engagements financés	45 603	–	218	45 821
– Valeur actualisée des engagements non financés	1 111	–	3 154	4 265
<b>Sous-total valeur actualisée des engagements</b>	<b>46 714</b>	<b>–</b>	<b>3 372</b>	<b>50 086</b>
Juste valeur des actifs des régimes	30 493	–	29	30 522
<b>Solde des engagements (a)</b>	<b>16 221</b>	<b>–</b>	<b>3 343</b>	<b>19 564</b>
<b>Éléments non encore reconnus</b>				
– Coûts de services passés non comptabilisés	1 914	–	–	1 914
– Pertes ou (gains) nets actuariels non comptabilisés	9 930	–	–	9 930
– Actifs des régimes affectés par le plafond sur actifs	–	–	–	–
– Retraitement actifs distincts	–	–	–	–
<b>Total des éléments non encore reconnus (b)</b>	<b>11 844</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>11 844</b>
<b>Passif net (a – b)</b>	<b>4 377</b>	<b>–</b>	<b>3 343</b>	<b>7 720</b>
<b>Montants comptabilisés au bilan</b>				
Provisions pour engagements envers les salariés	8 187	–	3 343	11 530
Actifs financiers non courants	3 810	–	–	3 810
<b>Solde net du bilan (passif net)</b>	<b>4 377</b>	<b>–</b>	<b>3 343</b>	<b>7 720</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Ventilations du solde net du bilan</b>				
- Valeur actualisée des engagements financés	48 893	-	250	49 143
- Valeur actualisée des engagements non financés	1 378	-	3 019	4 397
<b>Sous-total valeur actualisée des engagements</b>	<b>50 271</b>	<b>-</b>	<b>3 269</b>	<b>53 540</b>
Juste valeur des actifs des régimes	39 949	-	28	39 977
<b>Solde des engagements (a)</b>	<b>10 322</b>	<b>-</b>	<b>3 241</b>	<b>13 563</b>
<b>Éléments non encore reconnus</b>				
- Coûts de services passés non comptabilisés	2 247	-	-	2 247
- Pertes ou (gains) nets actuariels non comptabilisés	5 323	-	-	5 323
- Actifs des régimes affectés par le plafond sur actifs	-	-	-	-
- Retraitement actifs distincts	-	-	-	-
<b>Total des éléments non encore reconnus (b)</b>	<b>7 570</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>7 570</b>
<b>Passif net (a - b)</b>	<b>2 752</b>	<b>-</b>	<b>3 241</b>	<b>5 993</b>
<b>Montants comptabilisés au bilan</b>				
Provisions pour engagements envers les salariés	6 797	-	3 241	10 038
Actifs financiers non courants	4 045	-	-	4 045
<b>Solde net du bilan (passif net)</b>	<b>2 752</b>	<b>-</b>	<b>3 241</b>	<b>5 993</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Ventilations du solde net du bilan</b>				
- Valeur actualisée des engagements financés	49 907	-	258	50 165
- Valeur actualisée des engagements non financés	1 855	-	2 919	4 774
<b>Sous-total valeur actualisée des engagements</b>	<b>51 762</b>	<b>-</b>	<b>3 177</b>	<b>54 939</b>
Juste valeur des actifs des régimes	35 735	-	36	35 771
<b>Solde des engagements (a)</b>	<b>16 027</b>	<b>-</b>	<b>3 141</b>	<b>19 168</b>
<b>Éléments non encore reconnus</b>				
- Coûts de services passés non comptabilisés	755	-	-	755
- Pertes ou (gains) nets actuariels non comptabilisés	11 492	-	-	11 492
- Actifs des régimes affectés par le plafond sur actifs	-	-	-	-
- Retraitement actifs distincts	-	-	-	-
<b>Total des éléments non encore reconnus (b)</b>	<b>12 247</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>12 247</b>
<b>Passif net (a - b)</b>	<b>3 780</b>	<b>-</b>	<b>3 141</b>	<b>6 921</b>
<b>Montants comptabilisés au bilan</b>				
Provisions pour engagements envers les salariés	6 158	-	3 141	9 299
Actifs financiers non courants	2 378	-	-	2 378
<b>Solde net du bilan (passif net)</b>	<b>3 780</b>	<b>-</b>	<b>3 141</b>	<b>6 921</b>

5.3.3.4 Réconciliation des charges au compte de résultat

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
Coûts des services de l'année	3 313	-	382	3 695
Cotisations salariales	(214)	-	-	(214)
Coûts financiers	2 779	-	160	2 939
Rendement attendu des actifs des régimes	(2 327)	-	(1)	(2 328)
Rendement attendu des actifs distincts	-	-	-	-
Coût des services passés comptabilisés	333	-	8	341
Pertes (ou gains) actuariels comptabilisés	135	-	(230)	(95)
Effet des liquidations/réductions de services futurs	-	-	-	-
Changement du plafond des actifs	-	-	-	-
<b>Total net des charges des régimes</b>	<b>4 019</b>	<b>-</b>	<b>319</b>	<b>4 338</b>
- Dont charge opérationnelle	3 568	-	160	3 728
- Dont charge financière	451	-	159	610

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
Coûts des services de l'année	3 712	-	365	4 077
Cotisations salariales	(225)	-	-	(225)
Coûts financiers	2 428	-	130	2 558
Rendement attendu des actifs des régimes	(1 947)	-	(1)	(1 948)
Rendement attendu des actifs distincts	-	-	-	-
Coût des services passés comptabilisés	240	-	-	240
Pertes (ou gains) actuariels comptabilisés	450	-	(175)	275
Effet des liquidations/réductions de services futurs	(461)	-	(51)	(512)
Changement du plafond des actifs	-	-	-	-
<b>Total net des charges des régimes</b>	<b>4 197</b>	<b>-</b>	<b>268</b>	<b>4 465</b>
- Dont charge opérationnelle	3 717	-	138	3 855
- Dont charge financière	480	-	130	610

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
Coûts des services de l'année	3 413	—	331	3 744
Cotisations salariales	(223)	—	—	(223)
Coûts financiers	1 993	—	108	2 101
Rendement attendu des actifs des régimes	(1 558)	—	(1)	(1 559)
Rendement attendu des actifs distincts	—	—	—	—
Coût des services passés comptabilisés	56	—	—	56
Pertes (ou gains) actuariels comptabilisés	483	—	(26)	457
Effet des liquidations/réductions de services futurs	31	—	(15)	16
Changement du plafond des actifs	—	—	—	—
<b>Total net des charges des régimes</b>	<b>4 195</b>	<b>—</b>	<b>397</b>	<b>4 592</b>
– Dont charge opérationnelle	3 760	—	291	4 051
– Dont charge financière	435	—	106	541

#### 5.3.3.5 Variations des passifs nets comptabilisés au bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Passif net en début de période</b>	<b>2 752</b>	<b>—</b>	<b>3 241</b>	<b>5 993</b>
Conversion en monnaies étrangères	(154)	—	27	(127)
Variation de périmètre	—	—	—	—
Charge comptable (note 5.3.3.4)	4 019	—	319	4 338
Transferts (de) / à actifs de financement	—	—	—	—
Cotisations patronales aux actifs de financement	(1 906)	—	2	(1 904)
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	—	—	—	—
Versements provenant des actifs distincts	—	—	—	—
Versements provenant de la réserve interne	(334)	—	(246)	(580)
Impact actifs distincts reconnus dans la charge	—	—	—	—
Changement du plafond des actifs	—	—	—	—
<b>Passif net en fin de période</b>	<b>4 377</b>	<b>—</b>	<b>3 343</b>	<b>7 720</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Passif net en début de période</b>	<b>3 780</b>	<b>-</b>	<b>3 141</b>	<b>6 921</b>
Conversion en monnaies étrangères	(62)	-	(12)	(74)
Variation de périmètre	-	-	-	-
Charge comptable (note 5.3.3.4)	4 197	-	268	4 465
Transferts (de) / à actifs de financement	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	(5 028)	-	2	(5 026)
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	203	-	-	203
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(338)	-	(158)	(496)
Impact actifs distincts reconnus dans la charge	-	-	-	-
Changement du plafond des actifs	-	-	-	-
<b>Passif net en fin de période</b>	<b>2 752</b>	<b>-</b>	<b>3 241</b>	<b>5 993</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Passif net en début de période</b>	<b>3 994</b>	<b>-</b>	<b>2 880</b>	<b>6 874</b>
Conversion en monnaies étrangères	36	-	(16)	20
Variation de périmètre	-	-	-	-
Charge comptable (note 5.3.3.4)	4 195	-	397	4 592
Transferts (de) / à actifs de financement	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	(4 152)	-	9	(4 143)
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(293)	-	(129)	(422)
Impact actifs distincts reconnus dans la charge	-	-	-	-
Changement du plafond des actifs	-	-	-	-
<b>Passif net en fin de période</b>	<b>3 780</b>	<b>-</b>	<b>3 141</b>	<b>6 921</b>

### 5.3.3.6 Variations des engagements de régime à prestations définies

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>50 271</b>	<b>-</b>	<b>3 268</b>	<b>53 540</b>
Conversion en monnaies étrangères	(2 015)	-	26	(1 989)
Variation de périmètre	-	-	-	-
Coûts des services de l'année	3 313	-	382	3 695
Charges sociales sur les coûts des services	-	-	(108)	(108)
Coûts financiers	2 779	-	160	2 939
Liquidations/réductions de services futurs	-	-	-	-
Versements provenant des actifs de financement	(4 587)	-	-	(4 587)
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(334)	-	(246)	(580)
Gains et pertes actuariels générés dans l'exercice	(2 713)	-	(117)	(2 831)
Coût des services passés générés dans l'exercice	-	-	7	7
Transferts	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>46 714</b>	<b>-</b>	<b>3 372</b>	<b>50 086</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>51 768</b>	<b>-</b>	<b>3 171</b>	<b>54 939</b>
Conversion en monnaies étrangères	(642)	-	(6)	(648)
Variation de périmètre	-	-	-	-
Coûts des services de l'année	3 712	-	365	4 077
Charges sociales sur les coûts des services	-	-	-	-
Coûts financiers	2 428	-	130	2 558
Liquidations/réductions de services futurs	(588)	-	(51)	(639)
Versements provenant des actifs de financement	(1 185)	-	(9)	(1 194)
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(338)	-	(158)	(496)
Gains et pertes actuariels générés dans l'exercice	(6 616)	-	(173)	(6 789)
Coût des services passés générés dans l'exercice	1 732	-	-	1 732
Transferts	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>50 271</b>	<b>-</b>	<b>3 269</b>	<b>53 540</b>



(en milliers d'euros)	31 décembre 2006			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>42 613</b>	<b>-</b>	<b>2 906</b>	<b>45 519</b>
Conversion en monnaies étrangères	196	-	(17)	179
Variation de périmètre	-	-	-	-
Coûts des services de l'année	3 413	-	331	3 744
Charges sociales sur les coûts des services	-	-	-	-
Coûts financiers	1 993	-	108	2 101
Liquidations/réductions de services futurs	-	-	-	-
Versements provenant des actifs de financement	(489)	-	-	(489)
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(293)	-	(129)	(422)
Gains et pertes actuariels générés dans l'exercice	146	-	(28)	118
Coût des services passés générés dans l'exercice	4 189	-	-	4 189
Transferts	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>51 768</b>	<b>-</b>	<b>3 171</b>	<b>54 939</b>

#### 5.3.3.7 Variations des actifs de financement des régimes

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>39 949</b>	<b>-</b>	<b>28</b>	<b>39 977</b>
Conversion en monnaies étrangères	(2 023)	-	-	(2 023)
Variation de périmètre	-	-	-	-
Cotisations salariales	214	-	-	214
Rendement attendu des actifs des régimes	2 327	-	1	2 328
Liquidations/réductions de services futurs	-	-	-	-
Transferts (de) / à actifs non reconnus	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	1 906	-	(2)	1 904
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	-	-	-	-
Versements provenant des actifs de financement	(4 587)	-	-	(4 587)
Gains et pertes générés dans l'exercice	(7 293)	-	2	(7 291)
Coût des services passés générés dans l'exercice	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>30 493</b>	<b>-</b>	<b>29</b>	<b>30 522</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>35 735</b>	<b>-</b>	<b>36</b>	<b>35 771</b>
Conversion en monnaies étrangères	(545)	-	-	(545)
Variation de périmètre	-	-	-	-
Cotisations salariales	225	-	-	225
Rendement attendu des actifs des régimes	1 947	-	1	1 948
Liquidations/réductions de services futurs	-	-	-	-
Transferts (de) / à actifs non reconnus	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	5 028	-	(2)	5 026
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	(203)	-	-	(203)
Versements provenant des actifs de financement	(1 185)	-	(9)	(1 194)
Gains et pertes générés dans l'exercice	(1 053)	-	2	(1 051)
Coût des services passés générés dans l'exercice	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>39 949</b>	<b>-</b>	<b>28</b>	<b>39 977</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006			
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes		
<b>Valeur en début de période</b>	<b>29 328</b>	<b>-</b>	<b>26</b>	<b>29 354</b>
Conversion en monnaies étrangères	122	-	6	128
Variation de périmètre	-	-	-	-
Cotisations salariales	223	-	-	223
Rendement attendu des actifs des régimes	1 558	-	1	1 559
Liquidations/réductions de services futurs	(35)	-	14	(21)
Transferts (de) / à actifs non reconnus	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	4 235	-	(9)	4 226
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	(83)	-	-	(83)
Versements provenant des actifs de financement	(489)	-	-	(489)
Gains et pertes générés dans l'exercice	876	-	(2)	874
Coût des services passés générés dans l'exercice	-	-	-	-
<b>Valeur en fin de période</b>	<b>35 735</b>	<b>-</b>	<b>36</b>	<b>35 771</b>

### 5.3.3.8 Décomposition des actifs de régime

Aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006, les actifs de régime se décomposent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			
	Actions	Obligations	Autres <sup>(1)</sup>	Total
Europe (hors Royaume-Uni)	9 261	13 176	2 783	25 220
Royaume-Uni	2 843	2 191	134	5 168
Asie – Océanie – Afrique	107	27	–	134
<b>Total</b>	<b>12 211</b>	<b>15 394</b>	<b>2 917</b>	<b>30 522</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006			
	Actions	Obligations	Autres <sup>(1)</sup>	Total	Actions	Obligations	Autres <sup>(1)</sup>	Total
Europe (hors Royaume-Uni)	14 592	14 512	3 004	32 108	8 642	15 980	3 983	28 605
Royaume-Uni	4 950	2 594	155	7 699	4 818	2 033	183	7 034
Asie – Océanie – Afrique	136	34	–	170	105	27	–	132
<b>Total</b>	<b>19 678</b>	<b>17 140</b>	<b>3 159</b>	<b>39 977</b>	<b>13 565</b>	<b>18 040</b>	<b>4 166</b>	<b>35 771</b>

(1) Immobilier, cash et autres.

## ■ 5.4 Paiements sur base d'actions

### • Mayroy S.A.

Le Conseil d'administration de Mayroy S.A. (société mère d'Ipsen) a consenti depuis 1999, au profit de certains membres du personnel salariés et de certains dirigeants et mandataires sociaux du Groupe, des plans d'achat d'actions à prix unitaire convenu (note 5.4.1). Les titulaires d'options Mayroy S.A. disposeront, dès l'exercice de leurs options, d'une option de vente de leurs actions Mayroy ainsi souscrites auprès de la société. Chaque action Mayroy émise et cédée à la société Mayroy S.A. sera rémunérée par l'attribution d'actions de la société Ipsen et d'une soulte.

### • Ipsen

**Le 14 novembre 2005**, le Conseil d'administration de la société Ipsen a également consenti à cette même catégorie de bénéficiaires un plan de souscription d'actions décrit en 5.4.2 et des actions gratuites aux dirigeants (note 5.4.3).

**Le 12 décembre 2006**, le Conseil d'administration de la société Ipsen a également consenti aux membres du Comité directeur et aux dirigeants et cadres des filiales françaises et

étrangères un plan de souscription d'actions tel que décrit en note 5.4.2. Ce Conseil a également consenti aux dirigeants des actions gratuites (note 5.4.3).

**Le 30 mai 2007**, le Conseil d'administration de la société Ipsen a consenti aux nouveaux membres du Comité de direction ainsi qu'à un salarié un plan d'options de souscription d'actions décrit en note 5.4.2 et des actions gratuites aux nouveaux membres du Comité de direction (note 5.4.3).

**Le 12 décembre 2007**, le Conseil d'administration de la société Ipsen a décidé d'inclure les nouveaux membres du Comité de direction dans le régime d'attribution de stocks options existant pour les autres membres (conditions d'octroi décrites en note 5.4.2). À cette même date, le Conseil d'administration a attribué des actions gratuites à certains membres du Comité de direction (note 5.4.3).

**Le 29 septembre 2008**, le Conseil d'administration a consenti des options et des actions gratuites sans conditions de performance, à certains cadres et dirigeants de filiales françaises et étrangères ainsi qu'à un nouveau membre du Comité de direction.

La charge comptable annuelle liée à l'ensemble des paiements sur base d'actions s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Plans de stock-options attribués par Mayroy S.A. (note 5.4.1.3)	706	2 283	2 371
Plans de stock-options attribués par Ipsen (note 5.4.2.2)	4 572	4 431	668
Actions gratuites (note 5.4.3.2)	1 048	598	243
<b>Total</b>	<b>6 326</b>	<b>7 312</b>	<b>3 282</b>

### 5.4.1 Plans d'achat d'options consentis par la société mère Mayroy S.A.

#### 5.4.1.1 Caractéristiques des plans

	PLANS										
	Antérieurs au 7 nov. 2002			Postérieurs au 7 nov. 2002							
	1a	1b	1c	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b
Date d'octroi par le Conseil d'administration	10/11/1999	31/05/2000	03/10/2001	18/12/2003	13/02/2004	05/12/2002	18/12/2003	25/03/2004	25/03/2004	25/03/2004	22/07/2004
Date d'acquisition des droits	10/11/2004	31/05/2005	03/10/2005	18/12/2007	13/02/2008	05/12/2006	31/12/2007	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2009	22/07/2008
Maturité du plan	10/11/2009	31/05/2010	03/10/2011	18/12/2013	13/02/2014	05/12/2012	31/12/2013	25/03/2014	25/03/2014	25/03/2014	22/07/2014
Nombre d'options attribuées	20 000	6 150	24 025	3 500	15 750	2 760	2 760	7 360	2 760	2 760	250
Rapport options/actions	27	27	27	25	25	27	27	27	27	27	25
Prix d'exercice	11,28 €	11,28 €	12,03 €	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €
Condition de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

#### 5.4.1.2 Évolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(en nombre d'options)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>Options en circulation à l'ouverture de l'exercice</b>	<b>41 120</b>	<b>48 170</b>	<b>77 350</b>
Options attribuées	-	-	-
Options exercées	(3 750)	(7 050)	(28 580)
Options annulées	(250)	-	(600)
Options expirées	-	-	-
<b>Options en circulation en fin de période</b>	<b>37 120</b>	<b>41 120</b>	<b>48 170</b>

Le détail du total à la clôture est le suivant :

(en nombre d'options)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>Plans antérieurs au 7 nov. 2002</b>			
1a	-	-	3 300
1b	850	850	1 550
1c	1 920	3 420	6 470
<b>Plans postérieurs au 7 nov. 2002</b>			
1d	3 250	3 500	3 500
3a	12 450	14 700	14 700
2a	2 760	2 760	2 760
2b	2 760	2 760	2 760
2c (Tr. 1)	7 360	7 360	7 360
2c (Tr. 2)	2 760	2 760	2 760
2c (Tr. 3)	2 760	2 760	2 760
3b	250	250	250
<b>TOTAL</b>	<b>37 120</b>	<b>41 120</b>	<b>48 170</b>

#### 5.4.1.3 Valorisation des plans

Conformément aux principes énoncés en note 3.21, les plans accordés postérieurement au 7 novembre 2002 ont été évalués comme suit :

(en milliers d'euros)	Plans postérieurs au 7 nov. 2002								TOTAL
	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b	
Valorisation initiale	1 020	4 532	783	772	2 112	777	792	73	<b>10 861</b>
Charge comptable 2008	-	69	-	-	423	46	158	10	<b>706</b>
Charge comptable 2007	246	1 058	-	186	423	194	158	18	<b>2 283</b>
Charge comptable 2006	255	948	182	193	423	194	158	18	<b>2 371</b>

Principales hypothèses	Plans postérieurs au 7 nov. 2002							
	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b
Méthode de valorisation utilisée	"Black and Scholes" modifiée							
Valeur de l'action à la date de l'octroi	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €
Prix d'exercice	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €
Volatilité attendue	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Durée de vie moyenne de l'option	7,0 ans	7,0 ans	7,0 ans	7,0 ans	7,9 ans	7,4 ans	7,9 ans	7,0 ans
Turnover	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Taux d'actualisation	4,1 %	3,8 %	4,3 %	4,1 %	3,6 %	3,6 %	3,6 %	4,0 %
<b>Juste valeur d'une option</b>	<b>11,66 €</b>	<b>11,51 €</b>	<b>10,51 €</b>	<b>10,36 €</b>	<b>10,63 €</b>	<b>10,43 €</b>	<b>10,63 €</b>	<b>11,61 €</b>

## 5.4.2 Plans d'achat d'actions consentis par la Société Ipsen

### 5.4.2.1 Caractéristiques des plans

	PLANS														
	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007				Plan du 29 sept. 2008
		Tr.A	Tr.B	Tr.C		–	3.1	3.2	3.3		3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B	
Date d'octroi par le Conseil d'administration	06/12/2005	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	30/05/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007	29/09/2008
Date d'acquisition des droits	06/12/2009	12/12/2010	12/12/2011	12/12/2012	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	31/05/2011	12/12/2011	12/12/2011	12/12/2012	12/12/2012	29/09/2012
Maturité du plan	06/12/2015	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2013	12/12/2016	31/05/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017	29/09/2018
Nombre d'options attribuées	327 000	266 666	266 666	266 668	18 000	42 000	10 500	7 500	21 500	55 000	26 666	53 334	26 666	53 334	226 200
Rapport options / actions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Prix d'exercice	22,20 €	33,21 €	35,86 €	38,73 €	33,21 €	29,88 €	33,21 €	29,88 €	29,88 €	39,06 €	38,27 €	38,27 €	41,33 €	41,33 €	34,68 €
Méthode de valorisation utilisée	«Black and Scholes» modifiée														
Valeur de l'action à la date de l'octroi	22,20 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €	31,45 €
Volatilité attendue	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	31 %	29 %	29 %	29 %	29 %	30 %
Durée de vie moyenne de l'option	7	8	8,5	9	8	8	8	5,5	7	7	7	7	7,5	7,5	7
Turnover	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Taux d'actualisation	3,14 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	4,39 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %	4,03 %
Dividendes	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
Condition de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Juste valeur d'une option</b>	<b>8,34 €</b>	<b>16,39 €</b>	<b>16,00 €</b>	<b>16,78 €</b>	<b>16,39 €</b>	<b>17,42 €</b>	<b>16,39 €</b>	<b>15,07 €</b>	<b>16,59 €</b>	<b>13,75 €</b>	<b>14,80 €</b>	<b>14,80 €</b>	<b>14,14 €</b>	<b>14,14 €</b>	<b>9,54 €</b>



#### 5.4.2.2 Valorisation des plans

	PLANS															Total
	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007				Plan du 29 sept. 2008	
		Tr.A	Tr.B	Tr.C		—	3.1	3.2	3.3		3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B		
Valorisation initiale	2 727	4 371	4 267	4 475	295	732	172	113	357	756	592	592	566	565	2 158	<b>22 738</b>
Charge comptable 2008	530	929	907	951	49	150	43	28	81	190	148	148	141	141	136	<b>4 572</b>
Charge comptable 2007	655	1 093	1 067	1 119	70	175	44	23	74	111	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—	<b>4 431</b>
Charge comptable 2006	668	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—(*)	—	—	—	—	—	—	<b>668</b>

(\*) Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

#### 5.4.2.3 Évolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(en nombre d'options)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>Options en circulation à l'ouverture de l'exercice</b>	<b>1 424 850</b>	<b>1 220 700</b>	<b>327 000</b>
Options attribuées	226 200	215 000	899 500
Options exercées	—	—	—
Options annulées	(89 150)	(10 850)	(5 800)
Options expirées	—	—	—
<b>Options en circulation en fin de période</b>	<b>1 561 900</b>	<b>1 424 850</b>	<b>1 220 700</b>

#### 5.4.3 Attribution d'actions gratuites

Les Conseils d'administration du 14 novembre 2005 et du 12 décembre 2006 ont attribué gratuitement au Président directeur général de la Société et aux membres de direction de la Société un total de respectivement 23 000 et 18 000 actions, sous réserve de la réalisation de certaines conditions liées à la performance du Groupe.

Les conditions de performance attachées au plan d'attribution d'actions gratuites de 2005 ont été atteintes sur l'exercice 2007 pour les bénéficiaires fiscaux résidents français (soit 18 500 actions). Par conséquent, le 12 décembre 2007, le Conseil d'administration a procédé à l'attribution définitive, le capital social étant augmenté à due concurrence par voie d'incorporation de réserves.

Le Conseil d'administration du 30 mai 2007 a attribué gratuitement aux nouveaux membres du Comité de direction un total de 8 000 actions, dont l'octroi définitif, à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans, n'est soumis à aucune condition de performance.

Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a octroyé gratuitement à certains membres du Comité de direction un total de 27 000 actions, dont l'octroi définitif à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans est soumis à des conditions de performance (à l'exception de 1 000 actions).

Le Conseil d'administration du 29 septembre 2008 a attribué gratuitement 33 100 actions gratuites à des bénéficiaires fiscaux résidents étrangers et français, dont l'octroi définitif à l'issue d'une période de deux ans pour les résidents français et de quatre ans pour les résidents étrangers n'est soumis à aucune condition de performance.

#### 5.4.3.1 Caractéristiques des plans d'actions gratuites Ipsen

	PLANS						
	Plan du 14 novembre 2005	Plan du 12 décembre 2006	Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007		Plan du 29 septembre 2008	
Nombre d'actions gratuites	23 000	18 000	8 000 <sup>(*)</sup>	26 000	1 000 <sup>(*)</sup>	19 800 <sup>(*)</sup>	13 300 <sup>(*)</sup>
Nombre d'année de vesting	2 <sup>(**)</sup>	2 <sup>(**)</sup>	2 <sup>(**)</sup>	2 <sup>(**)</sup>	2 <sup>(**)</sup>	2 <sup>(**)</sup>	4 <sup>(***)</sup>
Taux de dividendes	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
Taux d'emprunt salarié 2 ans	4,00 %	4,75 %	4,80 %	5,30 %	5,30 %	5,52 %	–
Taux d'intérêt 2 ans	2,80 %	3,73 %	4,39 %	4,07 %	4,07 %	3,56 %	–
Taux forward 2 ans pour 2 ans	2,80 %	3,68 %	4,39 %	4,27 %	4,27 %	4,07 %	–
Taux d'intérêt 4 ans	–	–	–	–	–	–	3,81 %
Coût inaccessibilité	2,50 %	2,01 %	0,77 %	1,93 %	1,93 %	2,71 %	–
Coût perte des dividendes	2,80 %	2,87 %	2,85 %	2,86 %	2,86 %	2,88 %	5,66 %
Taux de réduction	5,00 %	4,82 %	3,60 %	4,74 %	4,74 %	5,51 %	5,66 %
Valeur de l'action à la date d'octroi avant réduction	22,20 €	33,21 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €	31,45 €	31,45 €
<b>Juste valeur d'une action gratuite</b>	<b>21,09 €</b>	<b>31,61 €</b>	<b>37,72 €</b>	<b>39,39 €</b>	<b>39,39 €</b>	<b>29,72 €</b>	<b>29,67 €</b>

(\*) Actions gratuites sans condition de performance attachée.

(\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents français.

(\*\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents étrangers.

#### 5.4.3.2 Valorisation des plans d'actions gratuites Ipsen

(en milliers d'euros)	PLANS						Total
	Plan du 14 novembre 2005	Plan du 12 décembre 2006	Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007	Plan du 29 septembre 2008		
Valorisation initiale	485 <sup>(**)</sup>	569 <sup>(**)</sup>	302 <sup>(**)</sup>	1 064 <sup>(**)</sup>	588 <sup>(**)</sup>	395 <sup>(***)</sup>	<b>3 403</b>
Charge comptable 2008	–	285	150	551	37	25	<b>1 048</b>
Charge comptable 2007	226	284	88	– <sup>(*)</sup>	–	–	<b>598</b>
Charge comptable 2006	243	– <sup>(*)</sup>	–	–	–	–	<b>243</b>

(\*) Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

(\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents français.

(\*\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents étrangers.

## Note 6 Amortissements, provisions et pertes de valeur

### ■ 6.1 Dotations nettes aux amortissements, provisions et pertes de valeur incluses dans le résultat opérationnel

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Immobilisations incorporelles	(6 711)	(4 038)	(12 631)
Immobilisations corporelles	(26 925)	(27 438)	(27 079)
<b>Total immobilisations</b>	<b>(33 636)</b>	<b>(31 476)</b>	<b>(39 710)</b>
Autres actifs non courants	-	-	-
<b>Total sur actifs non courants [A]</b>	<b>(33 636)</b>	<b>(31 476)</b>	<b>(39 710)</b>
Engagements envers les salariés	(3 153)	(3 560)	(3 712)
Provisions	(12 905)	(5 023)	(5 136)
<b>Total provisions [B]</b>	<b>(16 058)</b>	<b>(8 583)</b>	<b>(8 848)</b>
<b>Total des dotations nettes hors actifs courants C = [A+B]</b>	<b>(49 694)</b>	<b>(40 059)</b>	<b>(48 558)</b>
Stocks	(3 864)	445	(1 052)
Clients et autres actifs circulants	(7 604)	(1 338)	(669)
<b>Total actifs courants</b>	<b>(11 468)</b>	<b>(893)</b>	<b>(1 721)</b>
<b>Total</b>	<b>(61 162)</b>	<b>(40 952)</b>	<b>(50 279)</b>
Pertes de valeur sur les Goodwills	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>(61 162)</b>	<b>(40 952)</b>	<b>(50 279)</b>

Au 31 décembre 2008, l'accroissement de ce poste s'explique essentiellement par :

- La constitution d'une provision de 5,3 millions d'euros sur une créance à recevoir dans le cadre de l'un de nos partenariats.
- L'accroissement des provisions constituées pour faire face aux risques juridiques (voir note 23.1).

### ■ 6.2 Amortissements et pertes de valeur inclus dans la marge brute d'autofinancement

Les dotations nettes aux amortissements et les pertes de valeur retraitées dans la détermination de la marge brute d'autofinancement s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Opérationnel – Hors actifs circulants (note 6.1 - C)	(49 694)	(40 059)	(48 558)
Financier	(955)	(1 167)	(1 382)
<b>Total</b>	<b>(50 649)</b>	<b>(41 226)</b>	<b>(49 940)</b>

### ■ 6.3 Ventilation des dotations nettes aux amortissements et pertes de valeur sur immobilisations

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Coût de revient des ventes	(16 131)	(15 223)	(15 270)
Frais de recherche et développement	(5 790)	(7 802)	(6 759)
Frais commerciaux	(5 441)	(3 846)	(12 411)
Frais généraux	(6 274)	(4 605)	(5 270)
<b>Total (note 6.1 – A)</b>	<b>(33 636)</b>	<b>(31 476)</b>	<b>(39 710)</b>

## Note 7 Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels enregistrés par le Groupe en 2008 se sont élevés à (8,3) millions d'euros alors qu'en 2007 ils n'avaient pas été significatifs. Ils comprennent pour 5,9 millions d'euros des frais liés au déménagement du siège du Groupe à Boulogne-Billancourt (France), notamment la charge locative temporaire de locaux demeurés vacants en 2008, ainsi que des éléments non récurrents liés aux acquisitions nord-américaines du Groupe, à hauteur de 4,0 millions. Ces coûts non récurrents ont été en partie compensés par un produit de 1,7 million d'euros lié à la cession d'un terrain non affecté à l'activité.

## Note 8 Coûts liés à des restructurations

En 2007 et 2006, le Groupe n'a pas supporté de coûts de restructuration.

Consécutivement à ses acquisitions américaines en endocrinologie et en neurologie, le Groupe a procédé à une réorganisation de ses opérations nord-américaines conduisant à la constatation de coûts de restructuration à hauteur de 2,6 millions d'euros à la fin de l'exercice 2008.

## Note 9 Résultat financier

### ■ 9.1 Coût de l'endettement financier net

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Produits de cession OPCVM	10 898	5 163	6 784
Produits financiers sur option de taux	6	-	-
<b>Total des produits sur actifs financiers détenus à des fins de transactions</b>	<b>10 904</b>	<b>5 163</b>	<b>6 784</b>
Autres produits financiers <sup>(1)</sup>	10 521	6 378	1 190
<b>Total des produits sur Prêts et créances</b>	<b>10 521</b>	<b>6 378</b>	<b>1 190</b>
<b>Produits financiers</b>	<b>21 425</b>	<b>11 541</b>	<b>7 974</b>
Intérêts sur endettement <sup>(2)</sup>	(2 851)	(1 339)	(1 408)
Intérêts sur fonds de participation des salariés	(764)	(611)	(577)
<b>Total des charges sur passifs financiers au coût amorti</b>	<b>(3 615)</b>	<b>(1 950)</b>	<b>(1 985)</b>
Charges financières sur option de taux <sup>(3)</sup>	(733)	-	(157)
<b>Total des charges sur actifs financiers détenus à des fins de transactions</b>	<b>(733)</b>	<b>-</b>	<b>(157)</b>
<b>Charges financières</b>	<b>(4 348)</b>	<b>(1 950)</b>	<b>(2 142)</b>
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>17 077</b>	<b>9 591</b>	<b>5 832</b>

(1) Les «Autres produits financiers» correspondent d'une part, aux intérêts relatifs aux obligations convertibles souscrites auprès de Tercica Inc., calculés au taux nominal (0,8 million d'euros contre 0,9 million d'euros au 31 décembre 2007 et 0,1 million d'euros au 31 décembre 2006) et selon le taux d'intérêt effectif (9,6 millions d'euros contre 1,1 million d'euros au 31 décembre 2007 et 0,2 million d'euros au 31 décembre 2006). L'évolution significative des «Autres produits financiers» calculés selon le taux d'intérêt effectif résulte de la reconnaissance accélérée de ces intérêts sur l'exercice compte tenu de la prise en compte dans le modèle de valorisation des obligations convertibles de leur date de conversion en actions Tercica Inc., faisant ainsi varier la maturité du 12 octobre 2011 au 22 juillet 2008 (voir note 1.9); d'autre part, à la revalorisation à la juste valeur (valeur de marché) des actifs financiers détenus à des fins de transaction / OPCVM monétaires euros et certificats de dépôt d'une durée inférieure à 3 mois ((1,8) million d'euros contre 2,6 millions d'euros au 31 décembre 2007).

(2) La variation des intérêts sur endettement correspond aux intérêts d'un crédit renouvelable multidevises tiré à hauteur de 150 millions d'euros contracté dans le cadre du financement des acquisitions nord-américaines du Groupe pour 1,8 million d'euros (voir note 24).

(3) La variation des charges financières sur option de taux correspond aux intérêts relatifs aux swaps cambistes mis en place dans le cadre de la couverture des acquisitions nord-américaines du Groupe (voir note 25).

## ■ 9.2 Autres produits et charges financiers

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Variation de juste valeur du warrant et des options de conversion	(5 804)	3 638	(2 734)
Effet de change sur la juste valeur du warrant et des options de conversion	(1 415)	(954)	(684)
Autres effets de change	2 790	(3 529)	(1 075)
<b>Produits et charges sur actifs et passifs financiers évalués à la juste valeur</b>	<b>(4 429)</b>	<b>(845)</b>	<b>(4 493)</b>
Dépréciation des titres de participation non consolidés	(346)	(1 056)	(845)
Dépréciation des autres immobilisations financières	(225)	500	-
<b>Produits et charges sur actifs disponibles à la vente</b>	<b>(571)</b>	<b>(556)</b>	<b>(845)</b>
Produits financiers sur avantages au personnel (note 5.3.3.4)	162	1 948	1 559
Charges financières sur avantages au personnel (note 5.3.3.4)	(772)	(2 558)	(2 101)
Autres éléments financiers	454	(844)	(173)
<b>Total autres produits et charges financiers</b>	<b>(5 156)</b>	<b>(2 855)</b>	<b>(5 707)</b>

L'évolution du poste « Autres produits et charges financiers » s'explique pour l'essentiel par l'impact de la variation de juste valeur des instruments financiers dérivés (warrant et options de conversion sur les obligations convertibles Tercica Inc.) qui représente un montant de (7,2) millions d'euros au 31 décembre 2008 (2,7) millions d'euros au 31 décembre 2007 et (3,4) millions d'euros au 31 décembre 2006) et l'impact des écarts de change constatés au cours de l'exercice pour 2,8 millions d'euros ((3,5) millions d'euros au 31 décembre 2007 et (1,1) million d'euros au 31 décembre 2006).

La variation de juste valeur du warrant et des options de conversion des obligations convertibles Tercica Inc. résulte de la prise en compte, dans le modèle de valorisation, de l'exercice et de la conversion de ces instruments financiers, faisant ainsi varier la maturité du 12 octobre 2011 au 22 juillet 2008 (voir note 1.9).

## Note 10 Impôts sur le résultat

### ■ 10.1 Charge d'impôt

#### 10.1.1 Détail de la charge d'impôt

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Impôt courant	(32 372)	(54 084)	(75 118)
Impôt différé	(948)	(394)	34 227
<b>Charge réelle d'impôt</b>	<b>(33 320)</b>	<b>(54 478)</b>	<b>(40 891)</b>

#### 10.1.2 Taux effectif d'impôt

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat des activités poursuivies	147 841	152 382	144 787
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(10 847)	(8 764)	(1 666)
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées</b>	<b>158 688</b>	<b>161 146</b>	<b>146 453</b>
Impôts sur le résultat	(33 320)	(54 478)	(40 891)
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées et avant impôt</b>	<b>192 008</b>	<b>215 624</b>	<b>187 344</b>
<b>Taux effectif d'imposition</b>	<b>17,4 %</b>	<b>25,3 %</b>	<b>21,8 %</b>

Au 31 décembre 2008, le taux effectif d'impôt s'élève à 17,4 % du résultat avant impôts des activités poursuivies hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux effectif d'impôt de 25,3 % au 31 décembre 2007. Le taux effectif d'impôt de l'exercice 2008 a bénéficié des nouvelles modalités favorables de calcul du crédit d'impôt recherche applicables en France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. L'impact positif du crédit d'impôt recherche, exprimé en pourcentage du résultat des activités poursuivies, est accentué par la prise en compte au troisième et quatrième trimestres 2008 des pertes des sociétés nord-américaines nouvellement consolidées, qui viennent réduire ce résultat. Sans la prise en compte des pertes des sociétés nord-américaines, le taux effectif d'impôt du Groupe se serait élevé à 20,9 %.

### 10.1.3 Rapprochement entre la charge d'impôt réelle et la charge d'impôt théorique

Le rapprochement entre la charge réelle d'impôt et la charge théorique résultant de l'application au « Résultat des activités poursuivies » avant impôt du taux nominal d'imposition en France, soit 34,43 % en 2007 comme en 2006, s'établit comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées et avant impôt	192 008	215 624	187 344
Taux d'imposition du Groupe	34,43 %	34,43 %	34,43 %
<b>Charge d'impôt théorique</b>	<b>(66 108)</b>	<b>(74 239)</b>	<b>(64 503)</b>
Augmentation/réduction de la charge d'impôt résultant de :			
- Crédits d'impôt et avoirs fiscaux <sup>(1)</sup>	21 520	9 426	18 528
- Non-reconnaissance d'effet fiscal sur certains déficits créés au cours de l'exercice	(212)	(828)	(993)
- Utilisation de déficits reportables antérieurs non reconnus dans l'impôt différé	48	1 340	7 138
- Reconnaissance d'actifs nets d'impôts différés	1 403	-	-
- Autres différences permanentes <sup>(2)</sup>	10 029	9 823	(1 061)
<b>Charge réelle d'impôt</b>	<b>(33 320)</b>	<b>(54 478)</b>	<b>(40 891)</b>

(1) L'évolution du poste s'explique par les nouvelles modalités favorables du calcul du crédit d'impôt recherche applicables en France à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

(2) Les autres différences permanentes en 2008 s'analyse comme suit :

- 10,2 millions d'euros liés au différence de taux d'imposition des filiales étrangères ;
- 2,5 millions d'euros liés à la taxation à taux réduit des redevances en France ;
- (2,6) millions d'euros liés aux autres différences permanentes (y compris la non déductibilité de la taxe de publicité et contribution sur le chiffre d'affaires pour (2,6) millions d'euros).

Les autres différences permanentes en 2007 s'analysent comme suit :

- 11,6 millions d'euros liés aux différences de taux d'imposition des filiales étrangères ;
- 1,9 million d'euros liés à la taxation à taux réduit des redevances en France ;
- (3,7) millions d'euros liés aux autres différences permanentes (y compris la non déductibilité de la taxe de publicité et contribution sur le chiffre d'affaires pour (1,9) million d'euros).

### ■ 10.2 Actifs et passifs d'impôts différés

La variation des actifs et passifs d'impôts différés s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Variations de l'exercice					31 décembre 2008
		Écarts de conversion	Variation de périmètre	Impôts différés comptabilisés directement par réserve	Charge / Produit au compte de résultat	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Actifs d'impôts différés	61 393	(3 083)	25 423	-	1 362	(4 763)	80 332
Passifs d'impôts différés	(3 932)	95	-	(1 155)	(2 310)	2 005	(5 297)
<b>Actif / (Passif) net</b>	<b>57 461</b>	<b>(2 988)</b>	<b>25 423</b>	<b>(1 155)</b>	<b>(948)</b>	<b>(2 758)</b>	<b>75 035</b>

L'évolution des Actifs et Passifs d'impôt différé prend principalement en compte la consolidation par intégration globale de Tercica Inc. à compter du dernier trimestre 2008 :

Au niveau de la variation de périmètre, l'impact net concerne principalement en base l'écart d'acquisition affecté lors de la prise de participation d'octobre 2006 soit (30,8 millions), les déficits activables depuis octobre 2006 soit 37,9 millions d'euros et la valeur nette des 2 versements effectués pour la licence Somatuline® Autogel®, faisant l'objet d'une divergence de traitement social/fiscal pour le 1<sup>er</sup> et d'une divergence social/consolidation pour le 2<sup>nd</sup> soit 17,7 millions d'euros à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2008.

Au niveau des autres mouvements, l'impact net concerne en base l'élimination des opérations réciproques entre Tercica Inc. et Ipsen au niveau de la valeur nette au 30 septembre 2008 des produits constatés d'avance et des actifs incorporels (Licences de commercialisation et de développement Somatuline® Autogel® et Increlex®) en contrepartie des Titres de participation Tercica Inc.

Les impôts différés comptabilisés directement par réserve concernent en base la variation de juste valeur constatée sur les instruments de couverture de change destinés à couvrir les achats futurs de matières premières en devises, la relation de couverture ayant été documentée au sens de la norme IAS 39.



Le montant des actifs d'impôts différés non reconnus au 31 décembre 2008 s'élève à 36,7 millions d'euros. Ce montant comprend principalement les crédits d'impôt recherche non utilisés d'Ipsen Pharma SA et de Biomeasure pour un montant respectif de 27,2 millions d'euros et de 5,5 millions d'euros. Dans la mesure où ces deux sociétés génèrent chaque année un crédit d'impôt recherche supérieur à celui qu'elles peuvent utiliser, le Groupe n'est pas en mesure, d'après les projections de résultats des sociétés, de savoir si ces crédits d'impôt pourront être utilisés. En conséquence, ces actifs d'impôts différés n'ont pas été reconnus.

La variation des actifs et passifs d'impôts différés s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Variations de l'exercice				31 décembre 2007
		Écarts de conversion	Variation de périmètre	Impôts différés comptabilisés directement par réserve	Charge / Produit au compte de résultat	
		(A)	(B)	(C)	(D)	
Actifs d'impôts différés	64 025	(1 881)	–	(2 106)	1 355	61 393
Passifs d'impôts différés	(2 371)	188	–	–	(1 749)	(3 932)
<b>Actif / (Passif) net</b>	<b>61 654</b>	<b>(1 693)</b>	<b>–</b>	<b>(2 106)</b>	<b>(394)</b>	<b>57 461</b>

En 2007, le changement de taux d'imposition hollandais applicable à la société Ipsen Farmaceutica BV (25,5 % contre 29,6 % en 2006) a conduit le Groupe à réévaluer l'actif d'impôt différé sur le « Flux Bayer » de (2,1) millions d'euros. Comme en 2006 cet impact a été comptabilisé en fonds propres.

La variation des actifs et passifs d'impôts différés s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Variations de l'exercice				31 décembre 2006
		Écarts de conversion	Variation de périmètre	Impôts différés comptabilisés directement par réserve	Charge / Produit au compte de résultat	
		(A)	(B)	(C)	(D)	
Actifs d'impôts différés	13 096	485	–	15 205	35 239	64 025
Passifs d'impôts différés	(1 358)	(1)	–	–	(1 012)	(2 371)
<b>Actif / (Passif) net</b>	<b>11 738</b>	<b>484</b>	<b>–</b>	<b>15 205</b>	<b>34 227</b>	<b>61 654</b>

Suite à la restructuration juridique du Groupe en juin 2005, la société Ipsen Farmaceutica BV s'est vu attribuer le droit de percevoir 50 % des droits financiers dus par Bayer (« Flux Bayer »). Cette attribution a conduit à l'inscription d'un actif dans les comptes de la société Ipsen Farmaceutica BV valorisé à hauteur des redevances futures estimées. La restructuration ayant été réalisée sur la base des valeurs nettes comptables, cet actif est retraité dans les comptes consolidés et remis à sa valeur historique pour le Groupe, soit zéro. L'évolution récente de la situation fiscale de Ipsen Farmaceutica BV a permis de procéder à la reconnaissance d'impôts différés sur cette société, ce qui a conduit à reconnaître un actif d'impôt différé sur le « Flux Bayer » comptabilisé directement en capitaux propres, le retraitement initial ayant lui-même été inscrit en capitaux propres en 2006 pour 15,2 millions d'euros.

## Note 11 Résultat des activités non poursuivies

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
– Résultat opérationnel	(118)	(382)	(406)
– Résultat financier	(50)	16	–
– Résultat de cession	–	–	4 600
– Impôt	(4)	(947)	(4 484)
<b>Résultat des activités non poursuivies</b>	<b>(172)</b>	<b>(1 313)</b>	<b>(290)</b>

## Note 12 Goodwills

### ■ 12.1 Goodwills nets au bilan

L'évolution des Goodwills s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2008:

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Mouvements de l'exercice				31 décembre 2008
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	
Goodwills bruts	199 198	162 723	-	-	(2 437)	359 484
Pertes de valeur	(10 185)	-	-	-	2 437	(7 748)
<b>Goodwills nets</b>	<b>189 013</b>	<b>162 723</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>351 736</b>

Le Goodwill brut qui apparaît au bilan au 31 décembre 2008 résulte:

- de la prise de contrôle par le Groupe de la société SCRAS et ses filiales opérée le 17 décembre 1998, à hauteur de 135,3 millions d'euros;
- de l'acquisition de la société BB et cie à hauteur de 53,5 millions d'euros (et indirectement de la Partnership Cara Partners).
- de l'acquisition de la société Sterix Ltd, à hauteur de 7,8 millions d'euros;
- de l'acquisition de la société Beaufour Ipsen Farmaceutica LTA en 2007 pour 0,2 million d'euros ;
- de l'acquisition de la société Vernalis Inc. le 1<sup>er</sup> juillet 2008 pour 3,5 millions d'euros ;
- de la prise de contrôle par le Groupe de la société Tercica Inc. le 16 octobre 2008 pour 159,2 millions d'euros.

Dans le cadre des tests de dépréciation annuels, ce Goodwill (hors acquisition de Vernalis Inc. et prise de contrôle dans la société Tercica Inc.) a été affecté à la date d'acquisition sur les zones géographiques du Groupe au prorata du chiffre d'affaires consolidé de 1999.

Le mouvement de l'exercice est présenté en notes 12.2 à 12.4.

L'évolution des Goodwills s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice				31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	
Goodwills bruts	199 740	177	-	-	(719)	199 198
Pertes de valeur	(10 904)	-	-	-	719	(10 185)
<b>Goodwills nets</b>	<b>188 836</b>	<b>177</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>189 013</b>

Le Goodwill brut qui apparaît au bilan au 31 décembre 2007 résulte:

- de la prise de contrôle par le Groupe de la société SCRAS et ses filiales opérée le 17 décembre 1998, à hauteur de 135,3 millions d'euros;
- de l'acquisition de la société BB et cie à hauteur de 53,5 millions d'euros (et indirectement de la Partnership Cara Partners).
- de l'acquisition de la société Sterix Ltd, à hauteur de 10,2 millions d'euros;
- de l'acquisition de la société Beaufour Ipsen Farmaceutica LTA en 2007 pour 0,2 million d'euros.

Pour les besoins des tests de dépréciation, à compter de la date d'acquisition, ce Goodwill a été affecté sur les zones géographiques du Groupe au prorata du chiffre d'affaires consolidé de 1999.

L'évolution des Goodwills s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice				31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	
Goodwills bruts	199 500	-	-	-	240	199 740
Pertes de valeur	(10 664)	-	-	-	(240)	(10 904)
<b>Goodwills nets</b>	<b>188 836</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>188 836</b>

## ■ 12.2 Analyse du coût d'acquisition 2008

(en milliers d'euros)	Tercica Inc.	Vernalis Inc.	Total
Trésorerie décaissée pour l'acquisition	(241 296)	(1 566)	(242 862)
Coûts directs rattachés à l'acquisition	(6 688)	(872)	(7 560)
Conversion / exercice des instruments financiers	(99 106)	–	(99 106)
Élimination des opérations réciproques	19 411	–	19 411
<b>Coût d'acquisition total</b>	<b>(327 679)</b>	<b>(2 438)</b>	<b>(330 117)</b>
Quote-part acquise des actifs et des passifs nets	168 474	(1 080)	167 394
<b>Goodwill dégagé</b>	<b>(159 205)</b>	<b>(3 518)</b>	<b>(162 723)</b>

## ■ 12.3 Détail des actifs et passifs acquis en 2008 relatifs à Tercica Inc. et Vernalis Inc.

(en milliers d'euros)	Tercica Inc. à 100 %	Vernalis Inc.
<b>Actifs</b>		
Goodwill	–	–
Immobilisations incorporelles	79 738	12
Immobilisation corporelles	1 163	391
Immobilisation financières	413	31
Titres de participation	–	–
Actifs d'impôts différés	57 201	587
Créances	3 822	290
Stocks	18 633	336
Trésorerie	70 294	729
Compte de liaison – Éliminations intragroupe	–	–
<b>Total des actifs</b>	<b>231 264</b>	<b>2 377</b>
<b>Passifs</b>		
Emprunts et passifs financiers	–	–
Provisions pour avantages du personnel	–	–
Passifs d'impôts différés	31 674	–
Fournisseurs et autres passifs	1 242	15
Autres passifs	10 451	3 442
Concours bancaires	–	–
Comptes de liaison – Éliminations intragroupe	–	–
<b>Total des passifs</b>	<b>43 367</b>	<b>3 457</b>
<b>Passifs éventuels reconnus</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
<b>Actifs (passif) net</b>	<b>187 898</b>	<b>(1 080)</b>

La comptabilisation du Goodwill lié à l'acquisition de Vernalis Inc. et à la prise de contrôle de la société Tercica Inc. a été déterminée de manière provisoire, le Groupe procédant actuellement à l'évaluation des actifs et des passifs. Conformément à la norme IFRS 3, l'ajustement de ces valeurs initiales sera effectué dans un délai de douze mois à compter de la date d'acquisition.

#### ■ 12.4 Information sur le compte de résultat 2008 de Tercica Inc. et Vernalis Inc. depuis la date de prise de contrôle

(en milliers d'euros)	Tercica Inc.	Vernalis Inc.	Total
Résultat de l'entreprise acquise depuis la date de prise de contrôle, inclus dans le résultat de l'exercice	(11 900)	307	(11 593)
<b>Chiffre d'affaires de l'entité acquise</b>	<b>5 654</b>	<b>2 352</b>	<b>8 006</b>

#### ■ 12.5 Information sur le compte de résultat 2008 de Tercica Inc. depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008

(en milliers d'euros)	Tercica Inc. à 100 %
Résultat de l'entreprise acquise depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2008	(49 449)
<b>Chiffre d'affaires de l'entité acquise</b>	<b>18 072</b>

#### ■ 12.6 Pertes de valeur des Goodwills

Au 31 décembre 2008, les Goodwills ne présentent aucune perte de valeur.

La perte de valeur enregistrée antérieurement concerne exclusivement le Goodwill dégagé lors de l'acquisition de la société Sterix Ltd.

## Note 13 Autres immobilisations incorporelles

#### ■ 13.1 Évolution du poste

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2008
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Propriété intellectuelle	129 972	24 475	(32 769)	89 793	(5 423)	2 836	208 984
Immobilisations incorporelles en cours	781	972	(52)	–	(3)	(684)	1 014
Avances et acomptes	4 719	8 215	(592)	–	(1)	(1 691)	10 650
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>135 472</b>	<b>33 762</b>	<b>(33 413)</b>	<b>89 793</b>	<b>(5 427)</b>	<b>461</b>	<b>220 648</b>
Amortissements	(25 837)	(6 711)	5 152	(12 342)	(376)	(3)	(40 117)
Pertes de valeur	(20 466)	–	3 977	–	(131)	–	(16 620)
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>89 169</b>	<b>27 051</b>	<b>(24 284)</b>	<b>77 451</b>	<b>(5 934)</b>	<b>458</b>	<b>163 911</b>

L'évolution des Immobilisations brutes s'explique par :

- L'acquisition des actifs relatifs au produit OBI-1 (voir note 1.7) pour 6,7 millions d'euros et au produit Apokyn® pour 10,9 millions d'euros (voir note 1.8).
- Les versements de 1 million d'euros suite aux résultats de l'étude clinique III concernant Acapodene® (voir note 1.1.4), de 1,5 million d'euros dans le cadre du contrat de licence de commercialisation et de marques pour le traitement de la paraphilie avec Debiopharm signé sur l'exercice et de 1,2 million d'euros à l'occasion de la date anniversaire du contrat avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam.
- Les avances et acomptes versés et investissements dans le cadre des projets informatiques du Groupe pour 11 millions d'euros.
- La sortie d'immobilisations incorporelles pour 4,9 millions d'euros liée à la fin du partenariat avec Auxilium concernant les contrats commerciaux relatifs au produit Testim®.
- L'élimination de l'opération réciproque avec Tercica Inc. concernant la licence exclusive de développement et de commercialisation d'Increlex® (produit constaté d'avance chez Tercica Inc.) pour 25,0 millions d'euros.

- Les effets de variations de périmètre, quasi exclusivement constitués de l'incorporel Increlex® reconnu dans les comptes de Tercica Inc.

L'évolution des Pertes de valeur prend en compte la reprise de dépréciation des droits de distribution relatifs au produit Testim® liée à la fin du partenariat avec Auxilium pour 3,4 millions d'euros.

L'évolution des amortissements inclut notamment les effets de variations de périmètre décrites ci-dessus.

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Propriété intellectuelle	109 399	21 050	(3 614)	–	(1 715)	4 852	129 972
Immobilisations incorporelles en cours	1 161	587	–	–	(5)	(962)	781
Avances et acomptes	3 608	4 846	–	–	–	(3 735)	4 719
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>114 168</b>	<b>26 483</b>	<b>(3 614)</b>	<b>–</b>	<b>(1 720)</b>	<b>155</b>	<b>135 472</b>
Amortissements et pertes de valeur	(45 965)	(4 083)	3 645	–	100	–	(46 303)
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>68 203</b>	<b>22 400</b>	<b>31</b>	<b>–</b>	<b>(1 620)</b>	<b>155</b>	<b>89 169</b>

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Entrée de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Propriété intellectuelle	71 093	37 664	(744)	–	219	1 167	109 399
Immobilisation incorporelles en cours	265	923	–	–	–	(27)	1 161
Avances et acomptes	1 966	2 630	–	–	–	(988)	3 608
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>73 324</b>	<b>41 217</b>	<b>(744)</b>	<b>–</b>	<b>219</b>	<b>152</b>	<b>114 168</b>
Amortissements et pertes de valeur	(33 524)	(12 631)	167	–	80	(57)	(45 965)
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>39 800</b>	<b>28 586</b>	<b>(577)</b>	<b>–</b>	<b>299</b>	<b>95</b>	<b>68 203</b>

### ■ 13.2 Analyse des immobilisations incorporelles par nature

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008			31 décembre 2007			31 décembre 2006		
	Valeur brute	Amortis./Pertes de valeur	Valeur nette	Valeur brute	Amortis./Pertes de valeur	Valeur nette	Valeur brute	Amortis./Pertes de valeur	Valeur nette
Marques	21 394	(8 483)	12 911	21 522	(8 613)	12 909	21 521	(8 957)	12 564
Licences	139 727	(21 256)	118 471	65 604	(12 861)	52 743	50 267	(11 826)	38 441
Brevets	5 235	(4 212)	1 023	5 157	(3 984)	1 173	6 996	(5 674)	1 322
Savoir-faire ( <i>know-how</i> )	8 269	(922)	7 347	8 153	(922)	7 231	8 153	(922)	7 231
Logiciels	31 710	(19 405)	12 305	26 936	(17 648)	9 288	19 857	(16 716)	3 141
Fonds commercial	1 928	(1 926)	2	1 796	(1 794)	2	1 853	(1 851)	2
Autres immobilisations incorporelles	721	–	721	804	(81)	723	750	(19)	731
Immobilisations incorporelles en cours	1 014	(133)	881	781	–	781	1 162	–	1 162
Avances et acomptes	10 650	(400)	10 250	4 719	(400)	4 319	3 609	–	3 609
<b>Total</b>	<b>220 648</b>	<b>(56 737)</b>	<b>163 911</b>	<b>135 472</b>	<b>(46 303)</b>	<b>89 169</b>	<b>114 168</b>	<b>(45 965)</b>	<b>68 203</b>
<i>Dont pertes de valeur</i>		<i>(16 620)</i>			<i>(20 466)</i>			<i>(20 469)</i>	

Les pertes de valeur, au 31 décembre 2008, concernent les marques pour (8,5) millions d'euros, les licences pour (3,4) millions d'euros, les brevets pour (1,5) million d'euros, le savoir-faire pour (0,9) million d'euros, un fonds commercial pour (1,9) million d'euros ainsi que les avances et acomptes pour (0,4) million d'euros.

Les pertes de valeur, au 31 décembre 2007, concernent les marques pour (8,6) millions d'euros, les licences pour (7,3) millions d'euros, les brevets pour (1,5) million d'euros, le savoir-faire pour (0,9) million d'euros, un fonds commercial pour (1,8) million d'euros ainsi que les avances et acomptes pour (0,4) million d'euros.

## Note 14 Immobilisations corporelles

### ■ 14.1 Analyse du poste par catégorie

L'analyse du poste, par catégorie, des mouvements intervenus au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2008
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Terrains	16 481	–	–	–	(26)	28	16 483
Constructions	159 765	818	(16 258)	89	(937)	5 833	149 310
Matériels et outillages	189 549	7 929	(4 637)	930	(11 637)	9 802	191 936
Autres immobilisations	85 104	15 170	(11 508)	3 731	(2 053)	2 289	92 733
Immobilisations en cours	52 851	37 164	(8)	–	(9 121)	(17 660)	63 226
Avances et acomptes	474	366	–	8	11	(702)	157
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>504 224</b>	<b>61 447</b>	<b>(32 411)</b>	<b>4 758</b>	<b>(23 759)</b>	<b>(410)</b>	<b>513 845</b>
Amortissements	(282 190)	(27 076)	31 075	(3 138)	5 386	(34)	(275 977)
Pertes de valeur	–	–	139	–	(4)	(143)	(8)
<b>Amortissements et pertes de valeur</b>	<b>(282 190)</b>	<b>(27 076)</b>	<b>31 214</b>	<b>(3 138)</b>	<b>5 382</b>	<b>(177)</b>	<b>(275 985)</b>
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>221 891</b>	<b>34 371</b>	<b>(1 197)</b>	<b>1 620</b>	<b>(18 377)</b>	<b>(587)</b>	<b>237 860</b>



L'évolution des immobilisations corporelles concerne notamment les investissements réalisés au Royaume-Uni sur le site de Wrexham, concernant une nouvelle unité de fabrication secondaire pour Dysport® et sur le site de Dublin, pour augmenter les capacités de production, ainsi que les investissements réalisés dans le cadre du regroupement des sites parisiens et du siège social d'Ipsen à Boulogne.

La variation des écarts de conversion provient essentiellement de la dépréciation de la livre Sterling par rapport à l'euro.

Analyse du poste, par catégorie, des mouvements intervenus au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres Mouvements	
Terrains	17 025	–	(17)	–	(222)	(306)	16 481
Constructions	159 750	966	(2 273)	–	(2 126)	3 448	159 765
Matériels et outillages	190 639	6 785	(5 523)	–	(5 032)	2 680	189 549
Autres immobilisations	80 226	5 098	(5 562)	–	(1 019)	6 361	85 104
Immobilisations en cours	20 916	45 344	(87)	–	(1 427)	(11 895)	52 851
Avances et acomptes	371	479	–	–	(1)	(374)	474
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>468 927</b>	<b>58 672</b>	<b>(13 462)</b>	<b>–</b>	<b>(9 827)</b>	<b>(85)</b>	<b>504 224</b>
Amortissements et pertes de valeur	(270 741)	(27 473)	12 570	–	3 492	(218)	(282 190)
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>198 186</b>	<b>31 199</b>	<b>(858)</b>	<b>–</b>	<b>(6 332)</b>	<b>(304)</b>	<b>221 891</b>

Analyse du poste, par catégorie, des mouvements intervenus au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres Mouvements	
Terrains	17 263	29	(2)	–	(272)	7	17 025
Constructions	151 798	4 731	(337)	–	(2 263)	5 821	159 750
Matériels et outillages	175 162	8 384	(2 270)	–	(813)	10 176	190 639
Autres immobilisations	77 246	7 581	(6 313)	–	(315)	2 027	80 226
Immobilisations en cours	18 791	19 461	–	–	350	(17 686)	20 916
Avances et acomptes	443	444	–	–	–	(516)	371
<b>Immobilisations brutes</b>	<b>440 703</b>	<b>40 630</b>	<b>(8 922)</b>	<b>–</b>	<b>(3 313)</b>	<b>(171)</b>	<b>468 927</b>
Amortissements et pertes de valeur	(252 934)	(27 114)	7 366	–	1 772	169	(270 741)
<b>Immobilisations nettes</b>	<b>187 769</b>	<b>13 516</b>	<b>(1 556)</b>	<b>–</b>	<b>(1 541)</b>	<b>(2)</b>	<b>198 186</b>

## ■ 14.2 Ventilation des immobilisations corporelles nettes par zones monétaires

La ventilation par zones monétaires des immobilisations corporelles nettes s'établit comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Euro	139 202	125 488	112 790
Dollar U.S	18 804	15 617	16 447
Livre Sterling	68 992	70 862	57 351
Franc Suisse	1 927	1 829	1 947
Yuan Ren-Min-Bi	7 851	7 511	8 296
Autres devises	1 084	584	1 355
<b>Total</b>	<b>237 860</b>	<b>221 891</b>	<b>198 186</b>

## Note 15 Titres de participation

### ■ 15.1 Évolution du poste

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2008
		Acquisitions et augmentations	Cessions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Titres de participation dans les sociétés non consolidées	25 077	3 224	(1 948)	(392)	(3 236)	698	23 423
Dépréciations et pertes de valeur	(23 620)	(2 199)	1 854	–	3 192	–	(20 773)
<b>Valeur nette des titres de participation (Actifs disponibles à la vente)</b>	<b>1 457</b>	<b>1 025</b>	<b>(94)</b>	<b>(392)</b>	<b>(44)</b>	<b>698</b>	<b>2 650</b>

L'évolution du poste s'explique par l'acquisition au 1<sup>er</sup> juillet 2008 des titres Vernalis Plc. à hauteur de 9,71% du capital pour 2,6 millions de livres sterling (3,2 millions d'euros) (voir notes 1.8 et 2). Ces titres ont été évalués à la juste valeur (cours de Bourse) au 31 décembre 2008. La perte de valeur dégagée sur la période étant significative cette dernière a été enregistrée en résultat financier.

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Acquisitions et augmentations	Cessions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Titres de participation dans les sociétés non consolidées	25 331	698	–	(8)	(944)	–	25 077
Dépréciations et pertes de valeur	(23 506)	(1 056)	–	–	942	–	(23 620)
<b>Valeur nette des titres de participation (Actifs disponibles à la vente)</b>	<b>1 825</b>	<b>(358)</b>	<b>–</b>	<b>(8)</b>	<b>(2)</b>	<b>–</b>	<b>1 457</b>

Les profits et pertes enregistrés en capitaux propres et en résultat sur les actifs disponibles à la vente ne sont pas présentés compte tenu de leur caractère non significatif.

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2006
		Acquisitions et augmentations	Cessions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Titres de participation dans les sociétés non consolidées	25 000	15	-	-	316	-	25 331
Dépréciations et pertes de valeur	(22 344)	(847)	-	-	(315)	-	(23 506)
<b>Valeur nette des titres de participation (Actifs disponibles à la vente)</b>	<b>2 656</b>	<b>(832)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1 825</b>

Les profits et pertes enregistrés en capitaux propres et en résultat sur les actifs disponibles à la vente ne sont pas présentés compte tenu de leur caractère non significatif.

## ■ 15.2 Détail des titres de participation non consolidés

Les immobilisations financières comprennent des titres de sociétés dans lesquelles le Groupe possède :

- soit une fraction du capital inférieure à 20 %,
- soit une fraction du capital supérieure à 20 %, mais qui du fait de leur caractère non significatif ne sont pas consolidés.

(en milliers d'unités monétaires)	Siège	Capital détenu (% de contrôle)	V.N.C. des titres (euros)			Données sociales (devises)			Capitaux propres détenus (euros)
			31 déc. 2008	31 déc. 2007	31 déc. 2006	Devises	Capitaux propres	Dont résultat de l'exercice	
Vernalis Plc.	Winnersh (UK)	9,71 %	1 215	-	-	GBP	14 782	13 033	1 522
Sofarm Eurl	Paris	100,00 %	-	8	8	EUR	-	-	-
Technopolis Gie	Paris	27,00 %	306	306	306	EUR	1 108	(13)	299
Sutrepa Sarl	Paris	100,00 %	-	-	8	EUR	-	-	-
Montana Ltd	Cork (Irlande)	100,00 %	-	-	-	EUR	-	-	-
Octagen Corporation	PA (USA)	21,45 %	-	-	84	USD	-	-	-
Linnea Inc.	PA (USA)	50,00 %	-	-	-	USD	20	1	7
Ipsen Pty	Victoria (Australie)	100,00 %	-	26	28	AUD	-	-	-
Ly Yuan Ginkgo Company Ltd	Tancheng (China)	37,50 %	482	482	482	RMB	7 445	62	292
Funxional Therapeutics Ltd	Cambridge (UK)	15,33 %	220	-	15	GBP	2 202	(302)	358
Pizhou Zhong Da Ginkgo Co. Ltd	Pizhou (China)	35,75 %	284	284	284	RMB	5 297	107	198
Preglem S.A.	Plan les Ouates (CH)	13,07 %	153	153	-	CHF	29 697	(13 741)	2 526
Spirogen Ltd	Isle of Wight (UK)	19,94 %	(23)	167	579	GBP	44	(1 549)	9
Specwood Ltd	London (UK)	100,00 %	(18)	-	-	GBP	-	-	-
Pothold Ltd	London (UK)	100,00 %	-	-	-	GBP	-	-	-
Petersfield Ltd	Hong Kong (HK)	50,00 %	31	31	31	HKD	3 851	54	178
Socapharm Sarl	Paris	100,00 %	-	-	-	EUR	-	-	-
Ancelab Sarl	Paris	100,00 %	-	-	-	EUR	-	-	-
Olisapharm	Paris	100,00 %	-	-	-	EUR	-	-	-
<b>Total</b>			<b>2 650</b>	<b>1 457</b>	<b>1 825</b>				

### ■ 15.3 Informations sur les sociétés non consolidées

Le cumul des principaux agrégats (pour leurs montants sociaux pris à 100 %) concernant les sociétés non consolidées est le suivant :

Au 31 décembre 2008 :

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Résultat opérationnel	Résultat	Capitaux propres	Total du bilan
Entreprises détenues à plus de 50 %	–	–	–	–	–
Entreprises détenues à 50 %	478	9	6	370	477
Entreprises détenues à moins de 50 %	62 540	9 358	5 162	39 818	83 281
<b>Total</b>	<b>63 018</b>	<b>9 367</b>	<b>5 162</b>	<b>40 188</b>	<b>83 758</b>

La variation des agrégats présentés ci-dessus est essentiellement liée à l'intégration des données financières de Vernalis Plc. du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2008, aucune information relative à l'exercice 2008 (12 mois) n'étant disponible à la date d'établissement des états financiers du Groupe.

Au 31 décembre 2007 :

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Résultat opérationnel	Résultat	Capitaux propres	Total du bilan
Entreprises détenues à plus de 50 %	–	(165)	(115)	(416)	761
Entreprises détenues à 50 %	3 240	(68)	(44)	351	673
Entreprises détenues à moins de 50 %	1 893	(3 612)	(3 589)	29 750	32 726
<b>Total</b>	<b>5 133</b>	<b>(3 845)</b>	<b>(3 748)</b>	<b>29 685</b>	<b>34 160</b>

Au 31 décembre 2006 :

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Résultat opérationnel	Résultat	Capitaux propres	Total du bilan
Entreprises détenues à plus de 50 %	–	142	89	351	375
Entreprises détenues à 50 %	3 724	40	40	478	513
Entreprises détenues à moins de 50 %	2 612	(2 045)	(2 078)	7 507	8 265
<b>Total</b>	<b>6 336</b>	<b>(1 863)</b>	<b>(1 949)</b>	<b>8 336</b>	<b>9 153</b>

#### ■ 15.4 Participation dans des entreprises associées

Du fait de l'exercice du warrant, de la conversion des obligations le 22 juillet 2008 et de l'acquisition des titres restants le 16 octobre 2008, la société Tercica Inc. est consolidée globalement dans les états financiers du Groupe sur les 3 derniers mois de l'exercice 2008. La quote-part de résultat des entreprises associées correspond à la reconnaissance de son résultat par équivalence à 25,3 % sur le premier semestre 2008 et 42,6% sur le troisième trimestre 2008.

Aux 31 décembre 2007 et 2006, les participations dans des entreprises associées concernent uniquement la participation du Groupe dans Tercica Inc.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Quote-part de juste valeur des actifs et passifs de Tercica Inc. acquis	40 521	38 858
Goodwill	16 433	16 077
<b>Valeur des titres à la date de la transaction convertis en euros</b>	<b>56 954</b>	<b>54 935</b>
Quote-part de résultat de la période	(8 764)	(1 666)
Retraitements de consolidation	(260)	(47)
Écarts de change	(6 982)	(2 390)
<b>Valeur des titres au bilan</b>	<b>40 948</b>	<b>50 832</b>

#### Note 16 Résultat des cessions d'actifs immobilisés

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
(Plus) ou moins-values sur cessions d'actifs incorporels	(22 827)	(10)	63
(Plus) ou moins-values sur cessions d'actifs corporels	(2 141)	(242)	(940)
(Plus) ou moins-values sur cessions de titres de participation	224	-	-
<b>Total</b>	<b>(24 744)</b>	<b>(252)</b>	<b>(877)</b>

Les plus ou moins-values sur cessions d'actifs incorporels concernent principalement la cession des droits de commercialisation de Ginkor Gort au Groupe GTF (voir note 1.1.1) pour 22,8 millions d'euros correspondant à la reconnaissance sur l'exercice de la part échelonnée du paiement initial dû à l'occasion de la signature de l'accord ainsi que l'estimation faite par le Groupe d'un montant additionnel lié notamment à l'évolution en 2008 du marché des médicaments veino-toniques en France.

Les plus ou moins-values sur cessions d'actifs corporels concernent principalement la cession d'un terrain non affecté à l'activité pour 1,7 million d'euros.

Les plus ou moins-values sur cessions de titres de participation concernent principalement le rachat des titres Octagen par ce dernier (voir note 1.7).

## Note 17 Autres actifs non courants

Les autres actifs non courants s'analysent comme suit au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		
		Flux d'investissements	Flux de financements
		(A)	(B)
Options liées aux obligations convertibles	14 899	-	-
Warrants	6 939	-	-
<b>Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur<sup>(1)</sup></b>	<b>21 838</b>	-	-
Actifs nets de financement des régimes postérieurs à l'emploi <sup>(2)</sup>	4 045	-	-
<b>Actifs financiers non courants (Actifs financiers évalués à la juste valeur)</b>	<b>25 883</b>	-	-
Obligations convertibles <sup>(1)</sup>	47 845	10 433	-
Contrat de liquidité <sup>(3)</sup>	2 542	(1 088)	-
Avances – Sociétés non consolidées	84	72	-
Autres immobilisations financières	1 362	(277)	-
Dépôts versés <sup>(4)</sup>	3 799	1 012	-
<b>Autres actifs non courants (Prêts, créances et autres)</b>	<b>55 632</b>	<b>10 180</b>	-

(1) L'évolution du poste Obligations convertibles prend en compte les intérêts courus (0,8 million d'euros) selon le taux nominal et les amortissements calculés au taux d'intérêt effectif (9,6 millions d'euros) des 3 obligations convertibles Tercica Inc. au 22 juillet 2008, date de leur conversion en titres Tercica Inc. (voir note 1.9). Les intérêts calculés selon le taux d'intérêt effectif ont été reconnus de façon accélérée, la maturité ayant varié du 12 octobre 2011 au

22 juillet 2008. L'évolution du poste Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur, déterminée selon le modèle Black & Scholes, correspond à la variation de valeur du warrant et des options des obligations convertibles Tercica Inc. au 22 juillet 2008, date de l'exercice du warrant et du transfert de la valeur des options de conversion en titres Tercica Inc. (voir note 1.9).

(2) Avantages au personnel (voir note 5.3.3.3)

Les autres actifs non courants s'analysent comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006		
		Flux d'investissements	Flux de financements
		(A)	(B)
Options liées aux obligations convertibles <sup>(4)</sup>	4 103	-	-
Warrants <sup>(4)</sup>	6 102	-	-
<b>Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur</b>	<b>10 205</b>	-	-
Actifs nets de financement des régimes postérieurs à l'emploi <sup>(5)</sup>	2 378	-	-
<b>Actifs financiers non courants (Actifs financiers évalués à la juste valeur)</b>	<b>12 583</b>	-	-
Obligations convertibles <sup>(1)</sup>	15 489	44 386	-
Contrat de liquidité	1 542	1 000	-
Avances – Sociétés non consolidées	27	7	-
Autres immobilisations financières	960	(63)	-
Dépôts versés <sup>(2)</sup>	-	4 601	-
<b>Autres actifs non courants (Prêts, créances et autres)<sup>(3)</sup></b>	<b>18 018</b>	<b>49 931</b>	-

(1) L'évolution du poste s'explique principalement par l'inscription au bilan de la composante « obligation » des obligations convertibles 2 et 3 émises par Tercica Inc. et des dérivés incorporés (option de conversion) dans ces opérations (voir note 1.9.1).

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007
Obligations convertibles 2 et 3	40 923
Frais d'émission	1 466
Amortissements calculés au taux d'intérêt effectif	1 278
Intérêts courus	719
<b>Total</b>	<b>44 386</b>



Mouvements de l'exercice							31 décembre 2008
Variation des actifs de régime	Reclassement des dérivés <sup>(2)</sup>	Variation de juste valeur en résultat	Actualisation	Écarts de conversion	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)		
	-	(4 135)	-	(746)	(10 018)	-	
	-	(1 669)	-	(669)	(4 601)	-	
	-	<b>(5 804)</b>	-	<b>(1 415)</b>	<b>(14 619)</b>	-	
(235)	-	-	-	-	-	3 810	
<b>(235)</b>	-	<b>(5 804)</b>	-	<b>(1 415)</b>	<b>(14 619)</b>	<b>3 810</b>	
	-	-	-	3 084	(61 362)	-	
	-	-	-	-	-	1 454	
	-	-	-	-	-	156	
	-	-	-	(73)	434	1 446	
	-	-	172	-	-	4 983	
	-	-	<b>172</b>	<b>3 011</b>	<b>(60 928)</b>	<b>8 039</b>	

(3) L'évolution du poste concerne l'utilisation des disponibilités au 31 décembre 2007 pour l'acquisition de titres sur l'exercice 2008 dans le cadre du contrat de liquidité avec Natexis Bleichroder, filiale de Natixis, signé en février 2007 et reconduit par l'avenant du 17 décembre 2008 (voir note 1.5).

(4) L'évolution des dépôts versés comprend l'actualisation du dépôt de garantie du nouveau siège social de Boulogne (92) suite au regroupement des sites parisiens sur l'exercice ainsi que le dépôt de garantie versé par la filiale espagnole dans le cadre du transfert de site de son activité de recherche.

Mouvements de l'exercice							31 décembre 2007
Variation des actifs de régime	Reclassement des dérivés	Variation de juste valeur en résultat	Actualisation	Écarts de conversion	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)		
	8 947	2 301	-	(452)	-	14 899	
	-	1 337	-	(500)	-	6 939	
	<b>8 947</b>	<b>3 638</b>	-	<b>(952)</b>	-	<b>21 838</b>	
1 670	-	-	-	(3)	-	4 045	
<b>1 670</b>	<b>8 947</b>	<b>3 638</b>	-	<b>(955)</b>	-	<b>25 883</b>	
	(8 947)	(3 055)	-	(28)	-	47 845	
	-	-	-	-	-	2 542	
	-	-	-	-	50	84	
	-	500	-	(35)	-	1 362	
	-	-	(802)	-	-	3 799	
	<b>(8 947)</b>	<b>(2 555)</b>	<b>(802)</b>	<b>(63)</b>	<b>50</b>	<b>55 632</b>	

(2) Les « dépôts versés » comprennent le dépôt de garantie versé par le Groupe au titre du contrat de bail de son futur siège social, ainsi que le reclassement en actifs long terme de dépôts en espèces constitués en Espagne par le Groupe pour garantir des prêts publics à long terme qui lui sont accordés dans le cadre de son activité de recherche.

(3) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à leur valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(4) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

(5) Avantages au personnel (voir note 5.3.3.3).

Les autres actifs non courants s'analysent comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005		
		Flux d'investissements	Flux de financements
		(A)	(B)
Options liées aux obligations convertibles <sup>(4)</sup>	-	-	-
Warrants <sup>(4)</sup>	-	-	-
<b>Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Actifs nets de financement des régimes postérieurs à l'emploi <sup>(3)</sup>	1 158	-	-
<b>Actifs financiers non courants (Actifs financiers évalués à la juste valeur)</b>	<b>1 158</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Obligation convertible <sup>(1)</sup>	-	20 966	-
Contrat de liquidité	-	1 542	-
Avances – Sociétés non consolidées	524	3	-
Autres immobilisations financières	989	(517)	-
<b>Autres actifs non courants (Prêts, créances et autres)<sup>(2)</sup></b>	<b>1 513</b>	<b>21 994</b>	<b>-</b>

(1) L'évolution du poste s'explique principalement par l'inscription au bilan de la composante « obligation » de l'obligation convertible 1 émise par Tercica Inc. et des dérivés incorporés (option de conversion) dans cette opération (voir note 1.9.1).

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006
Obligation convertible 1	19 997
Frais d'émission	691
Amortissements calculés au taux d'intérêt effectif	175
Intérêts courus	103
<b>Total</b>	<b>20 966</b>

## Note 18 Postes de bilan relatifs au besoin en fonds de roulement

### ■ 18.1 Analyse de la variation

La variation s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		
		Variation du BFR lié à l'activité	Variation du BFR lié aux investissements
		(A)	(B)
Stocks	87 111	12 576	-
Clients	216 214	4 294	-
Actifs d'impôts exigibles	26 569	29 281	-
Autres actifs courants (voir note 18.2.2)	53 753	3 135	7 125
<b>Prêts et créances<sup>(1)</sup></b>	<b>383 647</b>	<b>49 286</b>	<b>7 125</b>
Actifs financiers courants (voir note 18.2.2)	96	-	-
<b>Actifs financiers détenus à des fins de transactions<sup>(2)</sup></b>	<b>96</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Fournisseurs	(104 181)	(1 176)	-
Passifs d'impôts exigibles	(12 327)	(28 020)	-
Autres passifs courants (voir note 18.2.3)	(136 234)	10 228	(1 980)
Autres passifs non courants (voir note 18.2.3)	(192 043)	(37 212)	-
Intérêts sur autres passifs financiers (voir note 24.1 (D))	(863)	-	-
<b>Passifs financiers au coût amorti<sup>(3)</sup></b>	<b>(445 648)</b>	<b>(56 180)</b>	<b>(1 980)</b>
<b>Total</b>	<b>(61 905)</b>	<b>(6 894)</b>	<b>5 145</b>

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

(3) La valeur nette comptable des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2006
Variation des actifs de régime	Reclassement des dérivés	Variation de juste valeur en résultat	Actualisation	Écarts de conversion	Autres mouvements	
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	5 477	(1 099)	-	(275)	-	4 103
	8 147	(1 636)	-	(409)	-	6 102
	<b>13 624</b>	<b>(2 735)</b>	-	<b>(684)</b>	-	<b>10 205</b>
1 220	-	-	-	-	-	2 378
<b>1 220</b>	<b>13 624</b>	<b>(2 735)</b>	-	<b>(684)</b>	-	<b>12 583</b>
	(5 477)	-	-	-	-	15 489
	-	-	-	-	-	1 542
	-	-	-	-	(500)	27
	-	-	-	(12)	500	960
	<b>(5 477)</b>	-	-	<b>(12)</b>	-	<b>18 018</b>

(2) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(3) Avantages au personnel (voir note 5.3.3.3).

(4) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2008
Variation du BFR lié au financement	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Variation de juste valeur en résultat	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)		
-	17 764	(1 513)	-	6	115 944	
-	2 441	(3 508)	-	(1 596)	217 845	
-	211	(960)	-	(5 592)	49 509	
(4)	1 822	(2 173)	-	(6)	63 652	
<b>(4)</b>	<b>22 238</b>	<b>(8 154)</b>	-	<b>(7 188)</b>	<b>446 950</b>	
-	-	-	2 432	-	2 528	
-	-	-	<b>2 432</b>	-	<b>2 528</b>	
-	(1 222)	3 277	-	(533)	(103 835)	
-	(72)	235	-	3 869	(36 315)	
206	(12 472)	4 883	-	(20 976)	(156 345)	
-	-	21 586	-	65 109	(142 560)	
(2 466)	-	-	-	660	(2 669)	
<b>(2 260)</b>	<b>(13 766)</b>	<b>29 981</b>	-	<b>48 129</b>	<b>(441 724)</b>	
<b>(2 264)</b>	<b>8 472</b>	<b>21 827</b>	<b>2 432</b>	<b>40 941</b>	<b>7 754</b>	

La variation des « Autres passifs non courants » s'explique, d'une part, par l'enregistrement en « Produits constatés d'avance » des montants perçus dans le cadre des accords de partenariats avec Médicis, Recordati, Galderma et Roche. En effet, les produits de ces contrats étant reconnus linéairement sur la durée des contrats, la part non reconnue en résultat est inscrite en « Autres passifs non courants » dès que l'échéance excède douze mois, et en « Autres passifs courants » pour la part de l'échéance à moins d'un an. D'autre part, l'intégration globale de l'entité Tercica Inc. dans le périmètre de consolidation à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2008 (voir notes 1.9 et 2) a impliqué l'élimination d'opérations réciproques telles que l'élimination du produit constaté d'avance concernant la licence exclusive de développement et de commercialisation de Somatuline® Autogel® (Immobilisation incorporelle dans les états financiers de Tercica Inc.) pour une valeur nette de 45,6 millions d'euros.

La variation s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Variation du BFR	
		lié à l'activité (A)	lié aux investissements (B)
Stocks	78 947	9 026	-
Clients	191 702	25 395	-
Actifs d'impôts exigibles	2 665	24 208	-
Autres actifs courants (voir note 18.2.2)	43 700	11 396	5
<b>Prêts et créances<sup>(1)</sup></b>	<b>317 014</b>	<b>70 025</b>	<b>5</b>
Actifs financiers courants (voir note 18.2.2)	901	-	-
<b>Actifs financiers détenus à des fins de transactions<sup>(2)</sup></b>	<b>901</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Fournisseurs	(100 269)	(5 087)	-
Passifs d'impôts exigibles	(27 215)	14 248	-
Autres passifs courants (voir note 18.2.3)	(114 824)	7 346	(7 498)
Autres passifs non courants (voir note 18.2.3)	(172 270)	(48 248)	-
Intérêts sur autres passifs financiers (voir note 24.1 (D))	(797)	-	-
<b>Passifs financiers au coût amorti<sup>(3)</sup></b>	<b>(415 375)</b>	<b>(31 741)</b>	<b>(7 498)</b>
<b>Total</b>	<b>(97 460)</b>	<b>38 284</b>	<b>(7 493)</b>

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

(3) La valeur nette comptable des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

La variation s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Variation du BFR	
		lié à l'activité (A)	lié aux investissements (B)
Stocks	74 390	4 644	-
Clients	164 681	27 419	-
Actifs d'impôts exigibles	10 951	(8 222)	-
Autres actifs courants (voir note 18.2.2)	42 948	382	(31)
<b>Prêts et créances<sup>(1)</sup></b>	<b>292 970</b>	<b>24 223</b>	<b>(31)</b>
Actifs financiers courants (voir note 18.2.2)	18	-	-
<b>Actifs financiers détenus à des fins de transactions<sup>(2)</sup></b>	<b>18</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Fournisseurs	(107 045)	(7 121)	-
Passifs d'impôts exigibles	(2 223)	(24 829)	-
Autres passifs courants (voir note 18.2.3)	(113 525)	(8 064)	(5 765)
Autres passifs non courants (voir note 18.2.3)	-	(158 460)	-
Intérêts sur autres passifs financiers (voir note 24.1 (D))	(838)	-	-
<b>Passifs financiers au coût amorti<sup>(3)</sup></b>	<b>(223 631)</b>	<b>(198 474)</b>	<b>(5 765)</b>
<b>Total</b>	<b>69 357</b>	<b>(160 009)</b>	<b>(5 796)</b>

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

(3) La valeur nette comptable des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2007
Variation du BFR lié au financement	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Variation de juste valeur en résultat	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)		
-	-	(866)	-	4	87 111	
-	-	(1 079)	-	196	216 214	
-	-	(304)	-	-	26 569	
(16)	-	(995)	-	(337)	53 753	
<b>(16)</b>	<b>-</b>	<b>(3 244)</b>	<b>-</b>	<b>(137)</b>	<b>383 647</b>	
-	-	-	(805)	-	96	
-	-	-	<b>(805)</b>	-	<b>96</b>	
-	3	1 297	-	(125)	(104 181)	
-	-	640	-	-	(12 327)	
(389)	-	1 823	-	(22 692)	(136 234)	
-	-	6 071	-	22 404	(192 043)	
(409)	-	-	-	343	(863)	
<b>(798)</b>	<b>3</b>	<b>9 831</b>	<b>-</b>	<b>(70)</b>	<b>(445 648)</b>	
<b>(814)</b>	<b>3</b>	<b>6 587</b>	<b>(805)</b>	<b>(207)</b>	<b>(61 905)</b>	

La variation des autres passifs non courants s'explique par l'enregistrement en « Produits constatés d'avance » des montants perçus dans le cadre des accords de partenariats avec Médicis, Recordati, Galderma, Tercica Inc. et Roche. En effet, les produits de ces contrats étant reconnus linéairement sur la durée des contrats, la part non reconnue en résultat est inscrite en « Autres passifs non courants » dès que l'échéance excède douze mois, et en « Autres passifs courants » pour la part de l'échéance à moins d'un an.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2006
Variation du BFR lié au financement	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Variation de juste valeur en résultat	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)		
-	-	(94)	-	7	78 947	
-	-	(12)	-	(386)	191 702	
-	-	(64)	-	-	2 665	
16	-	209	-	176	43 700	
<b>16</b>	<b>-</b>	<b>39</b>	<b>-</b>	<b>(203)</b>	<b>317 014</b>	
-	-	-	883	-	901	
-	-	-	<b>883</b>	-	<b>901</b>	
-	-	38	-	307	(100 269)	
-	-	(163)	-	-	(27 215)	
(186)	-	(118)	-	12 834	(114 824)	
-	-	(1 573)	-	(12 237)	(172 270)	
(294)	-	(1)	-	336	(797)	
<b>(480)</b>	<b>-</b>	<b>(1 817)</b>	<b>-</b>	<b>1 240</b>	<b>(415 375)</b>	
<b>(464)</b>	<b>-</b>	<b>(1 854)</b>	<b>883</b>	<b>423</b>	<b>(97 460)</b>	

La variation des autres passifs non courants s'explique par l'enregistrement en « Produits constatés d'avance » des montants perçus dans le cadre des accords de partenariats avec Médicis, Recordati et Roche. En effet, les produits de ces contrats étant reconnus linéairement sur la durée des contrats, la part non reconnue en résultat est inscrite en « Autres passifs non courants » dès que l'échéance excède douze mois, et en « Autres passifs courants » pour la part de l'échéance à moins d'un an.

## ■ 18.2 Détail des postes

### 18.2.1 Stocks

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Matières premières et approvisionnements	30 984	26 721	22 590
En-cours de production	29 064	18 295	18 088
Produits finis	55 896	42 095	38 269
<b>Stocks nets</b>	<b>115 944</b>	<b>87 111</b>	<b>78 947</b>

Les dépréciations sur stocks ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif.

Le solde au 31 décembre 2008 prend en compte le stock net de Tercica Inc., société consolidée par intégration globale à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2008 (voir notes 1.9 et 2.3) soit 1,4 million d'euros au titre des matières premières et approvisionnements, 12,2 millions d'euros au titre des en-cours de production et 4,7 millions d'euros au titre des produits finis.

### 18.2.2 Autres actifs courants et actifs financiers courants

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Avances et acomptes versés	2 318	2 553	1 412
Créances sur immobilisations et comptes rattachés	12 477	54	49
T.V.A. à récupérer	28 719	15 751	12 705
Autres créances d'exploitation	7 123	24 461	18 090
Créances diverses	3 282	1 092	1 972
Charges constatées d'avance	9 733	9 842	9 472
<b>Total des autres actifs courants (prêts et créances) <sup>(1)</sup></b>	<b>63 652</b>	<b>53 753</b>	<b>43 700</b>
Instrument dérivés	2 528	96	901
<b>Total des actifs financiers courants (actifs financiers détenus à des fins de transactions) <sup>(2)</sup></b>	<b>2 528</b>	<b>96</b>	<b>901</b>

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur du bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

### 18.2.3 Autres passifs courants et non courants

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
T.V.A. à payer	15 608	3 997	5 569
Autres dettes fiscales	5 998	8 418	8 876
Dettes sociales	79 809	60 314	56 520
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	23 305	24 872	18 082
Dettes diverses	9 324	13 656	10 935
Produits constatés d'avance	22 301	24 977	14 842
<b>Total des autres passifs courants (Passifs financiers au coût amorti)</b>	<b>156 345</b>	<b>136 234</b>	<b>114 824</b>
Produits constatés d'avance non courants	142 560	192 043	172 270
<b>Total des autres passifs non courants (Passifs financiers au coût amorti) <sup>(1)</sup></b>	<b>142 560</b>	<b>192 043</b>	<b>172 270</b>

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

L'évolution du poste « Autres passifs non courants » est analysée en note 18.1.



## Note 19 Titres de placement de trésorerie

Il s'agit de titres détenus à des fins de transactions et de placements à court terme ne satisfaisant pas aux critères de classement en trésorerie ou équivalents de trésorerie (selon IAS 7) mais conservant néanmoins une faible volatilité. Ces actifs financiers représentaient un montant de 6,0 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Le solde est nul aux 31 décembre 2008 et 2006.

## Note 20 Trésorerie

### ■ 20.1 Trésorerie nette

#### 20.1.1 Trésorerie nette à l'ouverture

(en milliers d'euros)	Bilan consolidé au 1 <sup>er</sup> janvier 2008	Bilan consolidé au 1 <sup>er</sup> janvier 2007	Bilan consolidé au 1 <sup>er</sup> janvier 2006
Trésorerie et équivalents de trésorerie – Bilan Actif	247 068	285 459	202 034
Concours bancaires courants – Bilan Passif	(6 161)	(1 716)	(1 470)
<b>Trésorerie nette à l'ouverture</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>	<b>200 564</b>

#### 20.1.2 Trésorerie nette à la clôture

(en milliers d'euros)	Bilan consolidé au 31 décembre 2008	Bilan consolidé au 31 décembre 2007	Bilan consolidé au 31 décembre 2006
Trésorerie et équivalents de trésorerie – Bilan Actif	239 584	247 068	285 459
Concours bancaires courants – Bilan Passif	(2 259)	(6 161)	(1 716)
<b>Trésorerie nette à la clôture</b>	<b>237 325</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>

### ■ 20.2 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006, les trésoreries et équivalents de trésorerie dont dispose le Groupe comprennent les éléments suivants :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Actifs financiers détenus à des fins de transactions :			
– SICAV / OPCVM monétaires euro	211 144	195 859	243 670
– Certificats de dépôts de durée inférieure à 3 mois	–	–	–
Prêts et créances :			
– Dépôts à terme rémunérés	1 601	25 592	10 763
Disponibilités	26 839	25 617	31 026
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>239 584</b>	<b>247 068</b>	<b>285 459</b>

Les valeurs mobilières de placement comprennent des fonds investis dans des organismes collectifs de placement à caractère monétaire (SICAV et OPCVM de trésorerie en euro ou supports analogues pour l'essentiel) et sont présentées à leur juste valeur (valeur de marché).

Les valeurs mobilières de placement au 31 décembre 2008 sont disponibles à tout moment, sous un préavis n'excédant jamais 24 heures. Au sein des dépôts à terme, aucune échéance des sommes investies au 31 décembre 2008 n'excédait fin janvier 2009.

## Note 21 Risque de liquidité et de contrepartie

La politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive et à sélectionner ces contreparties de manière qualitative. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers dans lesquels il investit en limitant les investissements en fonction de la notation de ses contreparties. Les excédents de trésorerie sont gérés par le Groupe et sont principalement investis en OPCVM monétaires. Le Groupe place ses excédents sur des instruments financiers monétaires court terme négociés avec des contreparties dont les notations financières sont au minimum A1 (Standard & Poors) et P1 (Moody's). Les instruments dérivés hors bilan sont négociés avec des contreparties bancaires de premier plan.

## Note 22 Capitaux propres consolidés

### ■ 22.1 Composition du capital

Au 31 décembre 2008, le capital social est composé de 84 059 683 actions ordinaires d'une valeur nominale de 1 euro, dont 61 177 310 actions à droit de vote double, contre 84 043 183 actions ordinaires au 31 décembre 2007, dont 61 504 010 actions à droit de vote double et contre 84 024 683 actions ordinaires au 31 décembre 2006, dont un nombre d'actions à droit de vote double équivalent.

Ces variations font suite à l'attribution définitive sur l'exercice 2007 d'actions gratuites octroyées en 2005 et sur l'exercice 2008 d'actions gratuites octroyées en 2006, suite à la réalisation des conditions de performance attachées (voir note 5.4.3)

### ■ 22.2 Capitaux propres consolidés – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen

Les différents éléments constituant les capitaux propres consolidés, qui comprennent le résultat de l'exercice, sont les suivants :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Capital social d'Ipsen	84 060	84 044	84 025
Prime d'apport	29 809	29 809	29 809
Prime d'émission	679 185	679 185	679 185
Réserve légale d'Ipsen	44 686	44 686	44 686
Autres réserves sociales d'Ipsen	215 870	245 653	274 983
Autres réserves et résultats consolidés	(186 705)	(283 515)	(386 202)
<b>Total</b>	<b>866 905</b>	<b>799 862</b>	<b>726 486</b>

### ■ 22.3 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé sur la base du nombre moyen pondéré d'actions en circulation dans le courant de l'exercice (voir note 3.29).

L'évolution du nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur les deux périodes présentées est mentionnée en note 22.5.

#### 22.3.1 Résultat de base des activités poursuivies

	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat de base des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros) (a)	147 336	151 924	144 296
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice (b)	83 925 348	83 875 853	84 028 209
<b>Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros) (a) / (b)</b>	<b>1,76</b>	<b>1,81</b>	<b>1,72</b>

#### 22.3.2 Résultat de base des activités non poursuivies

	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat de base des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros) (a)	(172)	(1 313)	(290)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice (b)	83 925 348	83 875 853	84 028 209
<b>Résultat de base par action des activités non poursuivies (en euros) (a) / (b)</b>	<b>(0,00)</b>	<b>(0,02)</b>	<b>(0,00)</b>

#### 22.3.3 Résultat de base par action

	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat de base – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros) (a)	147 164	150 611	144 006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice (b)	83 925 348	83 875 853	84 028 209
<b>Résultat de base par action (en euros) (a) / (b)</b>	<b>1,75</b>	<b>1,80</b>	<b>1,71</b>

## ■ 22.4 Résultat dilué par action

### Plans de stock-options

Les plans de stock-options Mayroy, attribués par la société Mayroy, ne sont pas dilutifs.

Le plan de stock-options attribué par Ipsen au cours de l'exercice 2005 est dilutif aux 31 décembre 2008, 31 décembre 2007 et 31 décembre 2006.

Les plans de stock-options attribués par Ipsen le 12 décembre 2006, sont dilutifs au 31 décembre 2007 uniquement pour la tranche 3.3.

Les plans de stock-options attribués par Ipsen le 30 mai 2007 et le 12 décembre 2007 ne sont pas dilutifs aux 31 décembre 2008 et 31 décembre 2007.

Le plan de stock-options attribué par Ipsen le 29 septembre 2008 n'est pas dilutif au 31 décembre 2008.

### Plans d'actions gratuites

L'attribution des actions gratuites 2005 (pour les bénéficiaires fiscaux résidents étrangers), 2006 et 2007 (plan du 12 décembre 2007 tels que décrits en note 5.4.3.1) étant conditionnée à la réalisation d'un certain niveau de performance du Groupe, elles ne diluent pas le résultat par action aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006.

Les actions gratuites 2007 (plans du 30 mai 2007 et du 12 décembre 2007) et les actions gratuites 2008 (tels que décrits en note 5.4.3.1) non conditionnées à un certain niveau de performance du Groupe sont incluses dans le calcul du nombre moyen pondéré d'actions du résultat de base et par voie de conséquence, dans le résultat dilué.

Le résultat par action dilué est calculé en tenant compte des instruments dilutifs décrits ci-avant.

#### 22.4.1 Résultat dilué des activités poursuivies

		31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat dilué des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	147 336	151 924	144 296
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	84 015 122	83 972 411	84 051 671
<b>Résultat dilué des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)</b>	<b>(a) / (b)</b>	<b>1,75</b>	<b>1,81</b>	<b>1,72</b>

#### 22.4.2 Résultat dilué des activités non poursuivies

		31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat dilué des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	(172)	(1 313)	(290)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	84 015 122	83 972 411	84 051 671
<b>Résultat dilué des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)</b>	<b>(a) / (b)</b>	<b>(0,00)</b>	<b>(0,02)</b>	<b>(0,00)</b>

#### 22.4.3 Résultat dilué par action

		31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat dilué – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	147 164	150 611	144 006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	84 015 122	83 972 411	84 051 671
<b>Résultat dilué – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)</b>	<b>(a) / (b)</b>	<b>1,75</b>	<b>1,79</b>	<b>1,71</b>

## ■ 22.5 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation

### 22.5.1 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base par action

#### 22.5.1.1 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2008

	31 décembre 2008
<b>Nombre d'actions ordinaires au 31 décembre 2007</b>	<b>84 043 183</b>
Actions propres (nombre moyen pondéré)	(159 935)
Actions gratuites 2007 non soumises à conditions de performance	9 000
Actions gratuites 2008 non soumises à conditions de performance	33 100
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2008</b>	<b>83 925 348</b>

#### 22.5.1.2 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007

	31 décembre 2007
<b>Nombre d'actions ordinaires au 31 décembre 2006</b>	<b>84 024 683</b>
Actions propres (nombre moyen pondéré)	(176 330)
Effet rétroactif au 1 <sup>er</sup> janvier 2007 de l'émission d'actions gratuites du plan 2005 (note 5.4.3)	18 500
Actions gratuites 2007 non soumises à conditions de performance	9 000
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007</b>	<b>83 875 853</b>

#### 22.5.1.3 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006

	31 décembre 2006
<b>Nombre d'actions ordinaires au 31 décembre 2005</b>	<b>84 024 683</b>
Actions propres (nombre moyen pondéré)	(23 966)
Ajustement	27 492
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006</b>	<b>84 028 209</b>

### 22.5.2 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat dilué par action

#### 22.5.2.1 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2008

	31 décembre 2008
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2008 dans le calcul du résultat de base par action	83 925 348
Effet dilutif des stock-options	89 774
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2008</b>	<b>84 015 122</b>

#### 22.5.2.2 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007

	31 décembre 2007
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007 dans le calcul du résultat de base par action	83 875 853
Effet dilutif des stock-options	96 558
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007</b>	<b>83 972 411</b>

#### 22.5.2.3 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006

	31 décembre 2006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006 dans le calcul du résultat de base par action	84 028 209
Effet dilutif des stock-options	23 462
<b>Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006</b>	<b>84 051 671</b>

## ■ 22.6 Distributions de dividendes

Le montant des dividendes distribués par la société Ipsen s'élève à :

	Décembre 2008	Décembre 2007	Décembre 2006
Distribution de dividendes (en euros)	55 026 659	50 389 459	50 407 010
Nombre d'actions à la date de distribution	83 373 725	83 982 431	84 011 683
Dividendes par action (en euros)	0,66	0,60	0,60

## Note 23 Provisions

### ■ 23.1 Évolution des provisions

L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2008 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Évolution au cours de l'exercice						31 décembre 2008
		Variation de périmètre	Dotations	Reprises		Écarts de conversion	Autres mouvements	
				Utilisation	Non-utilisation			
Risques et charges de nature économique et opérationnelle	2 751	-	98	-	(117)	-	-	2 732
Risques juridiques	18 554	-	17 225	(3 507)	(4 252)	(209)	-	27 811
Restructuration	-	1 546	1 382	(8)	-	157	-	3 085
Divers	274	-	2 422	(186)	(3)	(2)	-	2 505
<b>Total Provisions<sup>(1)</sup></b>	<b>21 579</b>	<b>1 546</b>	<b>21 127</b>	<b>(3 963)</b>	<b>(4 372)</b>	<b>(54)</b>	<b>-</b>	<b>36 133</b>
- Dont courant	6 598	1 546	4 953	(3 469)	(833)	157	-	8 952
- Dont non courant	14 981	-	16 174	(224)	(3 539)	(211)	-	27 181

(1) L'ensemble des dotations / reprises est inclus au sein du résultat opérationnel.

- Risques ou charges de nature économique et opérationnelle

Ces provisions couvrent des risques de nature économique reflétant les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter pour résoudre divers désaccords d'origine commerciale dont l'incidence individuelle demeure limitée.

- Risques de nature juridique

Ces provisions comprennent, à hauteur de :

- 17,8 millions d'euros, le risque que pourrait entraîner, dans certaines filiales du Groupe, une réappréciation par les autorités locales de certains éléments d'imposition, ainsi que les montants supplémentaires que le Groupe pourrait être amené à payer au titre de certaines taxes ;
- 4,4 millions d'euros, les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter dans le cadre de litiges sociaux ;
- 5,6 millions d'euros, divers autres risques de nature juridique.

- Coût de restructuration

Ces provisions correspondent à des charges de restructuration liées aux acquisitions nord-américaines (notes 1.8 et 1.9).

- Divers

Dans le cadre du regroupement de l'ensemble des sites parisiens sur le nouveau siège social à Boulogne-Billancourt sur l'exercice, une provision de 2,4 millions d'euros a été comptabilisée couvrant la différence de loyers, pour les surfaces non utilisées par le Groupe entre le prix du marché estimé sur la base du bail de sous-location effectivement signé et les montants dus par le Groupe au titre de son bail locatif.

L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Évolution au cours de l'exercice						31 décembre 2007
		Variation de périmètre	Dotations	Reprises		Écarts de conversion	Autres mouvements	
				Utilisation	Non-utilisation			
Risques et charges de nature économique et opérationnelle	2 849	-	86	(184)	-	-	-	2 751
Risques juridiques	13 606	-	9 683	(2 483)	(2 067)	(185)	-	18 554
Restructuration	8	-	-	(8)	-	-	-	-
Divers	281	-	178	(158)	(24)	(3)	-	274
<b>Total Provisions<sup>(1)</sup></b>	<b>16 744</b>	<b>-</b>	<b>9 947</b>	<b>(2 833)</b>	<b>(2 091)</b>	<b>(188)</b>	<b>-</b>	<b>21 579</b>
- Dont courant	5 323	-	3 652	(2 314)	(60)	(3)	-	6 598
- Dont non courant	11 421	-	6 296	(519)	(2 032)	(185)	-	14 981

(1) L'ensemble des dotations / reprises est inclus au sein du résultat opérationnel.

• Risques de nature juridique

Ces provisions comprennent, à hauteur de :

- 11,8 millions d'euros, le risque que pourrait entraîner, dans certaines filiales du Groupe, une réappréciation par les autorités locales de certains éléments d'imposition, ainsi que les montants supplémentaires que le Groupe pourrait être amené à payer au titre de certaines taxes ;
- 2,5 millions d'euros, les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter dans le cadre de litiges sociaux ;
- 4,3 millions d'euros, divers autres risques de nature juridique.

## Note 24 Emprunts bancaires et passifs financiers

### ■ 24.1 Évolution du Poste

La variation des emprunts et autres passifs financiers entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008 s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Émissions	Remboursements
		(A)	(B)
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	4 379	148 941	(4 379)
Autres passifs financiers	16 449	174	(1 800)
<b>Passifs financiers non courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>20 828</b>	<b>149 115</b>	<b>(6 179)</b>
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	5 375	-	-
Autres passifs financiers	2 923	-	(342)
<b>Passifs financiers courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>8 298</b>	<b>-</b>	<b>(342)</b>
Instruments dérivés (voir note 25.5)	908	-	-
<b>Passifs financiers courants (Passifs financiers évalués à la juste valeur<sup>(2)</sup>)</b>	<b>908</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Passifs financiers courants</b>	<b>9 206</b>	<b>-</b>	<b>(342)</b>
<b>Total</b>	<b>30 034</b>	<b>149 115</b>	<b>(6 521)</b>

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

(2) La juste valeur correspond à la valeur de marché.

Le 30 juin 2008, le Groupe a dénoncé ses quatre conventions de crédit bilatérales d'un montant de 275,6 millions d'euros qu'il avait pris en juin 2005 et dont les lignes de crédits n'étaient plus utilisés au 30 juin 2008.

Courant juin 2008, la société Ipsen a signé avec un syndicat bancaire un emprunt d'un montant total de 300,0 millions d'euros d'une durée de 5 ans. Cette ligne de crédit de forme multidevises et multi-emprunteurs nécessite la caution d'Ipsen pour une utilisation par certaines de ses filiales. Elle est destinée à financer les acquisitions du Groupe aux États-Unis ainsi que les besoins financiers généraux de son activité. Elle est utilisable,

à l'initiative de l'emprunteur, sous forme de tirages à court terme pour des périodes de 1 à 12 mois afin de s'adapter au mieux à son profil de trésorerie. Le montant total des tirages doit, à tout moment, être inférieur au plafond de la ligne de crédit qui se réduit dans le temps suivant l'échéancier ci-dessous :

04/06/2009	262,5 millions d'euros
04/06/2010	225,0 millions d'euros
04/06/2011	187,5 millions d'euros
04/06/2012	150,0 millions d'euros
04/06/2013	—



L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Évolution au cours de l'exercice						31 décembre 2006
		Variation de périmètre	Dotations	Reprises		Écarts de conversion	Autres mouvements	
				Utilisation	Non-utilisation			
Risques et charges de nature économique et opérationnelle	4 277	-	-	(476)	(842)	-	(110)	2 849
Risques juridiques	6 717	-	7 709	(691)	(285)	46	110	13 606
Restructuration	443	-	-	(242)	(115)	(13)	(65)	8
Divers	138	-	94	(16)	-	-	65	281
<b>Total Provisions<sup>(1)</sup></b>	<b>11 575</b>	<b>-</b>	<b>7 803</b>	<b>(1 425)</b>	<b>(1 242)</b>	<b>33</b>	<b>-</b>	<b>16 744</b>
- Dont courant	3 309	-	3 256	(988)	(238)	(16)	-	5 323
- Dont non courant	8 266	-	4 547	(437)	(1 004)	49	-	11 421

(1) L'ensemble des dotations / reprises est inclus au sein du résultat opérationnel.

• Risques de nature juridique

Ces provisions comprennent, à hauteur de :

- 8,0 millions d'euros, le risque que pourrait entraîner, dans certaines filiales du Groupe, une réappréciation par les autorités locales de certains éléments d'imposition, ainsi que les montants supplémentaires que le Groupe pourrait être amené à payer au titre de certaines taxes ;
- 3 millions d'euros, les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter dans le cadre de litiges sociaux ;
- 2,6 millions d'euros, divers autres risques de nature juridique.

• Coût de restructuration

Ces provisions correspondent à des charges de restructuration liées à l'arrêt de la fabrication de Hyate:C® en 2004.

	Variation nette des crédits court terme	Variation nette des intérêts	Variation de la juste valeur	Mouvements	Variation de périmètre	Écarts de conversion	31 décembre 2008
	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	-	-	-	-	-	-	148 941
	-	535	-	(1 555)	-	-	13 803
	-	<b>535</b>	-	<b>(1 555)</b>	-	-	<b>162 744</b>
	(1 375)	-	-	-	-	-	4 000
	-	1 931	-	(177)	-	-	4 335
	<b>(1 375)</b>	<b>1 931</b>	-	<b>(177)</b>	-	-	<b>8 335</b>
	-	-	(897)	-	-	-	11
	-	-	<b>(897)</b>	-	-	-	<b>11</b>
	<b>(1 375)</b>	<b>1 931</b>	<b>(897)</b>	<b>(177)</b>	-	-	<b>8 346</b>
	<b>(1 375)</b>	<b>2 466</b>	<b>(897)</b>	<b>(1 732)</b>	-	-	<b>171 090</b>

Le 17 octobre 2008, le Groupe a effectué un tirage de 150 millions d'euros occasionnant des intérêts courus pour 1,8 million d'euros au 31 décembre 2008.

Dans le cadre de cette convention, le Groupe a pris l'engagement, en plus des clauses contractuelles habituelles, de respecter au niveau de ses comptes consolidés, à la fin de chaque exercice, un niveau maximum pour le ratio Dette Nette/Fonds Propres et pour le ratio Dette Nette/Résultat Opérationnel avant Amortissement et Provisions.

Les niveaux maxima de ces ratios sont les suivants, selon les conventions de crédit :

- Dette Nette / Fonds Propres : 1
- Dette Nette/Résultat Opérationnel avant Amortissements (EBITDA) : 3

En cas de défaut, le syndicat bancaire serait susceptible de demander le remboursement anticipé de cette convention de crédit.

La variation des emprunts et autres passifs financiers entre le 31 décembre 2006 et le 31 décembre 2007 s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Émissions	Remboursements
		(A)	(B)
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	6 286	-	(1 912)
Autres passifs financiers	15 313	1 900	-
<b>Passifs financiers non courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>21 599</b>	<b>1 900</b>	<b>(1 912)</b>
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	6 973	-	-
Autres passifs financiers	2 247	-	(258)
<b>Passifs financiers courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>9 220</b>	<b>-</b>	<b>(258)</b>
Instruments dérivés (voir note 25.5)	4	-	-
<b>Passifs financiers courants (Passifs financiers évalués à la juste valeur)<sup>(2)</sup></b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Passifs financiers courants</b>	<b>9 224</b>	<b>-</b>	<b>(258)</b>
<b>Total</b>	<b>30 823</b>	<b>1 900</b>	<b>(2 170)</b>

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

(2) La juste valeur correspond à la valeur de marché.

Les lignes de crédits restent disponibles avec un plafond d'utilisation de 206,7 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Au 31 décembre 2007, les lignes de crédit étaient utilisées à hauteur de 4,4 millions d'euros.

La variation des emprunts et autres passifs financiers entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006 s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Émissions	Remboursements
		(A)	(B)
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	37 751	-	(31 644)
Autres passifs financiers	15 508	-	-
<b>Passifs financiers non courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>53 259</b>	<b>-</b>	<b>(31 644)</b>
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	7 074	-	-
Autres passifs financiers	1 466	-	(180)
<b>Passifs financiers courants (évalués au coût amorti)<sup>(1)</sup></b>	<b>8 540</b>	<b>-</b>	<b>(180)</b>
Instruments dérivés (voir note 25.5)	294	-	-
<b>Passifs financiers courants (Passifs financiers évalués à la juste valeur)<sup>(2)</sup></b>	<b>294</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Passifs financiers courants</b>	<b>8 834</b>	<b>-</b>	<b>(180)</b>
<b>Total</b>	<b>62 093</b>	<b>-</b>	<b>(31 824)</b>

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

(2) La juste valeur correspond à la valeur de marché.

En 2006 l'utilisation des lignes de crédit a été très limitée en raison de l'encaissement du produit de l'augmentation de capital (191,8 millions d'euros) réalisée en décembre 2005, dans le cadre de l'introduction en Bourse du Groupe, et de l'encaissement de montants significatifs reçus à l'occasion de la réalisation d'accords de partenariats. Il convient néanmoins de noter que les lignes de crédit restent disponibles avec un plafond d'utilisation de 241,2 millions d'euros au 31 décembre 2006.

Courant juin 2005, la société Ipsen S.A. a signé quatre conventions de crédit bilatérales d'un montant total de 275,6 millions d'euros et d'une durée de 5 ans. Ces conventions de crédit de forme multidevises et multi-emprunteurs nécessitent la caution d'Ipsen S.A. pour une utilisation par ses filiales. Elles sont utilisables, à l'initiative de l'emprunteur, sous forme de tirages à court terme pour des périodes de 1 à 12 mois afin de s'adapter au mieux à son profil de trésorerie. Le montant total

	Variation nette des crédits court terme	Variation nette des intérêts	Variation de la juste valeur	Mouvements	Variation de périmètre	Écarts de conversion	31 décembre 2007
	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	-	-	-	-	-	5	4 379
	-	243	-	(1 007)	-	-	16 449
	-	<b>243</b>	-	<b>(1 007)</b>	-	<b>5</b>	<b>20 828</b>
	(1 584)	-	-	-	-	(14)	5 375
	-	166	-	768	-	-	2 923
	<b>(1 584)</b>	<b>166</b>	-	<b>768</b>	-	<b>(14)</b>	<b>8 298</b>
	-	-	904	-	-	-	908
	-	-	<b>904</b>	-	-	-	<b>908</b>
	<b>(1 584)</b>	<b>166</b>	<b>904</b>	<b>768</b>	-	<b>(14)</b>	<b>9 206</b>
	<b>(1 584)</b>	<b>409</b>	<b>904</b>	<b>(239)</b>	-	<b>(9)</b>	<b>30 034</b>

	Variation nette des crédits court terme	Variation nette des intérêts	Variation de la juste valeur	Mouvements	Variation de périmètre	Écarts de conversion	31 décembre 2006
	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	-	-	-	-	-	179	6 286
	-	242	-	(437)	-	-	15 313
	-	<b>242</b>	-	<b>(437)</b>	-	<b>179</b>	<b>21 599</b>
	(89)	-	-	-	-	(12)	6 973
	-	52	-	909	-	-	2 247
	<b>(89)</b>	<b>52</b>	-	<b>909</b>	-	<b>(12)</b>	<b>9 220</b>
	-	-	(290)	-	-	-	4
	-	-	-	-	-	-	-
	<b>(89)</b>	<b>52</b>	<b>(290)</b>	<b>909</b>	-	<b>(12)</b>	<b>9 224</b>
	<b>(89)</b>	<b>294</b>	<b>(290)</b>	<b>472</b>	-	<b>167</b>	<b>30 823</b>

des tirages doit, à tout moment, être inférieur au plafond des lignes de crédit qui se réduit dans le temps suivant l'échéancier ci-dessous :

30/06/2006	241,2 millions d'euros
30/06/2007	206,7 millions d'euros
30/06/2008	172,3 millions d'euros
30/06/2009	137,8 millions d'euros
30/06/2010	—

Au 31 décembre 2006, les lignes de crédit étaient utilisées à hauteur de 6,3 millions d'euros.

Au 31 décembre 2008, le Groupe respecte ces ratios.

- Détermination des agrégats utilisés pour le calcul des ratios

(en milliers d'euros)	Décembre 2008	Décembre 2007	Décembre 2006
<b>Dette au bilan</b>			
Emprunts bancaires non courants	148 941	4 379	6 286
Autres passifs financiers non courants	13 803	16 449	15 313
Emprunts bancaires courants	4 000	5 375	6 973
Passifs financiers courants	4 346	3 831	2 251
<b>Endettement (A)</b>	<b>171 090</b>	<b>30 034</b>	<b>30 823</b>
<b>Trésorerie au bilan</b>			
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(239 584)	(247 068)	(285 459)
Titre de placement de trésorerie		(6 000)	-
Concours bancaires	2 259	6 161	1 716
<b>Trésorerie nette à la clôture (B)</b>	<b>(237 325)</b>	<b>(246 907)</b>	<b>(283 743)</b>
<b>Trésorerie retenue pour le calcul du ratio</b>			
Dette de trésorerie au bilan (A) + (B)	(66 235)	(216 873)	(252 920)
Instruments dérivés	(11)	(908)	(4)
<b>Trésorerie (I)</b>	<b>(66 246)</b>	<b>(217 781)</b>	<b>(252 924)</b>

(en milliers d'euros)	Décembre 2008	Décembre 2007	Décembre 2006
<b>Fonds Propres (II)</b>			
<b>Capitaux propres part Groupe au bilan</b>			
Capital social	84 060	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées	680 216	582 557	506 244
Résultat de l'exercice	147 164	150 611	144 006
Écarts de conversion	(44 535)	(17 350)	(7 789)
<b>Fonds propres (II)</b>	<b>866 905</b>	<b>799 862</b>	<b>726 486</b>

(en milliers d'euros)	Décembre 2008	Décembre 2007	Décembre 2006
<b>Calcul de l'EBITDA (III)</b>			
<b>Résultat consolidé</b>	<b>147 669</b>	<b>151 068</b>	<b>144 497</b>
Résultat des activités non poursuivies	172	1 313	290
Impôts sur le résultat	33 320	54 479	40 891
Autres produits et charges financiers	5 156	2 855	5 707
Coût de l'endettement financier net	(17 077)	(9 591)	(5 832)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>169 240</b>	<b>200 124</b>	<b>185 553</b>
Amortissements, provisions et pertes de valeur	61 162	40 952	50 279
<b>EBITDA (III)</b>	<b>230 402</b>	<b>241 076</b>	<b>235 832</b>

• Calcul des ratios

(en milliers d'euros)		Décembre 2008	Décembre 2007	Décembre 2006
Trésorerie	(I)	(66 246)	(217 781)	(252 924)
Fonds Propres – Part du Groupe	(II)	866 905	799 862	726 486
EBITDA	(III)	230 402	241 076	235 832
<b>Ratio Dette Nette / Fonds Propres</b>	<b>(I)/(II)</b>	<b>(0,08)</b>	<b>(0,27)</b>	<b>(0,35)</b>
<b>Ratio Dette Nette / EBITDA</b>	<b>(I)/(III)</b>	<b>(0,29)</b>	<b>(0,90)</b>	<b>(1,07)</b>

Aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006, la société est en situation d'excédent de trésorerie. En conséquence le calcul des ratios n'est présenté qu'à titre indicatif de la méthode de détermination de ces derniers.

■ 24.2 Analyse par échéance

Au 31 décembre 2008 le Groupe dispose uniquement de lignes de crédits (voir note 24.1). Aux 31 décembre 2007 et 2006, les conventions de crédit mises en place dans le cadre du refinancement étaient utilisables par tirage de 1 à 12 mois, le montant total de ces tirages devant respecter l'échéancier visé en note 24.1.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007						
	Montant des tirages	Taux	Intérêts	1M	3M	+ de 3 mois	%
Euro	-	-	-	-	-	-	-
Livre Sterling	-	-	-	-	-	-	-
Dollar Américain	4 379	5 3150 %	21	4 400	-	-	100 %
Yen	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>4 379</b>	<b>5 3150 %</b>	<b>21</b>	<b>4 400</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>100 %</b>

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006						
	Montant des tirages	Taux	Intérêts	1M	3M	+ de 3 mois	%
Euro	-	-	-	-	-	-	-
Livre Sterling	-	-	-	-	-	-	-
Dollar Américain	6 302	5,70 %	32	6 334	-	-	100 %
Yen	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>6 302</b>	<b>5,70 %</b>	<b>32</b>	<b>6 334</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>100 %</b>

■ 24.3 Analyse par devise

L'endettement financier du Groupe par devise s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	%	Montant	%	Montant	%
Euro	171 079	100,00 %	24 747	84,96 %	23 894	77,53 %
Dollar Américain	-	-	4 379	15,04 %	6 302	20,45 %
Franc Suisse	-	-	-	-	623	2,02 %
<b>Total</b>	<b>171 079</b>	<b>100,00 %</b>	<b>29 126</b>	<b>100,00 %</b>	<b>30 819</b>	<b>100,00 %</b>
<b>Instruments dérivés</b>	<b>11</b>		<b>908</b>		<b>4</b>	
<b>Total de la dette à long terme</b>	<b>171 090</b>		<b>30 034</b>		<b>30 823</b>	

■ 24.4 Dettes garanties par des sûretés réelles

Il n'y a pas de sûretés réelles consenties par le Groupe aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006.

## Note 25 Instruments financiers dérivés

### ■ 25.1 Risque de taux

Le Groupe avait procédé, en 1998, à la couverture partielle du risque de taux sur sa dette structurée à taux variable, par le biais de swaps emprunteurs de taux fixe jusqu'en 2006. À la suite de la mise en place des nouveaux financements, les instruments de couverture de taux déjà en place n'ont pas été modifiés et il n'a pas été mis en place de nouveaux instruments de couverture. Les swaps conclus par le Groupe ne sont plus documentés comme instruments de couverture dans les comptes depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005. Au 31 décembre 2008, il ne subsiste plus de swaps emprunteurs, les swaps décrits ci-avant étant arrivés à échéance.

Au regard de la structure financière fortement positive du Groupe et d'une exposition marginale au risque de taux, aucune analyse de sensibilité n'est présentée.

### ■ 25.2 Risque de change

#### 25.2.1 Risque de change opérationnel

Le Groupe est amené à souscrire des instruments dérivés de change afin de gérer son risque de change opérationnel. Pour l'essentiel, le Groupe couvre les factures émises en devises de ses filiales afin de se prémunir des variations des taux de change des devises. Cette couverture se traduit principalement par la mise en place de contrats de ventes à terme de devises adossées aux factures.

	Juste valeur des éléments inscrits au bilan (en milliers de devises)							Valeur de marché au 31 décembre 2008
	USD	PLN	ZAR	EUR	HUF	GBP	CZK	
Contrats de change à terme adossés aux créances et dettes en devises	135 644	34 181	-	-	72 707	5 704	13 329	3 236
Autres contrats de change à terme	(1 471)	-	-	(2 160)	-	-	-	93
<b>Total</b>	<b>134 173</b>	<b>34 181</b>	<b>-</b>	<b>(2 160)</b>	<b>72 707</b>	<b>5 704</b>	<b>13 329</b>	<b>3 329</b>

#### 25.2.2 Exposition au risque de change

L'activité consolidée du Groupe en 2008 a été réalisée à hauteur d'environ 61 % dans la zone euro. Une appréciation ou dépréciation de 10 % vis-à-vis de l'euro, du dollar et de la livre sterling (les deux principales devises opérées par le Groupe) n'affecterait le chiffre d'affaires qu'à hauteur de plus ou moins 1 %. Cet impact a été calculé d'une part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en euro et réalisant des chiffres d'affaires en devises et, d'autre part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en devises et réalisant leurs chiffres d'affaires dans cette même devise. Cette sensibilité pourrait s'accroître en 2009 du fait de l'intégration de Tercica et Vernalis aux États-Unis.

L'exposition éventuelle au risque de change est tout d'abord évaluée par les différentes filiales avant d'être transmise aux services spécialisés du Groupe. Les opérations de couverture de change réalisées pour le compte des filiales ainsi que la gestion du risque de change intragroupe sont centralisées et donnent lieu à l'utilisation d'instruments de couverture classiques (opérations au comptant, opérations à terme, swaps cambistes, utilisation de lignes de crédit multidevises).

S'agissant des flux de facturation, le Groupe couvre pour l'essentiel les créances clients de ses filiales (microcouverture sur les factures émises) afin de se prémunir d'une variation des taux de change des devises.

### ■ 25.3 Autres instruments dérivés

Les autres instruments dérivés concernaient le warrant et les obligations convertibles liées à l'opération Tercica Inc. décrits ci-dessous :

- Warrant : En octobre 2006, Tercica Inc. a émis un warrant au profit d'Ipsen, qui pouvait être exercé à tout moment par Ipsen en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 \$ jusqu'au 12 octobre 2011. Le warrant portait sur les titres

Tercica Inc., mis en équivalence, et était comptabilisé à sa juste valeur. Le montant de la juste valeur déterminé selon le modèle de Black & Scholes, à la date de transaction (octobre 2006), était de 8,1 millions d'euros. Le warrant étant intrinsèquement lié aux titres souscrits par le Groupe lors de l'augmentation de capital qui lui est réservée, la contrepartie de cet actif financier correspondait à une réduction du prix d'acquisition des titres Tercica Inc.. Au 22 juillet 2008, dans le cadre de l'accord de fusion avec Tercica Inc. (voir note 1.9), Ipsen a exercé son warrant lui permettant d'obtenir 4 948 795 actions Tercica Inc. au prix contractuel de 7,41 \$ soit 36,7 millions de dollars (23,1 millions d'euros). À la clôture de l'exercice, la variation de la juste valeur comptabilisée en « Résultat financier » pour un montant (2,3) millions d'euros (dont (0,7) million d'euros d'impact de change) correspond à la variation de juste valeur constatée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 22 juillet 2008, date d'exercice du warrant.

- Obligation convertible 1 : En contrepartie du premier paiement pour les droits de Somatuline® Autogel® aux États-Unis et au Canada en octobre 2006 pour 25,0 millions de dollars, Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal équivalent. Cette obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, portait un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pouvait être convertie en actions ordinaires au prix de 7,41 \$ par action.

À la date d'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® (août 2007) aux États-Unis dans l'indication ciblée du produit, deux obligations convertibles ont été mises en place :

- Obligation convertible 2 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal de 30,0 millions d'euros. Cette obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, portait un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pouvait être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 5,92 € par action. Cette



obligation a été émise en contrepartie du deuxième paiement pour les droits de Somatuline® Autogel® consécutif à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (août 2007).

- Obligation convertible 3 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible de 15,0 millions de dollars. Cette obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, portait un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pouvait être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 \$ par action. Cette obligation a été réglée en numéraire par Ipsen en septembre 2007.

Les obligations convertibles ont été décomposées en deux éléments, tous deux inscrits en « Actifs financiers non courants » :

- La composante « obligation », évaluée au coût amorti, a été enregistrée en « Prêts et créances » et les variations ultérieures de valeur ont été enregistrées en « Résultat financier ».
- La composante « option de conversion », évaluée à la juste valeur, a été enregistrée en « Instruments financiers dérivés » et les variations ultérieures de valeur ont été enregistrées en « Résultat financier ».

À la date de transaction (octobre 2006), le Groupe a réparti le montant de la souscription à l'obligation convertible 1, émise par Tercica Inc. pour un montant total de 20,7 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour un montant de

15,2 millions d'euros et la composante « Option de conversion » pour un montant de 5,5 millions d'euros.

À la date d'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® (août 2007) aux États-Unis dans l'indication ciblée du produit, le Groupe a réparti le montant de la souscription à l'obligation convertible 2, émise par Tercica Inc. pour un montant total de 31,0 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour un montant de 24,6 millions d'euros et la composante « Option de conversion » pour un montant de 6,4 millions d'euros et le montant de la souscription à l'obligation convertible 3, émise par Tercica Inc. pour un montant total de 11,3 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour un montant de 7,8 millions d'euros et la composante « Option de conversion » pour un montant de 3,5 millions d'euros.

Au 22 juillet 2008, dans le cadre de l'accord de fusion avec Tercica Inc. (voir note 1.9), Ipsen a converti les 3 obligations convertibles en 10 774 806 actions Tercica Inc. À la clôture de l'exercice, la variation de la juste valeur comptabilisée en « Résultat financier » pour un montant (4,9) millions d'euros (dont (0,7) million d'euros d'impact de change) correspond à la variation de juste valeur constatée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 22 juillet 2008, date de conversion des 3 obligations convertibles.

## ■ 25.4 Instruments financiers dérivés au bilan

Aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006, les instruments financiers dérivés inscrits au bilan s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Actifs financiers	Passifs financiers	Actifs financiers	Passifs financiers	Actifs financiers	Passifs financiers
Valeur de marché des instruments de taux (note 25.1)	-	-	-	-	-	-
Valeur de marché des instruments de change (note 25.2)	2 528	11	96	908	901	4
Warrant <sup>(1)</sup> (note 17)	-	-	6 939	-	6 102	-
Options de conversion liées aux obligations convertibles <sup>(1)</sup> (note 17)	-	-	14 899	-	4 103	-
<b>Total</b>	<b>2 528</b>	<b>11</b>	<b>21 934</b>	<b>908</b>	<b>11 106</b>	<b>4</b>

(1) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes. Au 31 décembre 2008, il n'y a plus d'instruments financiers dérivés au bilan concernant le warrant et les options de conversion liées aux obligations convertibles en raison de leur exercice / conversion en actions Tercica Inc. au 22 juillet 2008 (voir notes 1.9 et 25.3).

## ■ 25.5 Instruments financiers dérivés au tableau de flux de trésorerie

Aux 31 décembre 2008, 2007 et 2006, la variation de la juste valeur en résultat des instruments financiers dérivés s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change (Actif) (note 18.1 - F)	(2 432)	805	(883)
Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change (Passif) (note 24.1 - E)	(897)	904	(290)
<b>Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change</b>	<b>(3 329)</b>	<b>1 709</b>	<b>(1 173)</b>
Variation de juste valeur du warrant <sup>(1)</sup>	1 669	(1 337)	1 636
Variation de juste valeur des options de conversion <sup>(1)</sup>	4 135	(2 301)	1 099
<b>Variation de juste valeur des autres instruments financiers dérivés (note 17 - E)</b>	<b>5 804</b>	<b>(3 638)</b>	<b>2 735</b>
<b>Variation nette de la juste valeur en résultat des instruments financiers dérivés</b>	<b>2 474</b>	<b>(1 929)</b>	<b>1 562</b>

(1) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

## Note 26 Informations relatives aux coentreprises

### ■ 26.1 Éléments du bilan

#### 26.1.1 Bilan au 31 décembre 2008

(en milliers d'euros)	Actifs non courants	Actifs courants	Passifs non courants	Passifs courants
<b>Sociétés</b>				
Cara Partners	8 483	5 457	233	7 094
Garnay Inc.	1 060	2 098	-	36
Linnea S.A.	1 981	12 080	1 077	6 012
Perechin Unlimited Company	-	3	-	1
Portpirie Unlimited Company	-	1	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	2 315	93	75	2 382
Wallingstown Company	1 317	7 405	-	133
Wallingstown Company Ltd	-	45	1	6
<b>Total</b>	<b>15 156</b>	<b>27 182</b>	<b>1 386</b>	<b>15 664</b>

#### 26.1.2 Bilan au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Actifs non courants	Actifs courants	Passifs non courants	Passifs courants
<b>Sociétés</b>				
Cara Partners	8 488	4 865	382	6 162
Garnay Inc.	1 015	2 034	-	27
Linnea S.A.	1 916	9 488	890	4 766
Perechin Unlimited Company	-	3	-	3
Portpirie Unlimited Company	-	1	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	2 441	84	84	2 143
Wallingstown Company	1 423	8 413	-	987
Wallingstown Company Ltd	-	72	1	9
<b>Total</b>	<b>15 283</b>	<b>24 960</b>	<b>1 357</b>	<b>14 097</b>

### 26.1.3 Bilan au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Actifs non courants	Actifs courants	Passifs non courants	Passifs courants
<b>Sociétés</b>				
Cara Partners	8 553	5 871	303	6 806
Garnay Inc.	1 085	2 238	–	25
Linnea S.A.	2 076	9 142	761	5 298
Perechin Unlimited Company	–	2	–	1
Portpirie Unlimited Company	–	1	–	–
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	2 587	64	91	2 270
Wallingstown Company	1 523	6 706	184	950
Wallingstown Company Ltd	–	77	1	3
<b>Total</b>	<b>15 824</b>	<b>24 101</b>	<b>1 340</b>	<b>15 353</b>

## ■ 26.2 Éléments du compte de résultat

### 26.2.1 Compte de résultat au 31 décembre 2008

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Charges opérationnelles	Quote-part de résultat
<b>Sociétés</b>			
Cara Partners	1 993	(7 202)	6 255
Garnay Inc.	204	(813)	48
Linnea S.A.	13 489	(12 713)	530
Perechin Unlimited Company	–	(1)	(3)
Portpirie Unlimited Company	–	–	–
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	49	(1 204)	(122)
Wallingstown Company	12 867	(4 040)	9 402
Wallingstown Company Ltd	–	(186)	–
<b>Total</b>	<b>28 602</b>	<b>(26 159)</b>	<b>16 110</b>

### 26.2.2 Compte de résultat au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Charges opérationnelles	Quote-part de résultat
<b>Sociétés</b>			
Cara Partners	1 882	(7 002)	6 279
Garnay Inc.	125	(724)	(124)
Linnea S.A.	12 842	(11 361)	862
Perechin Unlimited Company	–	(1)	(3)
Portpirie Unlimited Company	–	–	–
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	225	(1 101)	203
Wallingstown Company	11 786	(3 935)	9 512
Wallingstown Company Ltd	–	(196)	(5)
<b>Total</b>	<b>26 860</b>	<b>(24 320)</b>	<b>16 724</b>

### 26.2.3 Compte de résultat au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Charges opérationnelles	Quote-part de résultat
<b>Sociétés</b>			
Cara Partners	1 876	(7 363)	6 742
Garnay Inc.	205	(732)	18
Linnea S.A.	8 811	(8 611)	(77)
Perechin Unlimited Company	-	(1)	(2)
Portpirie Unlimited Company	-	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	301	(1 206)	162
Wallingstown Company	9 609	(2 050)	7 808
Wallingstown Company Ltd	-	(238)	(5)
<b>Total</b>	<b>20 802</b>	<b>(20 201)</b>	<b>14 646</b>

## Note 27 Informations relatives aux entreprises associées

Les informations présentées ci-dessous correspondent aux données des états financiers de Tercica Inc. établis selon les normes IFRS (pour leurs montants pris à 100 %) pour les exercices 2007 et 2006. Tercica Inc. étant intégrée globalement dans les comptes consolidés du Groupe à compter du 16 octobre 2008 aucune information n'est présentée pour l'exercice 2008.

(en milliers de dollars)	Au 31 décembre 2007			
	Actifs	Passifs	Chiffre d'affaires	Résultat net
<b>Sociétés</b>				
Tercica Inc.	471 818	192 526	9 809	(47 365)
<b>Total</b>	<b>471 818</b>	<b>192 526</b>	<b>9 809</b>	<b>(47 365)</b>

(en milliers de dollars)	Au 31 décembre 2006		4 <sup>e</sup> trimestre 2006 <sup>(1)</sup>	
	Actifs	Passifs	Chiffre d'affaires	Résultat net de la période
<b>Sociétés</b>				
Tercica Inc.	415 288	103 699	748	(8 387)
<b>Total</b>	<b>415 288</b>	<b>103 699</b>	<b>748</b>	<b>(8 387)</b>

(1) Soit depuis la date de transaction.

## Note 28 Informations relatives aux parties liées

### ■ 28.1 Rémunération des dirigeants

- Le montant global des rémunérations versées en 2008 aux membres des organes d'administration et aux membres du Comité de direction s'élève à 5,6 millions d'euros, dont 2,1 millions d'euros versés aux membres du Conseil d'administration et 3,5 millions d'euros versés aux membres du Comité de direction.
- Le montant des engagements en matière de pensions de retraite ou indemnités assimilées concernant les membres des organes d'administration et de direction représente un montant global de 7,4 millions d'euros, pour respectivement 4,8 millions d'euros et 2,6 millions d'euros.
- Le Conseil d'administration a déterminé les modalités de la rémunération du Président au titre de son mandat social par le versement d'un bonus et d'actions gratuites dont le montant et le nombre, seront fonction de la réalisation de certaines conditions liées à la performance du Groupe. Par ailleurs, le Conseil s'est engagé à faire verser au Président, sous certaines conditions, une indemnité de départ d'un montant équivalent à trente mois de rémunération au titre du mandat social.

Il n'existe, au 31 décembre 2008, aucun autre engagement dont bénéficieraient les membres actuels ou anciens des organes d'administration du Groupe.

## ■ 28.2 Transactions avec les parties liées

### 28.2.1 Au compte de résultat au 31 décembre 2008

(en milliers d'euros)	Revenus	Charges opérationnelles	Dotations aux provisions et pertes sur créances irrécouvrables
Société mère	–	–	–
Filiales non consolidées	202	(1 818)	–
Coentreprises <sup>(1)</sup>	5 579	(19 950)	–
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(2)</sup>	–	(183)	–
<b>Total</b>	<b>5 781</b>	<b>(21 951)</b>	<b>–</b>

(1) Le groupe entretient des liens avec Schwabe contractualisés dans le cadre de la convention de Coopération conclue le 27 juillet 2005 relative :

- à l'approvisionnement et à la fourniture de feuille de *Ginkgo Biloba*
- à la fabrication d'extrait de *Ginkgo Biloba*
- aux brevets, savoir-faire et marque EGb 761®
- aux activités de recherche et développement sur l'extrait EGb 761® et aux médicaments contenant de l'extrait d'EGb 761®

Ce contrat prend acte du fait que le groupe et Schwabe détiennent des participations communes dans les sociétés suivantes qui constituent la chaîne de fabrication soit de l'extrait EGb 761® soit d'autres extraits végétaux :

- 50 % du capital social des sociétés Saint Jean d'Ilac, Garnay Inc. et Linnea.
- 50 % des parts d'associés dans Wallingstown Company Ltd
- 50 % des droits indivis dans Cara Partners
- 37,5 % et 35,75 % de 2 sociétés chinoises dont l'activité consiste dans l'achat et le séchage de feuilles vertes de *Ginkgo Biloba*.

(2) Il s'agit de loyers dus par certaines sociétés du Groupe à des SCI appartenant à certains administrateurs du Groupe.

### 28.2.2 Au compte de résultat au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Revenus	Charges opérationnelles	Dotations aux provisions et pertes sur créances irrécouvrables
Société mère	–	–	–
Filiales non consolidées	247	(3 472)	496
Coentreprises	5 799	(20 893)	–
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(1)</sup>	–	(2 006)	–
<b>Total</b>	<b>6 046</b>	<b>(26 371)</b>	<b>496</b>

(1) Voir note 28.2.1

### 28.2.3 Au compte de résultat au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Revenus	Charges opérationnelles	Dotations aux provisions et pertes sur créances irrécouvrables
Société mère	–	–	–
Filiales non consolidées	201	(2 987)	847
Coentreprises	7 363	(21 448)	–
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(1)</sup>	–	(1 726)	–
<b>Total</b>	<b>7 564</b>	<b>(26 161)</b>	<b>847</b>

(1) Voir note 28.2.1

#### 28.2.4 Au bilan au 31 décembre 2008

(en milliers d'euros)	Prêts / Créances	Créances clients	Emprunts / Dettes	Dettes fournisseurs
Société mère	-	-	-	-
Filiales non consolidées	-	20	-	25
Coentreprises	1 362	1 368	2 115	2 637
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(1)</sup>	-	-	-	74
<b>Total en valeur brute</b>	<b>1 362</b>	<b>1 388</b>	<b>2 115</b>	<b>2 736</b>
Moins provisions pour créances douteuses	-	-	-	-
<b>Total (net des dépréciations)</b>	<b>1 362</b>	<b>1 388</b>	<b>2 115</b>	<b>2 736</b>

(1) Voir note 28.2.1

#### 28.2.5 Au bilan au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Prêts / Créances	Créances clients	Emprunts / Dettes	Dettes fournisseurs
Société mère	-	-	-	-
Filiales non consolidées	-	46	291	44
Coentreprises	1 215	822	1 534	4 503
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(1)</sup>	-	-	-	596
<b>Total en valeur brute</b>	<b>1 215</b>	<b>868</b>	<b>1 825</b>	<b>5 143</b>
Moins provisions pour créances douteuses	-	-	-	-
<b>Total (net des dépréciations)</b>	<b>1 215</b>	<b>868</b>	<b>1 825</b>	<b>5 143</b>

(1) Voir note 28.2.1

#### 28.2.6 Au bilan au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Prêts / Créances	Créances clients	Emprunts / Dettes	Dettes fournisseurs
Société mère	-	-	-	-
Filiales non consolidées	-	24	88	74
Coentreprises	1 050	904	1 930	3 292
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable <sup>(1)</sup>	-	-	-	517
<b>Total en valeur brute</b>	<b>1 050</b>	<b>928</b>	<b>2 018</b>	<b>3 883</b>
Moins provisions pour créances douteuses	-	-	-	-
<b>Total (net des dépréciations)</b>	<b>1 050</b>	<b>928</b>	<b>2 018</b>	<b>3 883</b>

(1) Voir note 28.2.1

#### 28.2.7 Engagements hors bilan

Il s'agit d'engagements en matière de locations envers les sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable: le montant global des loyers futurs, au titre des locations immobilières en cours, s'élève à 0,5 million d'euros au 31 décembre 2008.



## Note 29 Engagements et passifs éventuels

### ■ 29.1 Engagements opérationnels

Dans le cadre de son activité, et particulièrement des opérations de développement stratégique qu'il conduit en vue de nouer des partenariats, le Groupe contracte régulièrement des accords pouvant conduire, sous réserve de la réalisation de certains événements, à des engagements financiers éventuels.

Les engagements principaux existant au 31 décembre 2008 dans le cadre des accords sont les suivants :

- Dans le cadre de son programme de développement de protéines recombinantes dans le domaine thérapeutique de l'hématologie, le Groupe a pris l'engagement de payer diverses sommes forfaitaires lors de l'atteinte de certaines étapes dans le développement d'un produit. Si ce projet arrive à son terme, le montant total de ces paiements serait de 26,5 millions de dollars. Des redevances prévoyant des montants minima sur l'exploitation commerciale du produit résultant de ces développements devront également être payées.
- Dans le cadre de l'acquisition d'un agent anticancéreux, le Groupe s'est engagé à effectuer des paiements variables dépendant du succès de ses étapes de développement clinique et de validation, pouvant atteindre en cumul 38 millions d'euros jusqu'à la commercialisation du produit. L'accord prévoit également ultérieurement le versement de redevances sur le chiffre d'affaires.
- Dans le cadre de la résiliation d'un accord de recherches portant sur le développement de deux produits anticancéreux, le Groupe s'est engagé, au cas où il concéderait ultérieurement des droits sur ses produits à un tiers, à verser à son partenaire un montant forfaitaire de 5 millions d'euros, décroissant dans le temps.
- Dans le cadre d'un accord de recherches portant sur le développement de produits anticancéreux, le Groupe s'est engagé, sous certaines conditions à verser à son partenaire un montant de 1,2 million de livres sterling.
- Dans le cadre d'un accord de licence par lequel il exploite une spécialité en endocrinologie, le Groupe s'est engagé à verser des sommes forfaitaires complémentaires pouvant aller jusqu'à 15 millions de dollars en fonction du niveau de chiffre d'affaires atteint par ladite spécialité.
- Dans le cadre de l'acquisition d'un agent dans le domaine thérapeutique de neurologie, le Groupe s'est engagé à verser des sommes forfaitaires complémentaires pouvant aller jusqu'à 3 millions de dollars en fonction notamment du niveau de chiffre d'affaires atteint par ladite spécialité.

### ■ 29.2 Engagements financiers

Dans le cadre de sa couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé, Ipsen a souscrit depuis l'exercice 2006 auprès d'un assureur tiers une police mondiale de responsabilité civile. Cet assureur est lui-même réassuré à hauteur des dix premiers millions d'euros de sinistre éventuel auprès de la société captive de réassurance Ipsen Ré, filiale à 100 % du Groupe Ipsen. En couverture de cet engagement financier, le Groupe a émis au bénéfice de l'assureur tiers une caution bancaire de 10 millions d'euros à compter du 1<sup>er</sup> mars 2006 jusqu'au 31 décembre 2006 et renouvelable par tacite reconduction par période d'un an. Cette caution bancaire a été renouvelée jusqu'au 31 décembre 2008 pour un montant de 5 millions d'euros. En complément de cet engagement financier, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en mai 2007 pour un montant maximum de 10 millions d'euros, dont le montant a été ramené à 7,5 millions d'euros au cours de l'exercice 2008. Par ailleurs, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en octobre 2008 pour un montant de 10 millions d'euros. L'ensemble de ces engagements au 31 décembre 2008 s'élève donc à 22,5 millions d'euros.

### ■ 29.3 Risques généraux

- Le Groupe a mis en place en France une intégration fiscale entre l'ensemble des sociétés qu'il exploite dans ce pays et qui répondent aux critères qui régissent ce dispositif légal. Les caractéristiques de ce dernier prévoient diverses pénalisations lorsqu'une entité quitte l'intégration, évoquées ici à titre d'information générale.
- Les opérations de couverture de change réalisées par le Groupe, qui sont adossées à des flux commerciaux, ne présentent pas un caractère significatif à la clôture.
- Les effets escomptés et non échus ne représentent pas un montant significatif à la clôture.
- Risque de contrepartie : la politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers en ayant recours à des contreparties de premier plan.
- Risque pays : compte tenu de la répartition géographique de ses ventes et de sa politique de commercialisation, le Groupe limite son exposition au risque pays.

## ■ 29.4 Autres engagements

### 29.4.1 Engagements fermes pour l'acquisition d'actifs

Les dépenses futures du Groupe, résultant d'engagements existants au 31 décembre 2008 relatifs aux investissements, s'élèvent à 6,1 millions d'euros et se répartissent comme suit :

Type d'actifs (en millions d'euros)	Échéances			Total
	2009	2010	Au-delà	
Actifs industriels	5,1	–	–	5,1
Actifs pour la Recherche et le Développement	0,3	–	–	0,3
Autres actifs	0,5	0,2	–	0,7
<b>Total</b>	<b>5,9</b>	<b>0,2</b>	<b>–</b>	<b>6,1</b>

### 29.4.2 Engagements en matière de locations

Le montant global des loyers futurs dus au titre des contrats de locations immobilières en cours s'élève à 127,2 millions d'euros au 31 décembre 2008 (contre 115,9 millions d'euros au 31 décembre 2007 et 30,1 millions d'euros au 31 décembre 2006).

Les échéances sont les suivantes :

(en millions d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
À moins d'un an	18,0	12,9	8,8
De un à cinq ans	69,6	56,9	14,7
À plus de cinq ans	39,6	46,1	6,6
<b>Total</b>	<b>127,2</b>	<b>115,9</b>	<b>30,1</b>

Les engagements relatifs aux contrats de location concernent principalement le siège social de Boulogne suite au regroupement de l'ensemble des sites parisiens sur l'exercice 2008 pour 92,2 millions d'euros et le centre de recherche et développement en Espagne pour 11,6 millions d'euros.

### 29.4.3 Risque d'exigibilité des passifs financiers

La note 24.1 décrit l'exposition du Groupe à ce risque.

Au 31 décembre 2008, il n'a été contracté aucun autre engagement et il n'existe aucun passif éventuel susceptible d'affecter de façon significative l'appréciation des états financiers consolidés.

## Note 30 Événements postérieurs à la clôture de l'exercice

Aucun événement n'est intervenu entre la date de clôture et celle de l'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui, n'ayant pas été pris en considération, soit susceptible d'entraîner une remise en question des comptes eux-mêmes ou de rendre nécessaire une mention dans l'Annexe des comptes consolidés d'Ipsen S.A.

**Le 7 janvier 2009** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) lui ont notifié que la date pour la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® (toxine botulique de type A) en médecine esthétique (rides de la glabelle) a été étendue au 13 avril 2009. À l'occasion de cette extension, la FDA n'a émis aucune demande particulière. En outre, la FDA a confirmé dans son Rapport d'Inspection d'Établissement (*Establishment Inspection Report*) du site industriel de Wrexham (Pays de Galles) que le processus de fabrication de la toxine botulique de type A d'Ipsen est conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

**Le 28 janvier 2009** – Ipsen a annoncé avoir conclu un accord avec Novartis pour la co-promotion en France de l'anti-hypertenseur Exforge®. Déjà partenaire de Novartis depuis 2003 dans l'hypertension avec le co-marketing en France de Nisis® & Nisisco®, Ipsen, par cet accord, renforce l'engagement de ses équipes en France dans la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires.

L'hypertension artérielle est aujourd'hui la première cause de mortalité dans le monde. Malgré un dépistage facile et l'existence de traitements efficaces, cette pathologie reste sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. Disponible depuis août 2007, Exforge® associe en un seul comprimé la puissance des deux spécialités antihypertensives parmi les plus prescrites et les plus étudiées: valsartan, issu de la recherche Novartis, et amlodipine. En outre, Exforge® répond à un besoin d'efficacité accrue pour plus de patients contrôlés, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

**Le 2 février 2009** – Ipsen et Galderma ont annoncé qu'Azzalure®, un nouveau relaxant musculaire développé spécifiquement pour les indications esthétiques, a obtenu le feu vert collectif des Autorités de Santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations de mise sur le marché nationales. Cette évaluation a porté sur le résultat d'études cliniques menées auprès de plus de 2 600 patients, accréditant le profil de tolérance et l'efficacité du produit.

## Note 31 Périmètre de consolidation

Le tableau ci-après fournit, pour les sociétés comprises dans le périmètre de consolidation des exercices présentés, les renseignements suivants :

- Le pays dans lequel elles sont constituées ;
- Le lieu de leur siège social (pour les sociétés établies aux États-Unis, on indique sous cette rubrique l'État de constitution) ;
- Les pourcentages de contrôle et d'intérêt propres à chacune (différents lorsque la participation détenue par le Groupe est indirecte et fait intervenir des sociétés que celle-ci ne contrôle pas à 100 %).

Liste des Sociétés comprises dans le périmètre de consolidation au 31 décembre 2008, au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006

### ■ 31.1 Sociétés intégrées globalement

Dénomination et formes sociales	Pays	Siège social	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
			% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt
Ipsen S.A. (Société consolidante)	France	Boulogne (92)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Srl	Italie	Milan	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
BB et Cie S.A.S.	France	Boulogne (92)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour-Ipsen Industrie S.A.S.	France	Dreux (28)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Farmaceutica LTDA	Brésil	Sao Paulo	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
Beaufour Ipsen Korea Ltd	Corée	Séoul	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Mexico S. DE R.L. de C.V.	Mexique	Mexico	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Pharma S.A.S. <sup>(2)</sup>	France	Boulogne (92)	-	-	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour-Ipsen (Tianjin) Pharmaceutical Co. Ltd	Chine	Tianjin	96,0	96,0	96,0	96,0	96,0	96,0
Biomeasure Inc.	U.S.A.	Massachusetts	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Elsegundo Ltd	Irlande	Cork	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Institut de produits de synthèse et d'extraction naturelle (Ipsen) AB	Suède	Kista	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Institut für Pharmazeutische und Klinische Forshung GmbH (Intersan)	Allemagne	Ettlingen	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen E.P.E.	Grèce	Athènes	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
Ipsen Ltd	U.K.	Londres	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen N.V.	Belgique	Gand	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen S.p.A.	Italie	Milan	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen 000	Russie	Moscou	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
Ipsen Pty	Australie	Glen Waverley	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Biopharm Ltd	U.K.	Wrexham	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen developments Ltd	U.K.	Londres	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Farmaceutica B.V.	Pays-Bas	Hoofddorp	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Innovation <sup>(1)</sup>	France	Les Ulis (91)	100,0	100,0	-	-	-	-
Ipsen Pharma S.A.S. <sup>(2)</sup>	France	Boulogne (92)	100,0	100,0	-	-	-	-
Ipsen Pharma Biotech S.A.S.	France	Signes (83)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharma GmbH	Allemagne	Ettlingen	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharma S.A.	Espagne	Barcelone	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharmaceuticals Ltd	Irlande	Dublin	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharmaceuticals Inc. (Ex. Vernalis Inc.)	U.S.A.	New Jersey	100,0	100,0	-	-	-	-
Ipsen Poland LLC	Pologne	Warszawa	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Produtos Farmaceuticos S.A.	Portugal	Lisbonne	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Ré S.A.	Luxembourg	Luxembourg	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Scandinavia A/S	Danemark	Copenhague	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Manufacturing Ireland Ltd	Irlande	Dublin	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Porton International Inc.	U.S.A.	Delaware	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Société de Conseils, de Recherche et d'Applications Scientifiques S.A.S. (SCRAS)	France	Boulogne (92)	-	-	100,0	100,0	100,0	100,0
Suraypharm SARL	France	Boulogne (92)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Sterix Ltd	U.K.	Londres	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Sutrepa SARL	France	Boulogne (92)	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-
Tercica Inc.	U.S.A.	Brisbane	100,0	100,0	25,4	25,4	25,0	25,0

(1) Ipsen Innovation est consolidée à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008 (voir note 2.1).

(2) Fusion de Beaufour Ipsen Pharma S.A.S. et de SCRAS: Nouveau nom de l'entité fusionnée Ipsen Pharma S.A.S. (voir note 2.1)

■ 31.2 Sociétés intégrées proportionnellement

Dénomination et formes sociales	Pays	Siège social	31 décembre 2008		31 décembre 2007		31 décembre 2006	
			% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt
Cara Partners	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Garnay Inc.	U.S.A.	Caroline du Sud	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Linnea S.A.	Suisse	Riazzino	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Perechin Unlimited Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Portpirie Unlimited Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Saint-Jean-d'Ilac S.C.A.	France	Boulogne (92)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Wallingstown Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Wallingstown Company Ltd	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0

## 20.1.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai George Gorse – 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : € 84 059 683

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

Exercice clos le 31 décembre 2008

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 2008 sur :

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

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

### 1. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

### 2. Justification des appréciations

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

#### • Dépréciation d'actifs

La société procède systématiquement, à chaque clôture, à un test de dépréciation des goodwill et des actifs à durée de vie indéfinie et évalue également s'il existe un indice de perte de valeur des actifs à long terme, selon les modalités décrites dans la note 3.14 de l'annexe aux comptes consolidés. Nous avons examiné les modalités de mise en œuvre de ce test de dépréciation ainsi que les prévisions de flux de trésorerie et hypothèses utilisées et nous avons vérifié que la note 12.2 de l'annexe aux comptes consolidés donne une information appropriée.

#### • Engagements envers les salariés

La note 3.22 précise les modalités d'évaluation des avantages du personnel postérieurs à l'emploi et autres avantages à long terme. Ces engagements ont fait l'objet d'une évaluation par des actuaires externes. Nos travaux ont consisté à examiner les données utilisées, à apprécier les hypothèses retenues et à vérifier que la note 5.3 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

#### • Instruments financiers dérivés

La note 3.25 précise les modalités d'évaluation des instruments financiers dérivés. Nos travaux ont consisté à examiner les données utilisées, à apprécier les hypothèses retenues et à vérifier que la note 25 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

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

### 3. Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 4 mars 2009

Les Commissaires aux comptes

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.  
Catherine Porta  
Associée

Deloitte & Associés  
Christophe Perrau  
Associé



## 20.2 COMPTES SOCIAUX 2008

### 20.2.1 Documents de synthèse

#### 20.2.1.1 Bilan au 31 décembre 2008

Actif (en milliers d'euros)	31 décembre 2008			31 décembre 2007
	Brut	Amortissements et provisions	Net	
Immobilisations incorporelles				
– Concessions, brevets	797	(102)	695	743
Immobilisations corporelles	–	–	–	4 763
Immobilisations financières				
– Titres de participations	1 123 218	–	1 123 218	1 035 246
– Autres titres immobilisés	–	–	–	57 833
– Prêts	–	–	–	23
– Autres immobilisations financières	3 562	–	3 562	31 897
<b>Actif immobilisé</b>	<b>1 127 577</b>	<b>(102)</b>	<b>1 127 475</b>	<b>1 130 505</b>
Créances				
– Créances clients et comptes rattachés	4 313	–	4 313	–
– Autres créances	10 625	–	10 625	31 829
Divers				
– Valeurs mobilières de placement	33 228	(590)	32 638	–
– Disponibilités	1	–	1	–
Charges constatées d'avances	11	–	11	1 805
<b>Actif circulant</b>	<b>48 178</b>	<b>(590)</b>	<b>47 588</b>	<b>33 634</b>
Écarts de conversion actif	–	–	–	3 084
<b>Total de l'actif</b>	<b>1 175 755</b>	<b>(692)</b>	<b>1 175 063</b>	<b>1 167 223</b>

Passif (en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007
Capital	84 060	84 044
Primes d'émission, de fusion, d'apport	708 994	708 994
Réserve légale	44 686	44 686
Autres réserves	215 870	244 996
Report à nouveau	413	(29)
Résultat de l'exercice	(3 774)	26 359
Provisions réglementées	15	8
<b>Capitaux propres</b>	<b>1 050 264</b>	<b>1 109 058</b>
Provisions pour risques	1 289	3 084
Provisions pour charges	213	232
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>1 502</b>	<b>3 316</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	-	-
Emprunts et dettes financières divers	569	500
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 394	1 325
Dettes fiscales et sociales	6 415	6 246
Autres dettes	114 842	46 229
Concours bancaires courants	77	549
<b>Dettes</b>	<b>123 297</b>	<b>54 849</b>
Écarts de conversion passif	-	-
<b>Total du passif</b>	<b>1 175 063</b>	<b>1 167 223</b>

### 20.2.1.2 Compte de résultat au 31 décembre 2008

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007
Ventes de marchandises	–	–
Production vendue de services	12 544	11 267
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>12 544</b>	<b>11 267</b>
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	3 724	147
Autres produits	24	–
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>16 292</b>	<b>11 414</b>
Autres achats et charges externes	(8 393)	(6 120)
Impôts – Taxes et versements assimilés	(260)	(415)
Salaires et traitements	(8 876)	(8 251)
Charges sociales	(4 125)	(3 790)
Dotations aux amortissements des immobilisations	(52)	(62)
Dotations aux provisions pour risques et charges	(498)	(33)
Autres charges	(772)	(770)
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>(22 976)</b>	<b>(19 441)</b>
<b>Résultat d'exploitation [ Produit + / Charge –]</b>	<b>(6 684)</b>	<b>(8 027)</b>
Produits financiers de participations	794	855
Autres intérêts et produits assimilés	153	2 073
Reprises sur provisions et transferts de charges	3 085	–
Différences positives de change	3	4
<b>Produits financiers</b>	<b>4 035</b>	<b>2 932</b>
Dotations financières aux amortissements et provisions	(591)	(2 082)
Intérêts et autres charges financières	(2 810)	(574)
Différences négatives de change	1	–
<b>Charges financières</b>	<b>(3 402)</b>	<b>(2 656)</b>
<b>Résultat financier [ Produit + / Charge –]</b>	<b>633</b>	<b>276</b>
<b>Résultat courant avant impôts [ Produit + / Charge –]</b>	<b>(6 051)</b>	<b>(7 751)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	9 871	89 918
Reprises sur provisions et transferts de charges	279	–
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>10 150</b>	<b>89 918</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	–	–
Charges exceptionnelles sur opérations de capital	(11 243)	(89 067)
Dotations aux amortissements et provisions	(817)	(6)
<b>Charges exceptionnelles</b>	<b>(12 060)</b>	<b>(89 073)</b>
<b>Résultat exceptionnel [ Produit + / Charge –]</b>	<b>(1 910)</b>	<b>845</b>
Participation des salariés	(336)	(379)
Impôts sur les bénéfices [ Produit + / Charge –]	4 523	33 644
<b>Résultat net de l'exercice – Bénéfices</b>	<b>(3 774)</b>	<b>26 359</b>

## 20.2.2. Annexe aux comptes annuels

### 20.2.2.1. Annexe

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2008 dont le total s'élève à 1 175 063 milliers d'euros et au compte de résultat de l'exercice dégageant une perte nette comptable de (3 774) milliers d'euros. Le déficit fiscal propre de la société, comme si elle était imposée séparément, s'élève à (7 078) milliers d'euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2008.

Les notes et les tableaux présentés ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

## Note 1 Faits caractéristiques de l'exercice

### ■ 1.1 Tercica Inc.

Les obligations convertibles émises par Tercica Inc. au profit de la société Ipsen ont été exercées en actions le 22 juillet 2008, à savoir :

- **en contrepartie de l'obligation convertible n°1 du 13 octobre 2006** d'un montant nominal de 25 millions de dollars et intérêts sur cette obligation d'un montant de 1 133 milliers de dollars, la société a reçu 3 531 687 actions ;
- **en contrepartie de l'obligation convertible n°2 d'août 2007** d'un montant nominal de 30 millions d'euros et intérêts sur cette obligation d'un montant de 640 milliers d'euros, la société a reçu 5 175 652 actions ;
- **en contrepartie de l'obligation convertible n°3 réglée en septembre 2007** d'un montant de 15 millions de dollars et intérêts sur cette obligation d'un montant de 320 milliers de dollars, la société a reçu 2 067 467 actions.

La société Ipsen a par ailleurs pris une participation supplémentaire dans le capital de la société Tercica Inc. au cours du mois de juillet 2008, réglée en numéraire le 22 juillet 2008 pour 410 831 actions pour un nominal de 3 665 milliers de dollars et a exercé des warrants d'un nominal de 36 670 milliers de dollars en contrepartie de 4 948 795 actions, portant ainsi sa participation de 519 101 actions à 16 653 533 actions. Elle détient ainsi au 31 décembre 2008 directement 22,27 % du capital de Tercica Inc, et indirectement l'intégralité du capital de cette filiale.

### ■ 1.2 Contrat de rachats d'actions

L'Assemblée générale du 4 juin 2008 a autorisé le Conseil d'administration pour une période de 18 mois à procéder en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10% du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation met fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2007.

Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un mandat d'achat de titres Ipsen pour un montant maximum de 246 667 actions, montant atteint au 30 juin 2008, mettant fin au mandat.

### ■ 1.3 Contrat de liquidité

Ipsen a confié à la société Natixis Securities, conformément à un avenant au contrat de liquidité signé le 19 février 2007, un montant additionnel de 1,0 million d'euros au compte du contrat de liquidité. Au 31 décembre 2008 la société détient 78 296 actions pour une valeur totale de 2 107 milliers d'euros et a mis à disposition des disponibilités pour 1 454 milliers d'euros.

### ■ 1.4 Déménagement à Boulogne-Billancourt et changement de siège social

Les sites parisiens de la société se sont réunis en 2008 dans les nouveaux locaux construits à Boulogne-Billancourt.

Conformément à l'article 4 des statuts, le Conseil d'Administration, lors de sa réunion du 29 septembre 2008, a transféré le siège social de la société au 65, quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt et a modifié les statuts en conséquence.

Le transfert du siège social sera soumis à la ratification de la prochaine Assemblée Générale des actionnaires prévue le 4 juin 2009.

Le bail signé par la société Ipsen a été transféré en date du 1<sup>er</sup> décembre 2008 à effet rétroactif à la date de prise de bail, à la filiale Ipsen Pharma. Consécutivement à cette opération, les immobilisations correspondant aux aménagements locatifs ont été cédées par la société Ipsen S.A. à sa filiale Ipsen Pharma S.A.S. pour leur valeur comptable, soit 6 602 milliers d'euros.

## Note 2 Principes comptables, méthodes d'évaluation

### ■ 2.1 Référentiel, principes et méthodes d'évaluation

#### 2.1.1 Principes comptables

Les comptes annuels de la société sont établis suivant les principes et méthodes du Plan Comptable Général 1999, conformément aux dispositions de la législation française, dans le respect du principe de prudence, d'indépendance des exercices et, en présumant la continuité de l'exploitation.

L'entreprise n'a pas procédé à la réévaluation de son bilan.

#### 2.1.2 Changements de principes comptables

Jusqu'au 31 décembre 2007, la société comptabilisait l'ensemble des actions propres qu'elle détenait en autres immobilisations financières, que ce soit dans le cadre du contrat de liquidités, soit 3 666 milliers d'euros au 31 décembre 2007, ou du contrat de rachat d'actions, soit 24 927 milliers d'euros au 31 décembre 2007.

Suite à l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité, la société Ipsen a procédé en 2008 à la comptabilisation des actions propres selon la méthode préconisée, à savoir :

- les actions propres affectées aux plans de stock-options et d'actions gratuites sont classées en valeurs mobilières de placement ;
- les actions propres rachetées et disponibles en l'absence d'affectation à un plan sont classées en valeurs mobilières de placement si le cours de bourse est inférieur à la valeur comptable ;
- les autres actions propres, détenues dans le cadre du contrat de liquidité, sont classées en autres titres immobilisés.

Ceci a donné lieu à un reclassement de 24 927 milliers d'euros, soit 660 000 actions propres, du poste « autres immobilisations financières » au poste « valeurs mobilières de placement ».

Au 31 décembre 2008, la société détient 78 296 actions propres dans le cadre du contrat de liquidité, pour une valeur brute de 2 107 milliers d'euros, classées en autres immobilisations financières.

La société détient hors contrat de liquidité 906 667 actions propres pour une valeur brute de 33 228 milliers d'euros, classées en valeurs mobilières de placement.

Ces titres classés en valeurs mobilières de placement ont fait l'objet d'une provision pour dépréciation, pour les seules actions non affectées à un plan d'attribution de stock-options ou d'actions gratuites. Cette dépréciation a été calculée sur la base du cours de bourse moyen du mois de décembre 2008.

De plus, l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité a précisé les nouvelles modalités de provision des actions propres acquises en vue de l'attribution aux salariés dans le cadre d'un plan. Ainsi, ces actions propres font désormais l'objet d'une provision constituée au passif, pour tenir compte de l'engagement d'attribution aux salariés, comptabilisée en fonction des services rendus. Les plans d'attribution d'actions de la société Ipsen conditionnant l'attribution des actions à la présence dans l'entreprise, la provision a été étalée sur la période d'acquisition des droits, ainsi qu'exigé par l'avis du Conseil National de la Comptabilité.

Ce changement de principes comptables n'a pas d'impact significatif sur les comptes d'ouverture de l'exercice 2008, et a été comptabilisé intégralement dans le résultat de l'année 2008 de la société Ipsen, comme précisé par la recommandation n°2009-R-01 du 5 février 2009.

Une provision pour risques de 479 milliers d'euros a été ainsi constatée au 31 décembre 2008 soit 18 milliers d'euros constituées sur les plans d'attribution des Stock-Options, et 461 milliers d'euros sur les plans d'actions gratuites. La dotation à cette provision a fait l'objet d'un transfert de charge pour comptabilisation dans les charges de personnel, comme préconisé par l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité.

#### 2.1.3 Méthodes d'évaluation

##### 2.1.3.1 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur d'apport, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, le coût des immobilisations incorporelles, diminué le cas échéant, de la valeur résiduelle, est amorti sur la durée d'utilisation attendue par la société. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels systématiques de perte de valeur.

En règle générale les marques ne donnent lieu à aucun amortissement.

##### 2.1.3.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou, le cas échéant, à leur coût de production, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs, en tenant compte d'une éventuelle valeur résiduelle.

Les durées d'utilité des immobilisations corporelles sont estimées à 4 ans.

##### 2.1.3.3 Immobilisations financières

- Titres de participation

La société Ipsen comptabilise à leur coût d'acquisition, les titres de participation dont la possession durable est estimée utile à l'activité d'Ipsen, notamment parce qu'elle permet d'exercer une influence sur la société émettrice des titres ou d'en assurer le contrôle. À la date de clôture, lorsque leur valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptabilisée, une provision pour dépréciation est constituée pour le montant de la différence. La valeur d'inventaire est appréciée sur la base de critères tels que la valeur de la quote-part dans l'actif net ou les perspectives de rentabilité ; ces critères sont pondérés par les effets de détention de ces titres en termes de stratégie ou de synergies eu égard aux autres participations détenues.

- Autres immobilisations financières

Contrat de liquidité :

Dans le cadre du programme de rachat d'actions de la société, Ipsen met à disposition d'un Animateur des fonds dans un compte de liquidité. Les versements effectués ne sont pas disponibles et sont par conséquent comptabilisés au poste « Autres immobilisations financières ».

Les plus ou moins-values de cessions de chaque opération sont enregistrées au compte de résultat, sans possibilité de compensation.

À la date de clôture, les sommes investies en valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur valeur liquidative. Les plus-values dégagées entre la valeur d'inventaire et la valeur d'entrée ne sont pas comptabilisées. Les moins-values latentes sont enregistrées par le biais d'une provision pour dépréciation.

#### 2.1.3.4 Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale.

Les créances font l'objet d'une appréciation au cas par cas et sont provisionnées en fonction des risques évalués.

#### 2.1.3.5 Valeurs mobilières de placement

- Actions propres

Dans le cadre du changement de principes comptables lié à l'application de l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité, les opérations d'achat d'actions propres effectuées hors cadre du contrat de liquidité sont désormais enregistrées au poste « Valeurs mobilières de placement » pour leur valeur d'acquisition, soit leur prix d'achat majoré des frais d'opération.

À la date de clôture, des provisions sont constituées de la façon suivante :

- soit les actions propres concernées ont été achetées dans la perspective d'un plan d'attribution d'actions, auquel cas ces actions propres font, dans le cadre de l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité, l'objet d'une provision constituée au passif, pour tenir compte de l'engagement d'attribution aux salariés, comptabilisée en fonction des services rendus. Les plans d'attribution d'actions d'Ipsen conditionnant l'attribution des actions à la présence dans l'entreprise, la provision a été étalée sur la période d'acquisition des droits, ainsi qu'exigé par l'avis du Conseil National de la Comptabilité ;
- dans le cas contraire, ces actions propres, lorsque leur valeur d'inventaire constituée par le cours moyen de bourse du dernier mois avant la date de fin d'exercice est inférieure à la valeur comptabilisée, font l'objet d'une provision pour dépréciation constituée pour le montant de la différence.

Les résultats réalisés lors de l'achat et la vente des actions propres sont comptabilisés en charges ou produits exceptionnels. Pour la détermination du résultat dégagé à l'occasion de la vente des actions rachetées, les titres les plus anciens sont réputés vendus les premiers, selon la méthode Peps du « premier entré / premier sorti ».

#### 2.1.3.6 Provisions pour risques et charges

Des provisions pour risques et charges sont constituées lorsque la Société a une obligation à l'égard d'un tiers et qu'il est probable ou certain qu'elle devra faire face à une sortie de ressources au profit de ce tiers sans contrepartie. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêt des comptes.

#### 2.1.3.7 Instruments de couverture

Les résultats relatifs aux opérations de couverture sont déterminés et comptabilisés de manière symétrique à la prise en compte des produits et charges sur les éléments couverts. Dans le cas où ces instruments ne constituent pas des couvertures, les pertes résultant de l'évaluation à leur valeur de marché à la clôture sont constatées en résultat.

#### 2.1.3.8 Dettes

Les dettes sont évaluées pour leur montant nominal.

#### 2.1.3.9 Écarts de conversion

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de clôture. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan au poste « Ecart de conversion ». Les pertes de change latentes font l'objet d'une provision pour risques en totalité.

#### 2.1.3.10 Engagements envers les salariés

Les salariés de la société peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite ou des pensions postérieurement à leur départ. Les obligations de la société au regard de ces prestations sont calculées en utilisant des modèles actuariels et des hypothèses en vigueur en France.

Par ailleurs, les sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sont versées par la société sous forme de primes.

Les engagements correspondants sont pris en charge en fonction des droits acquis par les bénéficiaires sous forme de versements de cotisations à des organismes indépendants (compagnies d'assurances) chargés d'effectuer le paiement de ces pensions ou indemnités. Conformément aux dispositions du Code de Commerce, les actifs ou passifs nets résultant de ces engagements ne sont pas comptabilisés, la Société n'appliquant pas la méthode préférentielle.

#### 2.1.3.11 Régime d'intégration fiscale

Pour refléter dans les états financiers le fonctionnement de l'intégration fiscale qui l'unit à ses filiales, la société, en accord avec les autres sociétés membres du périmètre d'intégration, a adopté les règles suivantes, qui reflètent la position préconisée par l'administration fiscale.

Chaque société filiale du périmètre d'intégration comptabilise son impôt comme si elle était imposée séparément, c'est-à-dire, en particulier, après imputation des déficits fiscaux subis antérieurement par la société et qui ont été transmis à la Société Mère.

Ipsen calcule l'impôt dû par le Groupe intégré et l'enregistre dans ses charges ; elle enregistre par ailleurs dans ses produits l'économie d'impôt résultant de l'intégration fiscale.

Ipsen ne reverse pas aux sociétés déficitaires qui sont redevenues bénéficiaires l'économie d'impôt qu'elles lui ont apportée.



## Note 3 Notes relatives au bilan

### ■ 3.1 Actifs immobilisés

#### 3.1.1 Immobilisations corporelles et incorporelles

- Variation des valeurs brutes

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2008
Autres immobilisations incorporelles	614	–	–	614
Marques	183	–	–	183
<b>Total des immobilisations incorporelles</b>	<b>797</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>797</b>
Matériel de transport	23	–	(23)	–
Immobilisations en cours	4 757	1 845	(6 602)	–
<b>Total des immobilisations corporelles</b>	<b>4 780</b>	<b>1 845</b>	<b>(6 625)</b>	<b>–</b>

Les immobilisations en cours au 31 décembre 2007 correspondaient aux travaux d'aménagement des nouveaux locaux de Boulogne-Billancourt ; elles ont été cédées à la valeur comptable à la filiale Ipsen Pharma S.A.S. suite au transfert du bail.

- Variation des amortissements

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2008
Autres immobilisations incorporelles	(54)	(48)	–	(102)
<b>Total des immobilisations incorporelles</b>	<b>(54)</b>	<b>(48)</b>	<b>–</b>	<b>(102)</b>
Matériel de transport	(17)	(4)	21	–
<b>Total des immobilisations corporelles</b>	<b>(17)</b>	<b>(4)</b>	<b>21</b>	<b>–</b>

#### 3.1.2 Immobilisations financières

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Reclassement en valeurs mobilières de placement	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2008
Titres de participations : actions	904 629		87 973	–	992 602
Titres de participations : autres titres	130 616		–	–	130 616
Titres immobilisés	57 833		–	(57 833)	–
Dépôt versé (Boulogne-Billancourt)	2 476			(2 476)	–
Contrat de liquidité / Actions propres	28 594	(24 927)	76 215	(76 320)	3 562
Intérêts courus sur titres et sur prêts	851		842	(1 693)	–
<b>Total des immobilisations financières</b>	<b>1 124 999</b>	<b>(24 927)</b>	<b>165 030</b>	<b>(138 322)</b>	<b>1 126 780</b>

#### 3.1.3 Titres de participations

Les informations relatives aux filiales et participations sont présentées dans le tableau des filiales et participations ci-joint.

L'augmentation de la valeur brute des titres de participation de 87 973 milliers d'euros provient :

- à hauteur de 62 538 milliers d'euros de l'exercice des obligations convertibles sur Tercica Inc. en actions, selon les modalités de l'accord, effectué le 22 juillet 2008, pour un total de 10 774 806 actions, soit au titre des différents contrats obligataires :
  - Obligation 1 3 531 687 actions
  - Obligation 2 5 175 652 actions
  - Obligation 3 2 067 467 actions

- à hauteur de 25 435 milliers d'euros de la prise d'une participation complémentaire par la société Ipsen dans le capital de Tercica Inc., comme suit :

**En numéraire 410 831 actions** (soit 2 311 milliers d'euros), le 11 juillet 2008

**Par l'exercice de warrants 4 948 795 actions** (soit 23 124 milliers d'euros), le 22 juillet 2008

Dans le contexte de simplification et de rationalisation de l'organisation juridique, administrative et réglementaire du Groupe, la filiale Scras, devenue Ipsen Pharma, a connu les évolutions suivantes au cours de l'exercice 2008 :

- l'Assemblée Générale de Scras du 28 novembre 2008 a entériné la fusion par absorption de Beaufour Ipsen Pharma S.A.S., filiale assurant la promotion et la commercialisation des spécialités pharmaceutiques, par la société Scras SAS,

à effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2008. La société Beaufour Ipsen Pharma S.A.S. a ainsi apporté à la société Scras tous les éléments actifs et passifs composant son patrimoine au 31 décembre 2007, le tout évalué à la somme de 99 510 540 Euros. La société Scras a changé alors sa dénomination sociale en Ipsen Pharma. Suite à la fusion, la société Ipsen se trouve détenir directement 95,05 % de la filiale Ipsen Pharma S.A.S., et indirectement 100 % ;

- l'Assemblée Générale Extraordinaire d'Ipsen Pharma a approuvé le 30 décembre 2008 la transmission à Ipsen Innovation de la branche autonome d'activité exploitée aux Ullis, de recherche et développement.

### 3.1.4 Autres titres immobilisés

La diminution du poste de 57 833 milliers d'euros résulte intégralement de la conversion en actions des obligations convertibles Tercica Inc.

### 3.1.5 Autres immobilisations financières

Ce poste au 31 décembre 2008 représente les transactions réalisées par la société Ipsen dans le cadre des contrats de

liquidité mis en oeuvre le 23 février 2007 et des contrats de rachat d'actions successifs dans le cadre de ce contrat.

Ipsen a confié à la société Natixis Securities, conformément à un avenant au contrat de liquidité signé le 19 février 2007, un montant additionnel de 1,0 million d'euros au compte du contrat de liquidité. Au 31 décembre 2008 la société détient 78 296 actions pour une valeur totale de 2 107 milliers d'euros et a mis à disposition des disponibilités pour 1 454 milliers d'euros.

Ce poste a connu en 2008 une diminution de 2 476 milliers d'euros suite au transfert de la caution du bail de Boulogne-Billancourt de la société Ipsen à Ipsen Pharma, suite au transfert du bail, et une diminution de 827 milliers d'euros sur les intérêts courus sur les obligations Tercica Inc., qui avaient été constatés à fin décembre 2007, et qui n'ont plus lieu d'être à fin décembre 2008 suite à la conversion des obligations en actions.

Par ailleurs, suite à un changement de méthode, la société a reclassé en 2008 des actions propres pour 24 927 milliers d'euros, soit 660 000 actions propres, du poste « autres immobilisations financières » au poste « valeurs mobilières de placement ».

## ■ 3.2 Détail des créances par échéance

ÉTAT DES CRÉANCES (en milliers d'euros)	Montant brut 2007	Montant brut 2008	dont	
			À 1 an au plus	À plus d'un an
<b>Prêts</b>	<b>23</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Autres Immobilisations financières	31 897	3 562	3 562	-
Clients et Divers	-	4 313	4 313	-
Créances Fournisseurs débiteurs	-	3	3	-
Personnel et comptes rattachés États et autres collectivités publiques	-	24	24	-
- Impôt sur les bénéfices	19 919	6 496	6 496	-
- Taxe sur la valeur ajoutée	729	197	197	-
Groupe et associés	11 181	3 853	3 853	-
Débiteurs Divers	-	52	52	-
<b>TOTAL DES CRÉANCES</b>	<b>63 749</b>	<b>18 500</b>	<b>18 500</b>	<b>-</b>

## ■ 3.3 Valeurs mobilières de placement

Suite à l'avis n°2008-17 du Conseil National de la Comptabilité, la société Ipsen a procédé en 2008 à la comptabilisation des actions propres selon la méthode préconisée, à savoir :

- les actions propres affectées aux plans de stock-options et d'actions gratuites sont classées en valeurs mobilières de placement ;
- les actions propres rachetées et disponibles en l'absence d'affectation à un plan sont classées en valeurs mobilières de placement si le cours de bourse est inférieur à la valeur comptable ;
- Variation des valeurs mobilières de placement

- les autres actions propres, détenues dans le cadre du contrat de liquidité, sont classées en autres titres immobilisés.

Ceci a donné lieu à un reclassement de 24 927 milliers d'euros, soit 660 000 actions propres, du poste « autres immobilisations financières » au poste « valeurs mobilières de placement ».

Par ailleurs, la société a acquis 246 667 actions pour une valeur totale de 8 301 milliers d'euros.

La société détient en valeurs mobilières de placement 906 667 actions propres pour une valeur brute de 33 228 milliers d'euros et une valeur nette de 32 638 milliers d'euros.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	Reclassement	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2008
Valeur brute	-	24 927	8 301	-	33 228
Provision	-	-	( 590)	-	(590)
<b>Valeur nette</b>	<b>-</b>	<b>24 927</b>	<b>7 711</b>	<b>-</b>	<b>32 638</b>

### ■ 3.4 Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2007 ces charges s'élevaient à 1 805 milliers d'euros, dont 1 794 milliers d'euros représentent la charge liée aux honoraires de conseils financiers extérieurs liés aux obligations convertibles émises par Tercica Inc. au profit d'Ipsen, qui avait été, au cours des exercices précédents, étalés dans les comptes sur la durée des contrats obligataires.

Les obligations ont été converties en actions le 22 juillet 2008. De ce fait, les honoraires de 1 794 milliers d'euros précédemment étalés sur la durée de vie des obligations ont été intégralement passés en charges sur l'exercice 2008.

### ■ 3.5 Capitaux propres

- Capital social

Au 31 décembre 2008, le capital social est de 84 059 683 actions ordinaires d'une valeur nominale de 1 euro, dont 61 177 310 actions à droit de vote double, contre 84 043 183 actions ordinaires au 31 décembre 2007, dont 61 504 010 actions à droit de vote double. Cette variation fait suite à la décision du Conseil d'Administration du 12 décembre 2008 d'attribuer de manière définitive, suite à la réalisation de leurs conditions de performance attachées, 16 500 actions gratuites octroyées en 2006 et de procéder à l'augmentation du capital correspondante, par l'incorporation de réserves.

- Variation des capitaux propres

(en milliers d'euros)	Capital	Prime d'apport	Prime d'émission	Réserve légale	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	TOTAL Capitaux propres
<b>Situation au 31 décembre 2007 avant affectation</b>	84 044	29 809	679 185	44 686	244 996	(29)	26 359	8	1 109 058
Distribution de dividendes	-	-	-	-	(29 110)	*443	(26 359)	-	(55 027)
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	-	(3 774)	-	(3 774)
Augmentation de capital	16	-	-	-	(16)	-	-	-	-
Autres mouvements	-	-	-	-	-	-	-	7	7
<b>Situation au 31 décembre 2008 avant affectation</b>	84 060	29 809	679 185	44 686	215 870	413	(3 774)	15	1 050 264

\* Les dividendes sur actions d'autocontrôle sont portés sur le compte de report à nouveau.

### ■ 3.6 Provisions pour risques et charges

L'évolution des provisions pour risques et charges entre l'ouverture et la clôture de l'exercice s'analyse de la manière suivante :

(en milliers d'euros)	2007	Évolution au cours de l'exercice				2008
		Dotations	Reprises		Autres mouvements	
			Utilisation	Non-utilisation		
Perte de Change	3 084	-	-	3 084	-	-
Autres Provisions pour risques	-	1 289	-	-	-	1 289
<b>- Provisions pour risques</b>	<b>3 084</b>	<b>1 289</b>	<b>-</b>	<b>3 084</b>	<b>-</b>	<b>1 289</b>
<b>- Provisions pour charges</b>	<b>232</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>213</b>
<b>Total</b>	<b>3 316</b>	<b>1 308</b>	<b>38</b>	<b>3 084</b>	<b>-</b>	<b>1 502</b>

Au 31 décembre 2008 les provisions comprennent notamment les éléments suivants :

- 18 milliers d'euros de provisions constituées au titre des plans des Stocks Options, 461 milliers d'euros au titre des plans d'actions gratuites.
- 214 milliers d'euros (contre 231 milliers d'euros en 2007) de provisions pour couvrir les charges liées aux médailles du travail.

Par ailleurs, la Société a fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2005, 2006 et 2007. À ce jour, seul l'exercice 2005 a été notifié, ce qui a fait l'objet d'une provision d'un montant non significatif, couvrant l'estimation de ce risque.

La provision de 3 084 milliers d'euros constituée à fin décembre 2007 sur le risque de change lié à la revalorisation au taux de change de clôture des obligations convertibles émises par Tercica Inc. a été totalement reprise suite à la conversion en 2008 en actions des obligations Tercica Inc.

### ■ 3.7 Emprunts et dettes

#### 3.7.1 Détail des dettes par échéance

(en milliers d'euros)	Montant brut 2007	Montant brut 2008	dont		
			À 1 an au plus	De 1 an à 5 ans	À plus de 5 ans
<b>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit</b>					
– À 1 an maximum à l'origine	549	77	77	–	–
– À plus d'un an à l'origine	–	–	–	–	–
Emprunts et dettes financières divers	500	569	108	461	–
Fournisseurs et comptes rattachés	1 326	1 394	1 394	–	–
<b>Dettes fiscales et sociales</b>					
Personnel et comptes rattachés	3 793	3 547	3 547	–	–
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	2 174	2 134	2 134	–	–
État et autres collectivités publiques					
– Impôt sur les bénéfices	–	–	–	–	–
– Taxe sur la valeur ajoutée	–	651	651	–	–
– Obligations cautionnées	–	–	–	–	–
– Autres impôts et taxes assimilés	279	83	83	–	–
<b>Total des dettes fiscales et sociales</b>	<b>6 246</b>	<b>6 415</b>	<b>6 415</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
<b>Autres dettes</b>					
Groupe et associés	44 971	114 464	114 464	–	–
Autres dettes	1 258	378	378	–	–
<b>Total des autres dettes</b>	<b>46 229</b>	<b>114 842</b>	<b>114 842</b>	<b>–</b>	<b>–</b>
<b>TOTAL DES DETTES</b>	<b>54 849</b>	<b>123 297</b>	<b>122 836</b>	<b>461</b>	<b>–</b>

#### 3.7.2 Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit

Le Groupe Ipsen bénéficie d'un crédit syndiqué revolving multi-devises, pour un montant maximum de 300 000 milliers d'euros dans le cadre du contrat signé le 4 juin 2008 avec la Société Générale en tant qu'agent.

Ce contrat comporte des clauses dites de « défaut », basées sur des ratios calculés au niveau des comptes consolidés de Ipsen :

- Dette nette / Fonds propres : 1
- Dette nette / Résultat opérationnel avant amortissements : 3

Ces ratios étaient respectés au 31 décembre 2008.

Le crédit syndiqué revolving mutidevises utilisé par les sociétés du Groupe est garanti par Ipsen S.A. au profit de l'établissement financier. Au 31 décembre 2008, ce crédit revolving a été utilisé pour 150 000 milliers d'euros par la filiale Ipsen Pharma S.A.S.

### ■ 3.8 Charges à payer rattachées aux dettes

(en milliers d'euros)	2008	2007
Emprunts et dettes financières divers	74	64
Fournisseurs – Factures non parvenues	1 087	1 285
Personnel		
– Dettes provisionnées pour congés payés	816	794
– Dettes provisionnées pour gratifications	2 363	2 619
– Dettes provisionnées pour participation	368	379
– Organismes sociaux – Charges à payer	1 203	1 018
État – Charges à payer	255	386
Autres charges à payer et intérêts sur instruments de trésorerie	358	358
<b>TOTAL</b>	<b>6 524</b>	<b>6 903</b>

## Note 4 Notes relatives au compte de résultat

### ■ 4.1 Chiffre d'affaires net

Le chiffre d'affaires net de 12 544 milliers d'euros représente :

- Frais de personnel refacturés aux filiales : 12 203 milliers d'euros
- Frais de caution refacturés aux sociétés du Groupe : 341 milliers d'euros

### ■ 4.2 Charges d'exploitation

L'augmentation des charges d'exploitation en 2008 provient essentiellement de :

- L'augmentation des honoraires, suite notamment à la prise en charge en 2008 de l'intégralité des honoraires liés aux emprunts obligataires de Tercica Inc., soit (1 794) milliers d'euros, qui avaient été précédemment étalés sur la durée des obligations
- L'augmentation de la provision pour risques sur plans de stock-options et les attributions d'actions gratuites pour (479) milliers d'euros.

### ■ 4.3 Produits financiers

(en milliers d'euros)	2008	2007
Revenus des titres de participations	794	855
Revenus des comptes courants	–	1 980
Autres produits financiers	153	93
Reprise provision pour risques financiers	3 085	–
Différences positives de change	3	4
<b>TOTAL</b>	<b>4 035</b>	<b>2 932</b>

### ■ 4.4 Charges financières

(en milliers d'euros)	2008	2007
Dotation aux provisions pour risque de change	–	(2 082)
Dotation pour dépréciation des actifs de trésorerie	(591)	–
Coût de l'endettement	(2 811)	(574)
<b>TOTAL</b>	<b>(3 402)</b>	<b>(2 656)</b>

### ■ 4.5 Résultat exceptionnel

La perte exceptionnelle nette sur opérations en capital d'un montant de (1 910) milliers d'euros a été générée principalement par les transactions d'achats et de ventes d'actions propres effectuées dans le cadre du contrat de liquidité et des contrats de rachat d'actions.

(en milliers d'euros)	2008	2007
Bonis provenant du rachat d'actions propres	778	1 082
Cession d'immobilisations corporelles	6 616	–
Contrat d'apport en nature Ipsen / Sutrepa	–	88 816
Cession du dépôt du bail / SCRAS	2 476	–
Autres	–	20
Transferts de charges exceptionnelles	280	–
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>10 150</b>	<b>89 918</b>
Mali provenant du rachat d'actions propres	(1 883)	(251)
Cession d'immobilisations corporelles	(6 604)	–
Contrat d'apport en nature Ipsen / Sutrepa	–	(88 816)
Cession du dépôt du bail à Ipsen Pharma	(2 476)	–
Charges exceptionnelles divers	(280)	–
Dotations aux amortissements dérogatoires	(7)	(6)
Dotation pour risques exceptionnels	(810)	–
<b>Charges exceptionnelles</b>	<b>(12 060)</b>	<b>(89 073)</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>(1 910)</b>	<b>845</b>

#### ■ 4.6 Ventilation de l'impôt sur les bénéficiaires

La ligne d'impôt sur les bénéfices fait apparaître pour l'exercice 2008 un produit net de 4 523 milliers d'euros.

(en milliers d'euros)	Avant impôt	Impôt net	Après impôt
Résultat courant	(6 051)	–	(6 051)
Résultat exceptionnel (produit) et participation	(2 246)	–	(2 246)
Produit d'impôt lié à l'intégration fiscale	–	4 523	4 523
<b>Résultat comptable</b>	<b>(8 297)</b>	<b>4 523</b>	<b>(3 774)</b>

#### ■ 4.7 Intégration fiscale

Chaque société filiale du périmètre d'intégration comptabilise son impôt comme si elle était imposée séparément c'est-à-dire, en particulier, après imputation des déficits subis antérieurement par la société.

Les paiements sont effectués par virement sur le compte de la société Ipsen aux dates prévues pour les versements au Trésor. Ipsen calcule l'impôt dû par le Groupe intégré et l'enregistre dans ses charges. Elle comptabilise par ailleurs en produits, l'impôt comptabilisé par ses filiales intégrées.

En cas de sortie du périmètre d'une filiale, celle-ci ne se voit donc restituer ni imposition ni déficit.

Le produit d'intégration fiscale au 31 décembre 2008 de la société s'établit à 4 523 milliers d'euros contre 33 644 milliers d'euros en 2007, suite à la diminution de l'impôt remonté en 2008 par les filiales au titre de l'intégration fiscale, la charge d'impôt du groupe fiscal restant stable par ailleurs.

#### ■ 4.8 Accroissements et allègements de la dette future d'impôt (Hors incidence de l'intégration fiscale)

(en milliers d'euros)	2008		2007	
	Base	Impôt (34,43 %)	Base	Impôt (34,43 %)
Allègements futurs	–	–	–	–
Provisions non déductibles l'année de comptabilisation	–	–	–	–
– Contribution de solidarité	25	9	13	4
– Provision pour participation des salariés	368	127	379	130
<b>TOTAL</b>	<b>393</b>	<b>136</b>	<b>392</b>	<b>134</b>

## Note 5 Autres informations

### ■ 5.1 Dirigeants et mandataires sociaux

#### 5.1.1 Rémunérations versées aux membres des organes d'administration

Les rémunérations versées par la société aux membres des organes d'administration au titre de l'exercice 2008 représentent un montant global de 2 116 milliers d'euros réparti de la façon suivante :

- Jetons de présence : 770 milliers d'euros
- Rémunérations : 1 346 milliers d'euros

#### 5.1.2 Avances et crédits aux dirigeants

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



## ■ 5.2 Opérations avec les entreprises liées

### 5.2.1 Bilan

(en milliers d'euros)	2008	2007
<b>Actif</b>		
Titres de participations	1 123 218	1 035 246
Clients	4 313	–
Groupe et associés	7	7
Filiales intégrées fiscalement	3 845	10 989
<b>Total</b>	<b>1 131 383</b>	<b>1 046 242</b>

(en milliers d'euros)	2008	2007
<b>Passif</b>		
Fournisseurs et comptes rattachés	195	(144)
Groupe et associés	71 630	17 569
Filiales intégrées fiscalement	42 834	27 258
Clients	–	884
<b>Total</b>	<b>114 659</b>	<b>45 567</b>

### 5.2.2 Charges et produits financiers

(en milliers d'euros)	2008	2007
Charges financières avec les entreprises liées	(2 386)	(175)
Produits financiers avec les entreprises liées	948	2 927
Dividendes reçus	–	–

## ■ 5.3 Effectifs à la clôture

	2008	2007
Dirigeants et cadres supérieurs	22	22
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>22</b>

## ■ 5.4 Engagements financiers

### 5.4.1 Engagements relatifs au personnel

La société n'a pas contracté d'engagement en matière de pensions, de compléments de retraite, d'indemnités ou d'allocations en raison de départs à la retraite ou d'avantages similaires à l'égard de son personnel, autres que les engagements relatifs aux indemnités de fin de carrière prévus par la convention collective de l'Industrie Pharmaceutique et les engagements relatifs à un plan de retraite supplémentaire.

Les engagements relatifs aux indemnités de fin de carrière et au plan supplémentaire s'élèvent au 31 décembre 2008 respectivement à 2 023 milliers d'euros et 12 185 milliers d'euros. Ils ont été calculés selon la méthode actuarielle des unités de crédit projetées.

Les principales hypothèses retenues pour l'établissement de ces calculs sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 5,75 %
- Inflation : 2 %
- Mode de départ en retraite : mise à la retraite avant le 31 décembre 2009 et départ volontaire à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2010.

Ces engagements sont externalisés auprès d'une compagnie d'assurance et la juste valeur des actifs de financement au 31 décembre 2008 s'élève à 1 137 milliers d'euros pour les indemnités de fin de carrière et 9 423 milliers d'euros pour le plan supplémentaire, en prenant comme hypothèse un taux de rendement estimé à long terme de respectivement 5,58% et 5,16%.

Conformément aux dispositions du Code de commerce, les actifs ou passifs nets résultant de ces engagements ne sont pas comptabilisés, la Société n'appliquant pas la méthode préférentielle.

L'engagement relatif aux médailles du travail a été calculé selon la méthode actuarielle des unités de crédit projetées et a été entièrement provisionné au 31 décembre 2008. Cet engagement d'un montant de 214 milliers d'euros a été calculé à partir d'un taux d'actualisation de 5,75 %.

Les droits acquis par les salariés au titre du Droit Individuel à la Formation (DIF) s'élèvent à 1 260 heures.

#### 5.4.2 Engagements donnés

Ipsen S.A. a conclu le 4 juin 2008 un crédit syndiqué revolving multi-devise de 300 000 milliers d'euros, dont l'Agent est la Société Générale.

Au 31 décembre 2008, suite au tirage de 150 000 milliers d'euros effectué par sa filiale Ipsen Pharma S.A.S. sur cette facilité, Ipsen S.A. est garant de la dite filiale à hauteur du montant de 150 000 milliers d'euros.

Le prêt accordé par Ipsen NV à Ipsen Pharma pour 78 500 milliers d'euros a fait l'objet d'une caution intra-groupe donnée par Ipsen SA.

Dans le cadre de sa couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé, Ipsen a souscrit depuis l'exercice 2006 auprès d'un assureur tiers une police mondiale de responsabilité civile. Cet assureur est lui-même réassuré à hauteur des dix premiers millions d'euros de sinistre éventuel auprès de la société captive de réassurance Ipsen Ré, filiale à 100% du Groupe Ipsen. En couverture de cet engagement financier, le Groupe a émis au bénéfice de l'assureur tiers une caution bancaire de 10 millions d'euros à compter du 1<sup>er</sup> mars 2006 jusqu'au 31 décembre 2006 et, renouvelable par tacite reconduction par période d'un an. Cette caution bancaire a été renouvelée jusqu'au 31 décembre 2008 pour un montant

### ■ 5.4 Plans d'achats d'actions consentis par la société Ipsen

#### 5.4.1 Caractéristiques des plans

	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006
		Tr.A	Tr.B	Tr.C	
Date d'octroi par le Conseil d'administration	06/12/ 2005	12/12/ 2006	12/12/ 2006	12/12/ 2006	12/12/ 2006
Date d'acquisition des droits	06/12/ 2009	12/12/ 2010	12/12/ 2011	12/12/ 2012	12/12/ 2010
Maturité du plan	06/12/ 2015	12/12/ 2018	12/12/ 2018	12/12/ 2018	12/12/ 2018
Nombre d'options attribuées	327 000	266 666	266 666	266 668	18 000
Rapport options / actions	1	1	1	1	1
Prix d'exercice	22,20 €	33,21 €	35,86 €	38,73 €	33,21 €
Méthode de valorisation utilisée					
Valeur de l'action à la date de l'octroi	22,20 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €
Volatilité attendue	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %
Durée de vie moyenne de l'option	7	8	8,5	9	8
Turnover	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Taux d'actualisation	3,14 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %
Dividendes	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable
Condition de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Juste valeur d'une option</b>	<b>8,34 €</b>	<b>16,39 €</b>	<b>16,00 €</b>	<b>16,78 €</b>	<b>16,39 €</b>

#### 5.5.2 Valorisation des plans

	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006
		Tr.A	Tr.B	Tr.C	
Valorisation initiale	2 727	4 371	4 267	4 475	295

(\*) Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

de 5 millions d'euros. En complément de cet engagement financier, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en mai 2007 pour un montant maximum de 10 millions d'euros, dont le montant a été ramené à 7,5 millions d'euros au cours de l'exercice 2008. Par ailleurs, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en mai 2008 pour un montant de 10 millions d'euros. L'ensemble de ces engagements au 31 décembre 2008 s'élève donc à 22,5 millions d'euros.

Sur 2007, Ipsen S.A. a signé le bail commercial des nouveaux locaux de Boulogne-Billancourt et versé la somme de 2 476 milliers d'euros sur la durée du bail (9 ans).

Sur 2008, Ipsen S.A. a transféré le bail à sa filiale Ipsen Pharma S.A.S.

Au 31 décembre 2008, il n'a été contracté aucun autre engagement susceptible d'affecter de façon significative les états financiers de la société.

PLANS										
	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007				Plan du 29 sept. 2008
	3.1	3.2	3.3	3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B	Tr.C	Tr.D	-
	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	30/05/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007	29/09/2008
	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	31/05/2011	12/12/2011	12/12/2011	12/12/2012	12/12/2012	29/09/2012
	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2013	12/12/2016	31/05/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017	29/09/2018
	42 000	10 500	7 500	21 500	55 000	26 666	53 334	26 666	53 334	226 200
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	29,88 €	33,21 €	29,88 €	29,88 €	39,06 €	38,27 €	38,27 €	41,33 €	41,33 €	34,68 €
	"Black and Scholes" modifiée									
	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €	31,45 €
	35 %	35 %	35 %	35 %	31 %	29 %	29 %	29 %	29 %	30 %
	8	8	5,5	7	7	7	7	7,5	7,5	7
	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	4,39 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %	4,03 %
	Variable	Variable	Variable	Variable	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	17,42 €	16,39 €	15,07 €	16,59 €	13,75 €	14,80 €	14,80 €	14,14 €	14,14 €	9,54 €

PLANS											
	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007				Plan du 29 sept. 2008	TOTAL
	3.1	3.2	3.3	3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B	Tr.B	Tr.B	-	
	732	172	113	357	756	592	592	566	565	2 158	22 739

### 5.5.3 Évolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(en nombre d'options)	31 décembre 2008	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Options en circulation à l'ouverture de l'exercice	1 424 850	1 220 700	327 000
Options attribuées	226 200	215 000	899 500
Options exercées	-	-	-
Options annulées	(89 150)	(10 850)	(5 800)
Options expirées	-	-	-
Options en circulation en fin de période	1 561 900	1 424 850	1 220 700

### 5.5.4 Attribution d'actions gratuites

Les Conseils d'administration du 14 novembre 2005 et du 12 décembre 2006 ont attribué gratuitement au Président directeur général de la Société et aux membres de direction de la Société un total de respectivement 23 000 et 18 000 actions, sous réserve de la réalisation de certaines conditions liées à la performance du Groupe.

Les conditions de performance attachées au plan d'attribution d'actions gratuites de 2005 ont été atteintes sur l'exercice pour les bénéficiaires fiscaux résidents français (soit 18 500 actions). Par conséquent, le 12 décembre 2007, le Conseil d'administration a procédé à l'attribution définitive, le capital social étant augmenté à due concurrence par voie d'incorporation de réserves.

Le Conseil d'administration du 30 mai 2007 a attribué gratuitement aux nouveaux membres du Comité de direction un total de 8 000 actions, dont l'octroi définitif, à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans, n'est soumis à aucune condition de performance.

Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a octroyé gratuitement à certains membres du Comité de direction un total de 27 000 actions, dont l'octroi définitif à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans est soumis à des conditions de performance (à l'exception de 1 000 actions).

Le Conseil d'administration du 29 septembre 2008 a attribué gratuitement 33.100 actions gratuites à des bénéficiaires fiscaux résidents étrangers et français.

## Note 6 Tableau des filiales et participations

(Montants exprimés en milliers de devises)

Renseignements détaillés sur chaque titre dont la valeur brute excède 1 % du capital de la Société	Capital	Capitaux propres autres que le capital et hors résultat net	Quote-part du capital détenue en %	Nombre	
				Parts	Actions
<b>1. FILIALES</b>					
Tercica <sup>(1)</sup> Inc.	68 K\$	203 120 K\$	22,27		16 653 533
Contre valeur euro <sup>(2)</sup>	49 K€	145 397 K€			
Sutrepa	130 K€	119 429 K€	64,24		166 580
Ipsen Pharma	5 708 K€	128 795 K€	95,05		175 000
Suraypharm.	61 800 K€	(525) K€	67,64		41 800 000
<b>Renseignements globaux sur les autres titres dont la valeur brute n'excède pas 1 % du capital de la Société</b>					
1. Participations dans les sociétés étrangères					
Ipsen Poland L.L.C	605 KPLN	352 KPLN	1,0		1

(1) En principes comptables US.

(2) Au cours de clôture de l'exercice pour les éléments relevant du bilan, soit 1,397 \$ pour 1 €, et au cours moyen de l'exercice pour les éléments relevant du compte de

### 5.5.5 Caractéristiques des plans d'actions gratuites Ipsen

	PLANS						
	Plan du 14 nov. 05	Plan du 12 déc. 06	Plan du 30 mai 07	Plan du 12 déc. 07		Plan du 29 sept. 2008	
Nombre d'actions gratuites	23 000	18 000	8 000(*)	26 000	1 000(*)	19 800(*)	13 300(*)
Nombre d'année de vesting	2	2	2	2	2	2	4
Taux de dividendes	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%
Taux d'emprunt salarié 2 ans	4,00%	4,75%	4,80%	5,30%	5,30%	5,52%	5,52%
Taux d'intérêt 2 ans	2,80%	3,73%	4,39%	4,07%	4,07%	-	-
Taux forward 2 ans pour 2 ans	2,80%	3,68%	4,39%	4,27%	4,27%	-	-
Coût inaccessibilité	2,50%	2,01%	0,77%	1,93%	1,93%	2,71%	2,71%
Coût perte des dividendes	2,80%	2,87%	2,85%	2,86%	2,86%	2,88%	-
Taux de réduction	5,00%	4,82%	3,60%	4,74%	4,74%	5,51%	5,66%
Valeur de l'action à la date d'octroi avant réduction	22,20 €	33,21 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €	31,45 €	31,45 €
<b>Juste valeur d'une action gratuite</b>	<b>21,09 €</b>	<b>31,61 €</b>	<b>37,72 €</b>	<b>39,39 €</b>	<b>39,39 €</b>	<b>29,72 €</b>	<b>29,67 €</b>

(\*) Actions gratuites sans condition de performance attachée.

### 5.5.6 Valorisation des plans d'actions gratuites Ipsen

(en milliers d'euros)	PLANS						
	Plan du 14 nov. 05	Plan du 12 déc. 06	Plan du 30 mai. 07	Plan du 12 déc. 07	Plan du 29 sept. 2008		Total
Valorisation initiale	485(**)	569(**)	302(**)	1 064(**)	588(**)	395(***)	3 403

(\*) Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

(\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents français.

(\*\*\*) Bénéficiaires fiscaux résidents étrangers.

	Valeurs des titres détenus		Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	Montant des cautions et avals fournis par la Société	Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice (cours moyen)	Bénéfice net ou (perte) du dernier exercice (cours moyen)	Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice (net de RAS)
	Valeurs brutes	Provisions constituées					
	90 102 K€	-	-	-	26 602 K\$	(86 410) K\$	-
					18 071 K€	(58 700) K€	
	88 816 K€	-	-	-	-	137 364 K€	-
	902 498 K€	-	-	-	776 421 K€	62 750 K€	-
	41 800 K€	-	-	-	-	(499) K€	-
	2 K€	-	-	-	-	(4) KPLN	-

résultat, soit 1,472058 \$ pour 1 €.

## Note 7 Tableau des flux de trésorerie

(en milliers d'euros)	31 décembre 2008	31 décembre 2007
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>(549)</b>	<b>(91)</b>
Résultat net	(3 774)	26 359
Élimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité	(12)	–
– Dotations nettes aux amortissements et provisions	(1 165)	2 036
<b>Marge brute d'autofinancement des sociétés intégrées</b>	<b>(4 951)</b>	<b>28 395</b>
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	33 693	(23 731)
<b>Flux net de trésorerie généré par l'activité</b>	<b>28 742</b>	<b>4 664</b>
Acquisition de titres de participation	(27 280)	(90 946)
Acquisition d'immobilisations incorporelles		
Acquisition d'immobilisations corporelles		(4 757)
Cession d'actifs corporels	6 616	
Cessions de titres de participation	–	88 816
Autres flux de financement	2 581	(44 399)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	(777)	(848)
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement</b>	<b>(18 860)</b>	<b>(52 134)</b>
Remboursement d'emprunts	–	–
Émission d'emprunts	–	–
Augmentation de capital social	–	–
Augmentation des primes d'émission ou d'apport	–	–
Contrat de rachat d'actions	(8 300)	(24 758)
Dividendes versés	(55 027)	(50 389)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	53 918	122 159
<b>Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement</b>	<b>(9 409)</b>	<b>47 012</b>
<b>Variation de la trésorerie</b>	<b>473</b>	<b>(458)</b>
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>(76)</b>	<b>(549)</b>



## 20.2.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai Georges Gorse – 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : € 84 059 683

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

Exercice clos le 31 décembre 2008

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

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

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

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, et conformément aux dispositions de l'article L 232-6 du Code de commerce, nous attirons votre attention sur les changements de méthode comptable et de présentation intervenus au cours de l'exercice, tels que décrits dans la note 2.1.2 de l'annexe, suite à la première application de l'avis 2008-17 du Conseil National de la Comptabilité relatif au traitement comptable des plans d'options d'achat ou de souscription d'actions et des plans d'attribution d'actions gratuites aux employés.

### 2. Justification des appréciations

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

La société évalue annuellement la valeur d'inventaire de ses immobilisations financières et participations selon la méthode décrite dans la note 2.1.2.3 relative aux règles et méthodes comptables. Nous avons procédé à l'appréciation de l'approche retenue par la société et, sur la base des éléments disponibles à ce jour, nous nous sommes assurés du caractère raisonnable des estimations retenues par la société au 31 décembre 2008.

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 aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels,
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, du changement ou de la cessation de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 4 mars 2009

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.  
Catherine Porta  
Associée

Deloitte & Associés  
Christophe Perrau  
Associé

## 20.2.4 Rapport spécial des commissaires aux comptes

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai Georges Gorse - 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : € 84 059 683

### Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Exercice clos le 31 décembre 2008

Mesdames, Messieurs,

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

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions et d'engagements, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions ou engagements en vue de leur approbation.

### Absence d'avis de convention et d'engagement

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement conclu au cours de l'exercice et soumis aux dispositions de l'article L.225 38 du Code de commerce.

### 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.

- Contrat de liquidité avec Mayroy S.A.

Il a été conclu un contrat de liquidité des stocks options entre Ipsen S.A., Mayroy S.A. et la Société Générale Bank & Trust. Selon les termes de ce contrat, Mayroy S.A. donne mandat à la Société Générale Bank & Trust pour assurer la gestion comptable et administrative de ses plans de stocks options, au bénéfice des salariés d'Ipsen S.A.

La charge relative à cette prestation comptabilisée par Ipsen S.A. au cours de l'exercice 2008 s'est élevée à 23 853 € H.T.

- Indemnité de départ du Président Directeur Général

Le Président Directeur Général bénéficie d'un engagement de complément de retraite et d'une indemnité de départ au titre de son mandat social. Cette indemnité est équivalente à trente mois de rémunération, en sus de l'indemnité prévue par la convention collective. Cette indemnité ne sera versée que dans l'hypothèse où le taux de marge opérationnelle récurrente du Groupe est maintenu à 10% minimum sur les trois dernières années précédant son départ.

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

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 4 mars 2009

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

Deloitte & Associés

Département de KPMG S.A.

Catherine Porta

Christophe Perrau

Associée

Associé

## 20.2.5 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai Georges Gorse - 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : € 84 059 683

### Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée Générale du 4 juin 2009

Mesdames, Messieurs les Actionnaires

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur un engagement réglementé qui sera soumis à votre approbation lors de la prochaine assemblée générale.

En application de l'article L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés le 27 février 2009 d'un engagement qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

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

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

### Engagement pris au bénéfice du Président Directeur Général en cas de cessation de ses fonctions

Votre conseil d'administration a approuvé préalablement à la cotation de la société le bénéfice d'un engagement de complément de retraite et d'une indemnité de départ au titre de son mandat social au profit du au Président Directeur Général. Cette indemnité est équivalente à trente mois de rémunération, en sus de l'indemnité prévue par la convention collective. Votre Conseil d'Administration, dans sa séance du 12 décembre 2007 a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ la condition de performance suivante : maintien à 10% minimum du taux de marge opérationnelle récurrente du Groupe sur les trois dernières années précédant son départ.

Votre Conseil d'Administration dans sa séance du 27 février 2009 a approuvé les modifications suivantes apportées :

- L'indemnité de départ est ramenée à vingt-quatre mois de rémunération au titre du mandat social et du salaire, en sus de l'indemnité prévue à la convention collective dont relève l'entreprise
- Le taux minimum de marge opérationnelle récurrente du groupe sur les trois dernières années précédant le départ du Président Directeur Général est porté à 12,5%
- L'indemnité ne sera due qu'en cas de départ contraint suite à un changement de contrôle ou de stratégie

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 10 avril 2009

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.  
Catherine Porta  
Associée

Deloitte & Associés  
  
Christophe Perrau  
Associé

## 20.2.6. Informations relatives à l'activité d'Ipsen

### ■ 20.2.6.1. Faits significatifs de l'exercice

Le détail des faits significatifs de l'exercice est présenté dans la première partie de l'annexe aux comptes annuels.

### ■ 20.2.6.2. Activité

Composition du chiffre d'affaires et des autres produits :

(en milliers d'euros)	2008	2007
Prestations de services	12 544	11 267
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>12 544</b>	<b>11 267</b>

Les prestations de services correspondent aux charges de personnel refacturées aux filiales.

### ■ 20.2.6.3 Résultat

Le tableau ci-après résume les principaux agrégats du compte de résultat :

(en milliers d'euros)	2008	2007
Chiffre d'affaires net	12 544	11 267
Résultat d'exploitation	(6 684)	(8 027)
Résultat financier	633	276
<b>Résultat courant</b>	<b>(6 051)</b>	<b>(7 751)</b>
Résultat exceptionnel	(1 910)	845
Participation des salariés	(336)	(379)
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>(8 297)</b>	<b>(7 285)</b>
Impôt sur les sociétés – Produit	4 523	33 644
<b>Résultat net</b>	<b>(3 774)</b>	<b>26 359</b>

Les charges de personnel supportées par la société étant majoritairement refacturées à des sociétés du Groupe, la perte d'exploitation dégagée en 2008 provient principalement de l'augmentation des postes « autres achats et charges externes » et « dotations pour risques et charges ».

L'amélioration du résultat d'exploitation en 2008 de 1 343 milliers d'euros s'explique, pour l'essentiel, par :

- la diminution de 2 500 milliers d'euros du versement effectué à une compagnie d'assurance d'une part, au titre d'une cotisation destinée à externaliser l'engagement de la société relatif au régime de retraite dont bénéficient les salariés - soit 1 205 milliers d'euros en 2008 contre 3 705 milliers d'euros en 2007,
- et d'autre part, par la prise en charge à hauteur de 1 794 milliers d'euros de la totalité des frais d'émission suite à la conversion anticipée des obligations Tercica Inc. en actions.

Le résultat financier augmente en 2008 de 357 milliers d'euros principalement suite à :

- l'impact positif des variations de la provision pour risque de change sur les obligations Tercica Inc. pour 5 167 milliers d'euros, provenant d'une reprise de provision de 3 085 milliers d'euros sur 2008 à comparer à une dotation de provision de (2082) milliers d'euros en 2007,

- l'absence en 2008 de revenu sur le compte courant ouvert auprès de la trésorerie Groupe, qui représentait 1 980 milliers d'euros en 2007,
- l'augmentation du coût de l'endettement, de (2 237) milliers d'euros, soit (2 811) milliers d'euros en 2008 contre (574) milliers d'euros en 2007,
- l'augmentation des provisions pour dépréciation des actions propres hors contrat de liquidité et non affectées à des plans d'attribution d'actions de 590 milliers d'euros.

### ■ 20.2.6.4. Impôts sur les bénéficiaires

La perte nette de (3 774) milliers d'euros tient compte d'un produit d'intégration fiscale de 4 523 milliers d'euros.

Le produit d'intégration fiscale au 31 décembre 2008 de la société s'établit à 4 523 milliers d'euros contre 33 644 milliers d'euros en 2007, suite à la diminution de l'impôt remonté en 2008 par les filiales au titre de l'intégration fiscale, la charge d'impôt du groupe fiscal restant stable par ailleurs.

### ■ 20.2.6.5. Financement

Le tableau des flux de trésorerie, présenté en annexe, montre une amélioration de la trésorerie à la clôture de 2008, qui s'élève à (76) milliers d'euros, contre (549) milliers d'euros au 31 décembre 2007. Cette amélioration s'explique par les éléments qui suivent.

#### ■ 20.2.6.6. Flux net de trésorerie généré par l'activité

Nous observons une forte augmentation du flux net de trésorerie généré par l'activité 2008 par rapport à 2007.

Ce flux traduit un montant des acomptes sur l'impôt société Groupe plus élevé que le montant de l'impôt des sociétés Groupe de l'exercice 2008.

#### ■ 20.2.6.7. Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement

Ce flux de trésorerie traduit plusieurs éléments :

- La prise de participation dans Tercica Inc. pour 25 435 milliers d'euros,
- La cession des immobilisations corporelles en cours concernant les locaux de Boulogne à la filiale Ipsen Pharma S.A.S. pour 6 602 milliers d'euros,
- Le transfert du dépôt de garantie des nouveaux locaux de Boulogne pour 2 476 milliers d'euros à la filiale Ipsen Pharma S.A.S. en décembre 2008.

#### ■ 20.2.6.8. Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement

Ce flux passe de 47 012 milliers d'euros à (9 409) milliers d'euros au 31 décembre 2008.

Les dividendes versés s'élèvent à 55 027 milliers d'euros contre 50 389 milliers d'euros versés en 2007.

La société a eu principalement recours à la Trésorerie du Groupe pour financer ses opérations, le solde de son compte courant s'élevant ainsi au 31 décembre 2008 à 70 697 milliers d'euros, en hausse de 53 128 milliers d'euros par rapport à son solde du 31 décembre 2007, qui s'élevait à 17 569 milliers d'euros.

Comme visé dans la note 1.2 ci-dessus, la société a versé à un établissement financier au cours de l'exercice 2008 un montant additionnel de un million d'euros au titre de la gestion de son contrat de liquidité souscrit en février 2007. Egalement dans le cadre de son programme de rachat d'actions, la société a mandaté en 2008 un établissement financier pour procéder à l'achat de 246 667 titres pour un montant de 8,3 millions d'euros, dans le cadre de la couverture d'options d'achat ou d'actions gratuites octroyées au personnel. En 2007, le Groupe avait racheté à ce titre 125 000 titres pour un montant de 5,1 millions d'euros, et constitué un Gage-Espèces en faveur de l'établissement financier d'un montant de 19,9 millions d'euros.

#### ■ 20.2.6.9. Événements postérieurs à la clôture

Aucun événement n'est intervenu entre la date de clôture et celle de l'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui, n'ayant pas été pris en considération, soit susceptible d'entraîner une remise en question des comptes eux mêmes ou de rendre nécessaire une mention dans l'annexe aux comptes d'Ipsen S.A.

#### ■ 20.2.6.10. Évolution prévisible et perspectives d'avenir

En 2009, le résultat d'Ipsen S.A sera essentiellement fonction des dividendes que lui verseront ses filiales, des charges financières, et du produit d'intégration fiscale.

#### ■ 20.2.6.11. Filiales et participations

L'essentiel du chiffre d'affaires des filiales de Ipsen S.A. résulte de la commercialisation de spécialités pharmaceutiques prescrites par le corps médical (et pour la plupart remboursées par les régimes nationaux de prise en charge des dépenses de santé).

(en milliers d'euros)	2008		2007	
	Chiffre d'affaires	Résultat	Chiffre d'affaires	Résultat
Ipsen Pharma	776 420	62 750	36 777	25 290
Tercica Inc. (*)	18 071	(58 700)	6 819	(40 466)
Sutrepa	-	137 364	-	(2 963)
Suraypharm	-	(499)	-	(435)

(\*) En principes comptables US et converti en euros au cours moyen de l'exercice concerné.

La liste des filiales et participations est donnée dans l'annexe aux comptes sociaux.

#### ■ 20.2.6.12. Principes et méthodes comptables

Le détail des changements de méthode de l'exercice 2008 et des méthodes retenues est présenté dans la première partie de l'annexe aux comptes annuels.

#### ■ 20.2.6.13. Dépenses somptuaires

Aucune réintégration de frais généraux n'a été effectuée au cours de l'année écoulée.

#### ■ 20.2.6.14. Résultat de l'exercice

Le résultat net de l'exercice représente une perte de (3 774) milliers d'euros.

### ■ 20.2.6.15. Montant des dividendes

Conformément à l'article 243 bis du Code Général des Impôts, nous vous précisons que les distributions de dividendes au cours des trois derniers exercices ont été les suivantes :

en euros	Dividende annuel total	Dividende par action
2006	50 407 010	0,60
2007	50 389 453	0,60
2008	55 026 659	0,66

### ■ 20.2.6.16 Tableau des résultats et autres éléments des cinq derniers exercices de la Société

NATURE DES INDICATIONS (en milliers d'euros)	2004	2005	2006	2007	2008
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
- Capital social	446 863	84 025	84 025	84 044	84 060
- Nombre d'actions	29 302 500	84 024 683	84 024 683	84 043 183	84 059 683
- Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	-	-	-	-	-
- Nombre maximal d'actions futures à créer	-	-	-	-	-

<b>Opérations et résultats de l'exercice</b>					
- Chiffre d'affaires net	432	7 452	9 093	11 267	12 544
- Résultat avant impôts, participation et dotations aux amortissements et provisions	113 743	34 772	(2 864)	(4 870)	(9 125)
- Impôts sur les bénéfices – Profit (charges)	23 073	33 138	24 290	33 644	4 523
- Participation des salariés due au titre de l'exercice	(13)	(198)	(303)	(379)	(336)
- Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	137 761	67 565	20 447	26 359	(3 774)
- Résultat distribué**	91 900	29 303	50 407	50 389	55 027

NATURE DES INDICATIONS (en milliers d'euros)	2004	2005	2006	2007	2008
<b>Résultat par action</b>					
- Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions	5	1	0	0	0
- Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	5	1	0	0	0
- Dividende attribué à chaque action	3,14	1	0,60	0,60	0,66

<b>Personnel</b>					
- Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice *	1	11	18	22	22
- Montant de la masse salariale de l'exercice	254	4 397	6 840	8 251	8 876
- Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.)	131	1 836	2 682	3 789	4 125

\* Y compris les organes de Direction.

\*\* Les dividendes sur actions d'autocontrôle sont portés sur le compte de report à nouveau.



# 21

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

<b>21.1</b>	<b>CAPITAL SOCIAL</b>	<b>272</b>
21.1.1	Montant du capital social	272
21.1.2	Titres non représentatifs du capital	272
21.1.3	Autocontrôle, autodétention et acquisition par la Société de ses propres actions	240
21.1.4	Capital potentiel	272
21.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social	275
21.1.6	Informations sur le capital social de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et détail de ces options (en ce compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent)	275
21.1.7	Modifications du capital social	276
21.1.8	Capital autorisé et non émis	277
<b>21.2</b>	<b>STATUTS</b>	<b>278</b>
21.2.1	Objet social (article 2 des statuts)	278
21.2.2	Administration de la Société	278
21.2.3	Droits et obligations attachés aux actions	278
21.2.4	Assemblées générales (articles 21 à 26 des statuts)	279
21.2.5	Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	279
21.2.6	Franchissements de seuil (article 10.3 des statuts)	280
21.2.7	Identification des porteurs de valeurs mobilières (article 10.2 des statuts)	280
21.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	280
21.2.9	Exercice social (article 27 des statuts)	280
<b>21.3</b>	<b>DIVIDENDES</b>	<b>280</b>
21.3.1	Dividendes distribués au cours des cinq derniers exercices	280
21.3.2	Politique de distribution de dividendes et réserves	281
21.3.3	Délai de prescription	281
<b>21.4</b>	<b>MARCHÉ DES ACTIONS IPSEN</b>	<b>281</b>
21.4.1	Négociation des actions Ipsen	281
21.4.2	Évolution du cours de l'action en Bourse	281

## 21.1 CAPITAL SOCIAL

### 21.1.1 Montant du capital social

---

Au 31 décembre 2008, le capital social de la Société s'élève à la somme de 84 059 683 euros, divisé en 84 059 683 actions ordinaires d'une valeur nominale d'un euro chacune, intégralement souscrites, entièrement libérées et toutes de même catégorie.

### 21.1.2 Titres non représentatifs du capital

---

À la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a émis aucun titre non représentatif du capital social.

### 21.1.3 Autocontrôle, autodétention et acquisition par la Société de ses propres actions

---

L'Assemblée générale des actionnaires, lors de sa réunion du 4 juin 2008, a consenti au Conseil d'administration de la Société une nouvelle autorisation de rachat d'actions et a mis fin à celle donnée précédemment lors de l'assemblée du 6 juin 2007. Conformément à cette autorisation, le Conseil d'administration a décidé, le 4 juin 2008, la mise en œuvre du nouveau programme de rachat d'actions pour une part maximale du capital de 10 %, soit un montant payable par la Société de 630 323 872,50 euros et un prix maximum par action de 75 euros.

Le Groupe a annoncé, le 23 février 2007, qu'il mettait fin au contrat de liquidité mis en place le 16 janvier 2006 avec Exane BNP Paribas et qu'il confiait, à partir du 26 février 2007 et pendant une période d'un an renouvelable par tacite reconduction, la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AMAFI approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005 à Natexis Bleichroder, filiale de Natixis. Pour la mise en œuvre de ce contrat, les moyens suivants ont été affectés au compte de liquidité : 46 838 titres et 1 259 939,79 euros.

Depuis le début du programme le 16 janvier 2006, la Société a, dans le cadre de son contrat de liquidité, acquis 2 994 129 actions pour une valeur brute totale de 78 697 041,49 euros et cédé 1 981 209 actions pour une valeur brute totale de 75 445 830,18 euros.

La commission de gestion du contrat de liquidité s'élève, pour l'année 2008, à 30 772,60 euros.

Par ailleurs, à la suite de la décision du Conseil d'administration de la Société du 12 décembre 2006 d'attribuer un nombre total de 899 500 options de souscription et d'acquisition d'actions,

le Conseil d'administration de la Société a décidé, le 25 janvier 2007, d'allouer jusqu'à 21 millions d'euros à la couverture de ces options d'acquisition d'actions. Dans ce cadre, la Société a conclu avec BNP Paribas, le 19 février 2007, un contrat de gestion partielle de programme de rachat d'actions.

Au titre de ce contrat, la Société a, le 4 septembre 2007, acquis 535 000 actions pour une valeur brute totale de 19 863 779,26 euros.

Suite à la décision du Conseil d'administration du 12 décembre 2007 d'attribuer un nombre total de 160 000 options de souscription et d'achat d'actions et de 27 000 actions gratuites, la société a décidé d'allouer jusqu'à 5 250 000 euros à la couverture de ces options d'acquisition d'actions et des actions gratuites. Dans ce cadre, la Société a conclu avec Natixis Securities, le 17 décembre 2007, un contrat de mandat d'achat de titres.

Au titre de ce mandat, la Société a, le 31 décembre 2007, acquis 125 000 actions pour une valeur brute globale de 5 063 712,53 euros.

Conformément au projet d'attribution d'options d'achat d'actions gratuites, la société a conclu avec Natixis Securities, le 26 juin 2008, un contrat de mandat d'achat de titres servant à couvrir les options d'acquisitions et les actions gratuites. Selon les termes du contrat, la Société a donné mandat à Natixis aux fins de racheter une quantité maximum de 246 667 actions à un cours maximum de 42 euros.

Au titre de ce mandat, la Société a, le 4 juillet 2008, 246 667 actions pour une valeur brute globale de 8 300 819 euros.

### 21.1.4 Capital potentiel

---

#### 21.1.4.1 Options de souscription et d'achat d'actions

L'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société réunie le 19 septembre 2005 a, sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations

sur un marché réglementé, autorisé le Conseil d'administration à consentir des options de souscription ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros. Il ne pourra être

attribué un nombre d'options donnant droit à l'acquisition ou à la souscription d'actions représentant plus de 1 % du capital social de la Société au jour de la décision d'attribution par le Conseil d'administration. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 18 novembre 2008.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, par décision en date du 14 novembre 2005, le Conseil d'administration de la Société a attribué 329 000 options de souscription d'actions (les « Options Ipsen ») au profit des membres du comité de direction (à l'exception de Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque Option Ipsen donne le droit de souscrire à une action nouvelle de la Société au prix de 22,20 euros.

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 2 juin 2006 a mis fin à l'autorisation antérieure et a conféré au Conseil d'administration une nouvelle autorisation d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 871 000 euros. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 2 août 2009.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué :

- 899 500 options dont 533 334 options d'achat d'actions par décision du 12 décembre 2006 au profit de certains membres du comité de direction (en ce compris Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque option donne le droit à une action de la Société. Le prix des options de souscription et d'achat est variable.
- 55 000 options de souscription par décision du 30 mai 2007 au profit de certains membres du comité de direction (hors Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque option donne droit à une action. Le prix de souscription est fixé à 39,06 euros.
- 160 000 options dont 106 668 options d'achat par décision du 12 décembre 2007 au profit de certains membres du comité de direction (hors Jean-Luc Bélingard). Chaque option donne droit à une action. Le prix des options de souscription et d'achat est variable.
- 226 200 options dont 216 200 options d'achat par décision du 29 septembre 2008 au profit de certains membres du comité de direction (hors Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque option donne droit à une action de la Société. Le prix de souscription et d'achat est fixé à 34,68 euros.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des modalités des Options Ipsen ainsi attribuées :

Date de l'assemblée générale	19 septembre 2005	2 juin 2006	2 juin 2006	2 juin 2006	2 juin 2006
Date du Conseil d'administration	14 novembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007	29 septembre 2008
Date d'attribution des options	6 décembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007	29 septembre 2008
Nombre d'options autorisées	1 200 000	1 871 000	1 871 000	1 871 000	1 871 000
Nombre d'options attribuées	329 000	899 500	55 000	160 000	226 200
Nombre de bénéficiaires des options attribuées	92	78	3	2	202
Dont membres du Conseil d'administration	0	1	0	0	0
Nombre d'options caduques	33 800	71 500	0	0	2 500
Prix d'exercice des options attribuées	22,20 €	De 29,88 € à 38,73 € <sup>(1)</sup>	39,06 €	De 38,27 € à 41,33 €	34,68 €
Date de début de la période d'exercice des options attribuées	6 décembre 2009	Du 12 décembre 2010 au 12 décembre 2012 <sup>(2)</sup>	30 mai 2011	12 décembre 2011 et 12 décembre 2012 <sup>(2)</sup>	29 septembre 2012
Date d'expiration des options attribuées	6 décembre 2015	Du 12 décembre 2013 au 12 décembre 2018 <sup>(2)</sup>	30 mai 2017	12 décembre 2017	29 septembre 2018
Nombre d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des options attribuées	295 200	334 666	55 000	53 332	10 000
Effet dilutif maximum de la totalité des options attribuées			0,89 % <sup>(3)</sup>		

(1) 53 bénéficiaires disposent d'options à un prix d'exercice de 29,88 euros ;  
20 bénéficiaires disposent d'options à un prix d'exercice de 33,21 euros ;  
5 bénéficiaires disposent d'options à des prix d'exercice de 33,21 euros, 35,86 euros et 38,73 euros.

(2) Dates différentes en fonction des différentes tranches d'options.

(3) Sur la base du capital social de la Société au 31 décembre 2008.

#### 21.1.4.2 Attribution gratuite d'actions

L'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société réunie le 19 septembre 2005 a, sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé, autorisé le Conseil d'administration à procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros. Il ne pourra être attribué gratuitement un nombre d'actions représentant plus de 1 % du capital social de la Société au jour de la décision d'attribution par le Conseil d'administration. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 18 novembre 2008.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement :

- 23 000 actions par décision en date du 14 novembre 2005 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société ;
- 18 000 actions par décision en date du 12 décembre 2006 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société ;
- 8 000 actions par décision en date du 30 mai 2007 au profit de certains membres du comité de direction de la Société.

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 6 juin 2007 a conféré au Conseil d'administration une nouvelle autorisation d'attribution gratuite d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations

du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros en ce compris l'augmentation de capital correspondant aux actions précédemment attribuées. Cette autorisation a été donnée pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 6 août 2010.

Cette autorisation prévoit également que l'attribution gratuite des actions (les « Actions Gratuites Ipsen ») à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition :

- d'une durée minimale de deux ans à compter de la date d'attribution pour les résidents fiscaux français ;
- d'une durée minimale de quatre ans à compter de la date d'attribution pour les bénéficiaires non résidents fiscaux français à la date d'attribution et qui seraient désignés par le Conseil d'administration.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement :

- 27 000 actions dont 18 000 actions issues de rachat d'actions par décision du 12 décembre 2007 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société.
- 33 100 actions dont 9 200 actions seront issues de rachat d'actions par décision du 29 septembre 2008 au profit de certains cadres de la Société.
- 99 540 actions dont 74 640 actions seront issues de rachat d'actions par décision du 22 janvier 2009 au profit de l'ensemble des salariés du Groupe.
- 29 000 actions dont 21 750 actions seront issues de rachat d'actions par décision du 27 février 2009 au profit du Président directeur général et des membres du comité de direction de la Société.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des modalités des Actions Gratuites Ipsen ainsi attribuées, sous réserve de la réalisation, de conditions de présence et pour certaines attributions de conditions de performance fixées par le Conseil d'administration de la Société :

Date de l'Assemblée générale	19 septembre 2005	19 septembre 2005	19 septembre 2005	6 juin 2007	6 juin 2007	6 juin 2007	6 juin 2007
Date du Conseil d'administration	14 novembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007	29 septembre 2008	22 janvier 2009	27 février 2009
Date d'attribution des droits aux actions	6 décembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007	29 septembre 2008	22 janvier 2009	27 février 2009
Nombre d'actions autorisées	1 200 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000
Nombre de droits aux actions attribués	23 000	18 000	8 000	27 000	33 100	99 540	29 000
Nombre de bénéficiaires des droits aux actions	7	4	2	6	202	3 318	7
<i>Dont membres du Conseil d'administration</i>	1	1	0	1	0	1	1
Nombre de droits aux actions caduques	0	0	0	0	350	0	0
Date d'attribution définitive des actions <sup>(1)</sup>	Du 6 décembre 2007 au 6 décembre 2009	Du 12 décembre 2008 au 12 décembre 2010	30 mai 2009	Du 12 décembre 2009 au 12 décembre 2011	Du 29 septembre 2010 au 29 septembre 2012	Du 22 janvier 2011 au 22 janvier 2013	Du 27 février 2011 au 27 février 2013
Nombre d'actions nouvelles susceptibles d'être émises <sup>(2)</sup>	4 500	1 500	8 000	9 000	23 550	24 900	7 250
Effet dilutif maximum de la totalité des actions attribuées gratuitement				0,09% <sup>(3)</sup>			

(1) Les dates d'attribution varient en fonction de la résidence fiscale française ou étrangère du bénéficiaire à la date d'attribution.

(2) Hors actions acquises

(3) Sur la base du capital social de la Société au 31 décembre 2008 et hors les actions acquises définitivement au 6 décembre 2007 et 12 décembre 2008.

### 21.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Néant.

### 21.1.6 Informations sur le capital social de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et détail de ces options (en ce compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent)

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option ou d'accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de placer sous option le capital social de tout membre du Groupe.

## 21.1.7 Modifications du capital social

Dates des décisions	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission ou d'apport (en euros)	Montant cumulé des primes d'émission ou d'apport (en euros)	Montant nominal cumulé du capital social (en euros)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale par action (en euros)
24/04/2001	Augmentation de capital par incorporation de réserves	0	149 392,24	0,00	0,00	446 863 125,00	29 302 500	15,25
30/06/2005	Augmentation de capital par apport en nature	4 688 400	71 498 100,00	17 500 825,14	17 500 825,14	518 361 225,00	33 990 900	15,25
30/06/2005	Augmentation de capital par apport en numéraire	3 477 345	53 029 511,25	12 970 496,85	30 471 321,99	571 390 736,25	37 468 245	15,25
18/07/2005	Réduction de la valeur nominale des actions	37 468 245	0,00	0,00	30 471 321,99	571 390 736,25	74 936 490	7,625
18/07/2005	Réduction de capital par réduction de la valeur nominale des actions et affectation au compte prime d'émission	0	496 454 245,25	496 454 245,25	526 925 568,24	74 936 490	74 936 490	1,00
07/12/2005	Augmentation de capital par apport en espèces	7 699 507	7 699 507	163 229 548,40	690 155 116,64	82 635 997	82 635 997	1,00
14/12/2005	Augmentation de capital complémentaire par apport en espèces	1 139 008	1 139 008	24 146 969,60	714 302 086,24	83 775 005	83 775 005	1,00
28/12/2005	Augmentation de capital par apport en espèces réservée aux salariés du Groupe	249 678	249 678	4 184 603,28	718 486 689,52	84 024 683	84 024 683	1,00
12/12/2007	Augmentation de capital par incorporation de réserves	18 500	18 500	–	718 486 689,52	84 043 183	84 043 183	1,00
12/12/2008	Augmentation de capital par incorporation de réserves	16 500	16 500	–	718 486 689,52	84 059 683	84 059 683	1,00



## 21.1.8 Capital autorisé et non émis

L'Assemblée générale des actionnaires, lors des réunions du 2 juin 2006 et 6 juin 2007, a délégué au Conseil d'administration de la Société sa compétence à l'effet d'augmenter le capital social selon les modalités suivantes :

Délégations données au Conseil d'administration par l'Assemblée générale	Date de l'Assemblée	Durée	Montant nominal <sup>(1)</sup>			
			Maximum autorisé	Utilisé au cours des exercices précédents	Utilisé au cours de l'exercice	Montant résiduel au 31 décembre 2008
1 - Émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou incorporation au capital de primes, réserves ou bénéfices	06/06/2007	26 mois	15 000 000 <sup>(2)</sup>	0	0	15 000 000
2 - Émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par appel public à l'épargne, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société	06/06/2007	26 mois	15 000 000 <sup>(2)</sup>	0	0	15 000 000
3 - Émission, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société	06/06/2007	26 mois	8 402 468,3 <sup>(3)</sup>	0	0	8 402 468,3
4 - Augmentation de capital par émission d'actions ou attribution gratuite d'actions ou autres titres donnant accès au capital réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise	06/06/2007	26 mois	15 000 000	0	0	15 000 000
5 - Augmentation de capital consécutive à l'attribution gratuite définitive d'actions de la Société en faveur du personnel salarié et des mandataires sociaux	06/06/2007	38 mois	1 200 000 <sup>(4)</sup>	18 500	16 500	1 165 000 <sup>(5)</sup>
6 - Augmentation de capital consécutive à l'attribution d'options de souscription d'actions de la Société en faveur du personnel salarié et des mandataires sociaux	02/06/2006	38 mois	1 871 000 <sup>(6)</sup>	442 998 <sup>(6)</sup>	10 000 <sup>(6)</sup>	1 418 002

(1) En euros.

(2) Plafond commun aux délégations 1 et 2.

(3) Le montant nominal global des actions ordinaires susceptibles d'être émises ne peut être supérieur à 10 % du capital social, soit 8 402 468,3 euros pour un capital de 84 024 683 euros.

(4) Sur ce plafond s'impute l'augmentation de capital correspondant aux actions déjà attribuées gratuitement.

(5) Il a été décidé l'attribution gratuite :

- de 23 000 actions en 2005 dont 18 500 ont été acquises le 6 décembre 2007,
- de 18 000 actions en 2006 dont 16 500 ont été acquises le 12 décembre 2008,
- de 35 000 actions en 2007 dont 18 000 actions seront issues de rachat d'actions,
- de 33 100 actions en 2008 dont 9 200 actions seront issues de rachat d'actions,
- de 128 540 actions en 2009 dont 96 390 actions seront issues de rachat d'actions.

Ces actions seront susceptibles d'être émises à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans ou quatre ans et sous conditions de performance pour certaines attributions et ainsi de donner lieu à des augmentations de capital pour un montant nominal de 78 700 euros.

(6) Sur le plafond de 1 871 000 euros s'imputent à la fois des options de souscription et d'acquisition d'actions.

Il a été décidé l'attribution de :

- en 2006, 899 500 options susceptibles d'être exercées sous conditions se décomposant en 366 166 options de souscription et 533 334 options d'achat.
- en 2007, 215 000 options se décomposant en 108 332 options de souscription et 106 668 options d'achat.
- en 2008, 226 200 options se décomposant en 10 000 options de souscription et 216 200 options d'achat.

L'augmentation de capital susceptible d'être réalisée en vertu de l'exercice des options de souscription, hors options caduques, s'élève à 452 998 euros.

## 21.2 STATUTS

### 21.2.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, en France et dans tout autre pays :

- l'invention, la fabrication, le traitement et le commerce de produits pharmaceutiques, parapharmaceutiques ou cosmétologiques, ainsi que de tous autres produits fabriqués dans les domaines des médicaments et de la chimie fine, et de tous les produits et matériaux utilisés dans la fabrication, le traitement et la commercialisation de tels produits ;

- toutes les activités industrielles et commerciales directement ou indirectement liées à cet objet, y compris les activités de recherche et la création, l'acquisition, la détention, l'exploitation et la vente de brevets, de licences, de savoir-faire et plus généralement de tous droits de propriété intellectuelle et industrielle ; et
- plus généralement, toutes opérations industrielles ou commerciales ou financières ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à son objet social et à tous objets similaires.

### 21.2.2 Administration de la Société

#### 21.2.2.1 Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

#### 21.2.2.2 Mode d'exercice de la Direction générale

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration alors qualifié de Président-Directeur général, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la Direction générale est effectué par le Conseil d'administration pour une durée qui ne peut être inférieure à un an.

### 21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions

#### 21.2.3.1 Répartition statutaire des bénéfices (article 29 des statuts)

Après approbation des comptes et constatation de l'existence d'un bénéfice distribuable tel qu'il est défini par la loi, l'Assemblée générale décide d'inscrire celui-ci à un ou plusieurs postes de réserves, dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer. Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est prélevé cinq pour cent (5 %) au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social.

L'Assemblée générale peut décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en numéraire ou en actions.

La part de chaque actionnaire dans les bénéfices et sa contribution aux pertes est proportionnelle à sa quotité dans le capital social.

#### 21.2.3.2 Forme des valeurs mobilières émises par la Société (article 9 des statuts)

Les valeurs mobilières émises par la Société sont nominatives ou au porteur au choix de leur titulaire. Leur matérialité résulte alors de leur inscription au nom du ou des titulaires sur des comptes tenus à cet effet dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi, par la Société ou son mandataire pour les valeurs mobilières nominatives et par un intermédiaire habilité pour les valeurs mobilières au porteur.

#### 21.2.3.3 Droits de vote des actionnaires (article 26.1 des statuts)

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque membre de l'Assemblée a autant de voix qu'il possède ou représente d'actions, sans limitation.

Toutefois, un droit de vote double est attaché à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même titulaire depuis deux ans au moins. Le droit de vote double d'une action cesse de plein droit à sa conversion au porteur, ainsi qu'à son transfert, sauf s'il intervient du nominatif au nominatif par suite de succession ab intestat ou testamentaire, de partage de communauté entre époux, ou de donation entre vifs, entre conjoints ou au profit de parents au degré successible.

#### 21.2.3.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Il n'existe pas de règles particulières concernant les modalités de modifications des droits des actionnaires qui se font conformément à la loi.

### 21.2.4 Assemblées générales (articles 21 à 26 des statuts)

#### 21.2.4.1 Assemblée générale ordinaire

L'Assemblée générale ordinaire reçoit le rapport de gestion du Conseil d'administration et les rapports des Commissaires aux comptes, approuve les comptes annuels, statue sur l'affectation des résultats et la répartition du bénéfice. Elle nomme et révoque les administrateurs et fixe leur rémunération dans les conditions prévues par la loi ou les statuts. Elle nomme les Commissaires aux comptes.

L'Assemblée générale ordinaire confère au Conseil d'administration les autorisations que ce dernier juge bon de lui demander et qui ne sont pas réservées à l'Assemblée générale extraordinaire.

D'une manière générale, l'Assemblée générale ordinaire statue sur tous objets qui n'emportent pas modification directe ou indirecte des statuts.

L'Assemblée générale ordinaire annuelle est réunie chaque année dans les six mois suivant la clôture du précédent exercice, sauf prorogation de ce délai par décision de justice.

#### 21.2.4.2 Assemblée générale extraordinaire

L'Assemblée générale extraordinaire peut modifier les statuts en toutes leurs dispositions. Elle ne peut cependant augmenter les engagements des actionnaires, ni changer la nationalité de la Société, si ce n'est dans les conditions prévues par la loi ou les conventions internationales.

L'Assemblée extraordinaire est seule qualifiée pour vérifier et approuver tous apports en nature et avantages particuliers.

#### 21.2.4.3 Convocation et réunion des Assemblées générales

Les Assemblées générales sont convoquées par le Conseil d'administration ou, à défaut, par les Commissaires aux comptes ou toute personne habilitée par la loi. Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

L'ordre du jour de l'Assemblée générale est arrêté par l'auteur de la convocation. Toutefois, un ou plusieurs actionnaires ou le comité d'entreprise ont la faculté de requérir, dans les conditions déterminées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas

inscrite à l'ordre du jour. Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement. L'ordre du jour d'une assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Tout actionnaire a le droit d'assister aux Assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, sur simple justification de sa qualité.

Le droit de participer aux Assemblées générales est subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'enregistrement comptable des titres au porteur est constaté par une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité.

#### 21.2.4.4 Quorum

L'Assemblée générale ordinaire ne délibère valablement, sur première convocation, que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance, possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Aucun quorum n'est requis sur deuxième convocation. Le quorum est calculé sur l'ensemble des actions composant le capital social, déduction faite des actions privées du droit de vote en vertu de la loi ou des stipulations des statuts de la Société.

L'Assemblée générale extraordinaire ne peut délibérer valablement que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance, possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. À défaut de ce dernier quorum, la deuxième Assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification et dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par les dispositions réglementaires en vigueur.

### 21.2.5 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Néant.

### 21.2.6 Franchissements de seuil (article 10.3 des statuts)

Outre l'obligation légale d'information figurant à l'article L. 233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, de quelque manière que ce soit, un nombre d'actions représentant un pour cent du capital ou des droits de vote, ou tout multiple de ce pourcentage, est tenue d'informer la Société du nombre total et du pourcentage d'actions et de droits de vote dont elle est titulaire, par télécopie confirmée le même jour par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, dans le délai de cinq jours de Bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils.

Cette obligation s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues au paragraphe précédent chaque fois que la

fraction du capital ou des droits de vote devient inférieure à l'un des seuils prévus au paragraphe précédent.

En cas de non-respect des obligations stipulées aux deux paragraphes précédents, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote pour toute Assemblée générale qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration. Sauf en cas de franchissement de l'un des seuils prévus à l'article L. 233-7 du Code de commerce, la privation des droits de vote n'interviendra qu'à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale, d'un ou de plusieurs actionnaires détenant un pour cent du capital et des droits de vote de la Société.

### 21.2.7 Identification des porteurs de valeurs mobilières (article 10.2 des statuts)

La Société, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements, est en droit de demander, à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central, le nom ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse ou, selon

le cas, le siège social des détenteurs de valeurs mobilières conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées générales, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les valeurs mobilières peuvent être frappées.

### 21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Le capital social et les droits attachés aux actions qui le composent peuvent être modifiés dans les conditions prévues par la loi, les statuts de la Société ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

### 21.2.9 Exercice social (article 27 des statuts)

Chaque exercice social a une durée de douze mois qui commence le premier janvier et finit le trente et un décembre de chaque année civile.

## 21.3 DIVIDENDES

### 21.3.1 Dividendes distribués au cours des cinq derniers exercices

Au cours des cinq exercices sociaux clos respectivement les 31 décembre 2004, 31 décembre 2005, 31 décembre 2006, 31 décembre 2007 et 31 décembre 2008, la Société a procédé aux distributions de dividendes suivantes :

	Dividendes versés au cours des exercices clos le 31 décembre				
	2008	2007	2006	2005	2004
Nombre total d'actions ouvrant droit aux dividendes	84 043 183	84 024 683	84 024 683	29 302 500	29 302 500
Montant net de la distribution (en milliers d'euros, hors avoir fiscal)	55 468,5 (*)	50 414,8 (*)	50 414,8 (*)	29 302,5	91 900
Montant net du dividende par action (en euros, hors avoir fiscal)	0,66	0,60	0,60	1,00	3,14

(\*) Y compris dividendes sur actions propres portées en report à nouveau.

### 21.3.2 Politique de distribution de dividendes et réserves

La politique de distribution des dividendes est définie par le Conseil d'administration de la Société, après analyse notamment des résultats et de la situation financière de la Société. La Société a pour objectif de poursuivre, lors des exercices futurs, une politique de distribution de dividendes cohérente avec sa stratégie de développement, qui devrait se traduire par une distribution d'un dividende d'un montant total

au moins égal à 30 % de son résultat net consolidé. Cet objectif ne constitue cependant pas un engagement de la Société qui pourra, pour chaque exercice social, au vu notamment de ses résultats financiers, de ses besoins en investissements et de ceux relatifs à la gestion de son endettement, décider de modifier sa politique de distribution de dividendes, voire de ne pas distribuer de dividende.

### 21.3.3 Délai de prescription

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

## 21.4 MARCHÉ DES ACTIONS IPSEN

### 21.4.1 Négociation des actions Ipsen

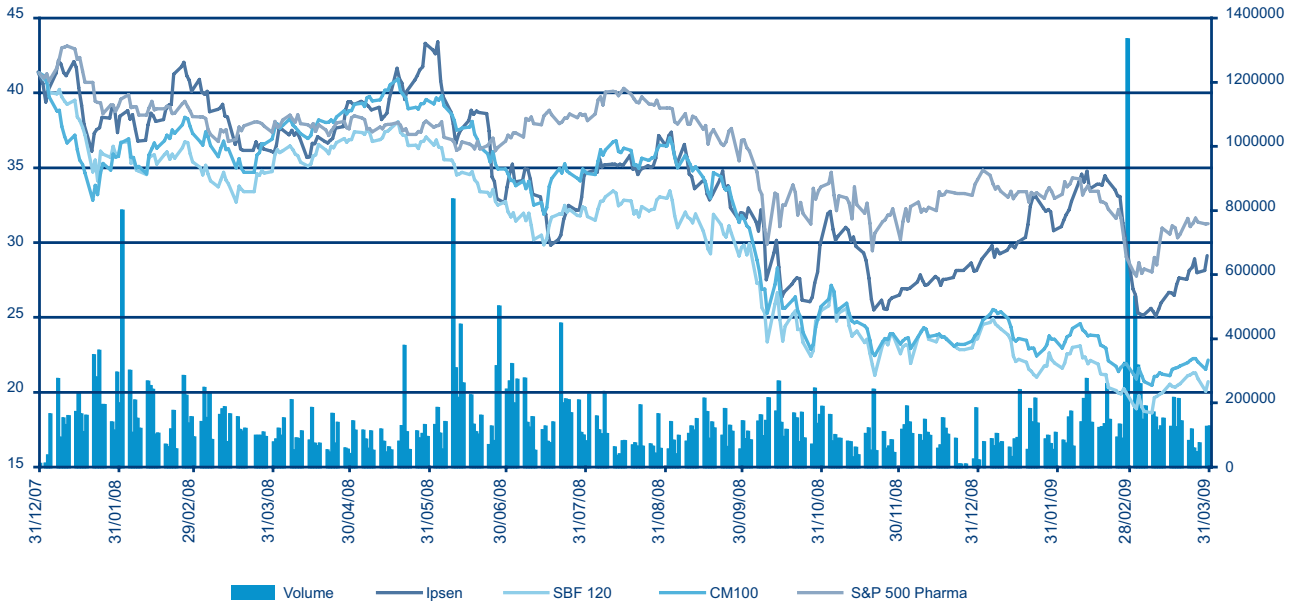
Place de cotation	Marché Eurolist by Euronext™ - compartiment A
Code ISIN	FR0010259150
Mnémonique	IPN
Dénomination FTSE	486 – Pharmacie
Secteur d'activité ICB	4577 – Pharmacie

### 21.4.2 Évolution du cours de l'action en Bourse

Les actions de la Société sont négociées sur le marché Eurolist by Euronext™ depuis le 7 décembre 2005, avec un prix d'introduction de 22,20 euros par action. Les premiers jours qui ont suivi la première cotation ont été marqués par un volume important échangé, ce qui est habituel en pareil cas. Le prix de l'action depuis sa cotation s'est établi à une valeur constamment supérieure à son cours d'introduction.

- Depuis le 24 décembre 2007, l'action de la Société est entrée dans l'indice de référence SBF120.
- Les titres de la Société sont admis au Système à Règlement Différé (« SRD ») depuis le 28 mars 2007.
- Le nombre d'actions en circulation s'élève à 84 059 683.

Cours de l'action moyen entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 mars 2009	33,81 €
Plus haut	43,27 €
Plus bas	24,94 €
Variation en % (entre le cours le plus haut et le cours au 1 <sup>er</sup> janvier 2008)	6,9 %
Nombre moyen d'actions négociées par jour entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 mars 2009	141 437

**Comparaison de l'évolution du cours de l'action Ipsen avec celle des principaux indices boursiers du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 mars 2009 (Source : Reuters)**



# 22

## CONTRATS IMPORTANTES

<b>22.1</b>	<b>ACCORDS DANS LES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS PAR LE GROUPE</b>	<b>284</b>
22.1.1	Accords en oncologie	284
22.1.2	Accords en endocrinologie	286
22.1.3	Accords en neurologie et dans le domaine de la toxine botulique	289
<b>22.2</b>	<b>ACCORDS EN MÉDECINE GÉNÉRALE</b>	<b>291</b>
22.2.1	Schwabe (Karlsruhe, Allemagne)	291
22.2.2	Novartis (Bâle, Suisse), Sanofi-Aventis (Strasbourg, France)	291
22.2.3	Indena (Milan, Italie)	292
22.2.4	Merck Sharp & Dohme Ltd (Hoddesdon, United Kingdom)	292
22.2.5	GTF (Boulogne-Billancourt, France)	292
<b>22.3</b>	<b>AUTRES ACCORDS</b>	<b>293</b>
22.3.1	Bayer (Leverkusen, Allemagne)	293
22.3.2	Octagen et Université Emory (Atlanta, États-Unis)	293

Le Groupe commercialise ses produits soit directement avec ses forces de vente soit par l'intermédiaire de tiers à qui il a confié la responsabilité de la vente de ses produits au moyen d'accords de licence ou autres. Par ailleurs, le Groupe bénéficie de la confiance de tiers qui lui confient l'exploitation commerciale de leurs produits tels que, par exemple, Décapeptyl®, NutropinAq®, ou Nisis® et Nisisco®. Dans certains cas, le Groupe a conclu des accords avec des sociétés tierces pour la fabrication de produits ou de matières premières dans le cadre de ses accords de commercialisation.

Le Groupe complète la mise en œuvre de son programme interne de Recherche et Développement au moyen de contrats de collaboration avec des équipes universitaires

et des sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie. Ces collaborations permettent au Groupe d'accéder à des technologies de pointe dans des domaines complexes de compétence.

Cette politique de collaboration permet au Groupe de financer le développement de ses produits tout en complétant la gamme de ses produits existants. Le Groupe recherche en permanence des collaborations de haute qualité, complémentaires et durables pour la commercialisation de ses produits et en matière de Recherche et Développement.

## 22.1 ACCORDS DANS LES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS PAR LE GROUPE

### 22.1.1 Accords en oncologie

#### 22.1.1.1 Debiopharm (Lausanne, Suisse)

Le Groupe entretient une collaboration continue avec Debiopharm depuis 1983, année au cours de laquelle il a conclu son premier accord de licence avec cette dernière afin de fabriquer et commercialiser Décapeptyl®. Cet accord de licence a été renouvelé en octobre 2002. Il porte sur le savoir-faire et les brevets de Debiopharm relatifs au principe actif triptoréline et à ses divers sels (en particulier pamoate), commercialisés sous la marque déposée Décapeptyl®. Les formulations d'acétate de Décapeptyl® ont représenté 35,1 % des ventes de Décapeptyl® en 2008 et ne sont plus protégées par un brevet d'invention.

L'accord de licence avec Debiopharm confère au Groupe (i) le droit de fabriquer Décapeptyl® dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays dont principalement la Suède et Israël), (ii) le droit exclusif de commercialiser Décapeptyl® dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains pays, dont principalement la Suède, Israël, l'Iran et le Japon) et (iii) le droit co-exclusif (avec Debiopharm) de commercialiser Décapeptyl® en Iran, au Japon, en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

Cet accord de licence doit se poursuivre, pays par pays, jusqu'aux dates suivantes: (i) le 31 juillet 2010 pour tout pays régi par cet accord et non-couvert par un brevet de Debiopharm et pour tout pays régi par cet accord où la protection par brevet dont bénéficie Debiopharm expirerait avant le 31 juillet 2010 et (ii) la date d'expiration du dernier des brevets couverts par l'accord dans les autres pays. Dans le cadre de cet accord, le Groupe paie différents niveaux de redevances à Debiopharm en fonction du territoire et du volume des ventes, avec une augmentation du taux de redevance au-dessus d'un certain seuil de chiffre d'affaires. Le Groupe a également le droit de bénéficier d'une réduction des redevances en cas de concurrence par un produit générique, celle-ci se renforçant si les parts de marché de Décapeptyl® diminuent de façon significative au-dessous d'un certain seuil défini marché par marché. L'accord conclu par le Groupe ne stipule aucune clause de redevances minimales. Cet accord contient, en outre, une clause de changement de contrôle qui

peut être mise en jeu dans le cas où l'une des parties fait l'objet d'un changement de contrôle qui aurait pour effet de créer un préjudice substantiel aux intérêts de l'autre partie en relation avec Décapeptyl®. À la date d'enregistrement du présent document de référence, le Groupe n'a pas connaissance d'un changement de contrôle affectant Debiopharm.

En octobre 2007, le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays. Le Groupe accèdera ainsi aux nouvelles formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, pour laquelle une demande d'enregistrement a été déposée en Europe en septembre 2008 pour le traitement du cancer localement avancé ou métastatique de la prostate.

Le 30 avril 2008, le Groupe et Debiopharm ont conclu un contrat de licence conférant au Groupe le droit exclusif de commercialiser le produit sous les marques Salvacyl®, Salvacyl LP®, Moapar®, et Salvapar™ dans le traitement de la paraphilie (déviations et perversions sexuelles sévères) dans les mêmes territoires concédés pour le Décapeptyl®.

#### 22.1.1.2 GTx Inc. (Memphis, Tennessee, États-Unis)

Le 7 septembre 2006, GTx Inc a concédé au Groupe une licence exclusive pour le développement et la commercialisation de citrate de torémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), ainsi que tous produits contenant du torémifène, dans toutes indications, à l'exception du traitement et de la prévention du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États Indépendants) (le «Territoire Européen»). Les parties se sont aussi concédées mutuellement un droit de première négociation pour le développement, le marketing, la vente et la distribution de tous nouveaux produits contenant un SERM dans le domaine de la prévention et le traitement du cancer de la prostate et des effets secondaires de ce traitement ou de toutes autres indications choisies d'un commun accord par les parties.

Le citrate de torémifène est développé dans le cadre d'une nouvelle stratégie de modulation des récepteurs aux œstrogènes, qui pourrait produire un bénéfice clinique réel dans la prévention du cancer de la prostate chez les hommes présentant un risque élevé (indication HGPIN – néoplasie intraépithéliale de haut grade), et pour le traitement des effets secondaires multiples de l'hormonothérapie anti-androgénique dans le cancer avancé de la prostate (indication ADT – thérapie anti-androgénique).

En février 2008, GTX a présenté les résultats de la première étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, pour l'indication ADT : le citrate de torémifène 80 mg a satisfait le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires de cette étude. GTX a annoncé que la FDA (*Food and Drug Administration*) a accepté le dépôt de sa demande de mise sur le marché du citrate de torémifène avec une date finale d'examen (PDUFA) le 30 octobre 2009.

Le Groupe prendra en charge tous les coûts de développement clinique, réglementaire et de lancement liés à la commercialisation du citrate de torémifène sur le Territoire Européen dans les deux indications ADT et HGPIN. GTX Inc reste de la même manière responsable de tous les coûts de développement hors du Territoire Européen. Cependant, le Groupe pourrait rembourser à GTX Inc une fraction des coûts de développement du citrate de torémifène aux États-Unis si certaines conditions sont remplies.

Conformément aux stipulations du contrat, le Groupe doit notifier à GTX Inc son choix de conserver le droit de commercialiser le citrate de torémifène et les autres produits contenant du torémifène dans l'indication HGPIN (« l'Élection »). En cas d'Élection par le Groupe et en fonction de la date de cette Élection, le Groupe devra verser à GTX Inc un paiement additionnel ainsi qu'une prime sur sa part des coûts de développement passés supportés par GTX Inc aux États-Unis pour le développement de cette indication. Si le Groupe ne notifie pas son Élection à GTX Inc dans un délai donné, le Groupe n'aura pas à rembourser à GTX Inc sa part des coûts de développement passés supportés par GTX Inc aux États-Unis pour cette indication et GTX Inc aura la possibilité de mettre fin au droit du Groupe de commercialiser le produit dans cette indication dans le Territoire Européen. Dans un tel cas, le Groupe sera dans l'obligation de transférer à GTX Inc l'intégralité des droits du Groupe relatifs au citrate de torémifène dans l'indication HGPIN (y compris les données cliniques relatives au produit dans cette indication ainsi que les demandes et autorisations de mise sur le marché correspondantes).

Le Groupe a accepté de verser à GTX Inc des redevances représentant environ 15 % des ventes de produits contenant du torémifène pouvant croître à environ 25 % en fonction des niveaux de prix de vente atteints et qui varieront en fonction de l'indication dans laquelle le produit est vendu. Le paiement de ces redevances pourra faire l'objet de réductions en cas de concurrence de la part de produits génériques ou dans l'hypothèse où le Groupe serait dans l'obligation de prendre en licence des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers qui seraient contrefaits du fait de la commercialisation du citrate de torémifène. Par ailleurs, le Groupe pourra être délivré de son obligation de commercialisation dans les pays où il ne serait pas commercialement raisonnable de lancer le produit. Le Groupe achètera la matière première auprès d'un tiers et sera responsable de la fabrication du produit fini.

### 22.1.1.3 Spirogen (Londres, Royaume-Uni)

Le Groupe a signé en mai 2003 un accord de partenariat avec la société Spirogen qui est une société de biotechnologie anglaise. Ce partenariat est composé, d'une part, d'un accord de développement et de licence relatif au développement et à la commercialisation par le Groupe d'une molécule anticancéreuse brevetée, le BN 2629 (SJK-136) et, d'autre part, d'un accord de recherche d'autres molécules anticancéreuses par la mise en œuvre d'une technologie de ciblage de gènes brevetée par Spirogen. L'accord de recherche a expiré en 2008 sans être renouvelé par les parties.

En application de l'accord de développement et de licence, le Groupe détient une licence exclusive mondiale sur les brevets et le savoir-faire de Spirogen pour fabriquer, utiliser et vendre le BN 2629 et ses composés analogues ou de remplacement. Cet accord demeurera en vigueur jusqu'à ce que l'ensemble des paiements dus par le Groupe à Spirogen au titre de cet accord aura été effectué, date à laquelle les licences et droits accordés au Groupe par Spirogen deviendront non-exclusifs, irrévocables et libres de toute obligation de paiement. Spirogen accorde également au Groupe une licence mondiale non-exclusive pour utiliser et exploiter la technique de ciblage des gènes brevetée par Spirogen.

Conformément aux stipulations de l'accord de développement et de licence, le Groupe est convenu d'effectuer certains paiements échelonnés à Spirogen lors de la signature de l'accord et la réalisation de certaines phases de développement. Le Groupe est aussi convenu de verser certaines redevances sur les ventes de produits contenant du BN 2629 avec des réductions de redevances spécifiques pour les ventes effectuées dans les territoires qui ne sont pas visés par les brevets ou celles affectées par la concurrence des produits génériques. Les redevances sont payables pour les ventes de médicaments contenant du BN 2629, réalisées sur des territoires couverts par un brevet jusqu'à la plus lointaine des deux dates suivantes: (i) le dixième anniversaire de la date de la première commercialisation du produit ou (ii) la date d'expiration du brevet dans le pays concerné. Les redevances sont payables pour les ventes de médicaments contenant du BN 2629 sur des territoires non-couverts par un brevet jusqu'à la plus proche des deux dates suivantes: (i) le dixième anniversaire de la date de la première commercialisation ou (ii) la date d'expiration du dernier des brevets couvrant le BN 2629 dans le monde.

L'accord prévoit aussi des réductions de redevances dans l'éventualité où le Groupe serait obligé d'obtenir une licence de droits de propriété intellectuelle et de savoir-faire auprès d'un tiers afin de pouvoir continuer à fabriquer, utiliser ou vendre le BN 2629 ou ses composés analogues et de remplacement. Le Groupe a accepté d'assumer les frais liés à la fabrication de toute fourniture clinique et commerciale du BN 2629 et de tout médicament contenant ce composé.

Le Groupe a le droit de résilier cet accord de développement et de licence pendant la phase de développement sous réserve de respecter un préavis de six mois. En cas de résiliation, tous droits et toutes licences accordés au Groupe en vertu de l'accord seront caducs et toutes les informations acquises relatives au BN 2629 et aux produits le contenant seront restituées à Spirogen.

En mai 2003, le Groupe a aussi pris une participation dans le capital de Spirogen. Au 31 décembre 2008, le Groupe détenait 17,28 % du capital de la société Spirogen.

#### 22.1.1.4 bioMérieux (Marcy l'Etoile, France)

En septembre 2007, bioMérieux et le Groupe ont conclu un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une molécule (BN 83495) actuellement développée par le Groupe pour le traitement du cancer du sein. Dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux est chargé de concevoir un test

de diagnostic permettant d'identifier les patientes susceptibles de bénéficier de ce nouveau traitement inhibiteur de l'enzyme stéroïde sulfatase. Ce test est mis au point sur la plate-forme bioMérieux de biologie moléculaire. Le développement du test est co-financé par les deux parties. En cas de succès du développement de ce test, il accompagnera le développement clinique de BN 83495 en vue d'une potentielle future collaboration commerciale.

### 22.1.2 Accords en endocrinologie

#### 22.1.2.1 Université de Tulane (Nouvelle-Orléans, États-Unis)

En vertu de l'accord conclu en juin 1990, l'université de Tulane a concédé au Groupe une licence mondiale exclusive de fabrication, d'utilisation et de vente du Lanreotide, principe actif de la Somatuline® et de la Somatuline® Autogel®. L'accord se poursuit jusqu'à l'expiration des brevets correspondants. En outre, l'accord couvre toute formulation future utilisant ce principe actif jusqu'à l'expiration des brevets correspondants. Le Groupe paie différents niveaux de redevances à l'université de Tulane en fonction du territoire concerné. L'accord ne stipule aucune clause de redevances minimales. La période d'exclusivité de cet accord diffère en fonction du territoire: (i) dans les territoires où l'université de Tulane détient un brevet, en ce compris les États-Unis, la période d'exclusivité court jusqu'à l'expiration du brevet correspondant et (ii) dans les territoires où l'université de Tulane n'est pas titulaire d'un brevet, la période d'exclusivité est de dix ans à compter de la première vente commerciale du produit concerné.

#### 22.1.2.2 Genentech (San Francisco, États-Unis)

##### Accord de distribution portant sur NutropinAq®

L'accord exclusif de distribution conclu en septembre 2002 par le Groupe avec Genentech porte sur NutropinAq®, une formulation liquide d'hormones de croissance humaine pour administration quotidienne, produite au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Dans le cadre de cet accord, le Groupe dispose du droit exclusif de commercialiser, dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon), NutropinAq® et NutropinAq® Pen Cartridge® (configuration du dispositif utilisé pour l'administration quotidienne de la formulation liquide NutropinAq®) et toute amélioration de ces produits, pour une période de 20 ans à compter de la mise sur le marché de NutropinAq®. Le Groupe dispose également du droit d'utiliser les marques existantes de Genentech, à savoir NutropinAq®, NutropinAq® Pen et NutropinAq® Pen Cartridge® ainsi que toute nouvelle marque dont Genentech se servira pour commercialiser, dans les territoires qui ne sont pas régis par l'accord de distribution conclu avec le Groupe, les produits concernés.

Le Groupe a accepté de verser à Genentech des paiements échelonnés lorsque certains seuils de chiffres d'affaires nets seront atteints. Le Groupe devra convenir avec Genentech des paiements commerciaux échelonnés pour chaque produit avant de déposer toute demande d'autorisation réglementaire liée à la commercialisation d'un tel produit. Le Groupe a également accepté de payer des redevances basées sur le montant total du chiffre d'affaires annuel de chaque produit dans le territoire régi par l'accord de distribution. Le produit NutropinAq® est protégé

par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet Européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq® selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors, ne devait pas couvrir le produit NutropinAq®. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de Recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq®. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq® contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

Genentech a le droit de résilier cet accord dans certains cas, notamment dans le cas où le Groupe ne parviendrait pas à mettre sur le marché les produits dans des délais convenus ou s'il ne réussit pas à atteindre certains objectifs. Si le chiffre d'affaires annuel d'un produit dans un pays particulier baisse au-dessous d'un certain seuil déterminé, les droits et licences accordés en vertu de cet accord pourront, à la libre appréciation de Genentech, devenir non-exclusifs dans le pays concerné.

##### Accord de Recherche et Développement

Suite à l'accord sur NutropinAq®, le Groupe a conclu avec Genentech un accord de Recherche et Développement en novembre 2004 portant sur le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plates-formes technologiques de Genentech, du Groupe ou de tiers. À l'issue de la période initiale de recherche, Genentech et le Groupe pourront décider, soit de prolonger la période de recherche, soit de procéder conjointement ou individuellement au développement des produits résultant de la recherche, soit de mettre fin au contrat. Le Groupe détient le droit d'exploiter le produit résultant de la recherche dans le monde, à l'exception des États-Unis, du Canada, du Mexique et du Japon moyennant paiement de redevances à Genentech ; Genentech détient le droit d'exploiter ce produit aux États-Unis, au Canada, au Mexique et au Japon moyennant, sous certaines conditions, paiement de redevances au Groupe.

##### Accords relatifs à Increlex

Tercia.a conclu avec Genentech un accord de licence nord-américain et un accord de licence pour les territoires



hors Amérique du Nord pour Increlex® (IGF-1), respectivement le 15 avril 2002 et le 25 juillet 2003. Suite à l'acquisition de Tercica, ces accords confèrent au Groupe le droit exclusif de développer, fabriquer et commercialiser l'IGF-1 dans le monde et dans l'ensemble des indications à l'exception du traitement des maladies du système nerveux central et du diabète (hors Amérique du Nord). Aux termes de ces accords, Genentech dispose d'un droit d'option sur le produit pour les indications hors maladies orphelines ainsi que pour le traitement du diabète.

En contrepartie de ces droits, le Groupe s'est engagé à payer à Genentech certains montants liés à l'atteinte de certains seuils de chiffres d'affaires.

#### **Accord relatif au produit combinant IGF-1 et hormone de croissance**

Le 6 juillet 2007, Tercica a conclu un accord de licence avec Genentech pour le développement et la commercialisation d'un produit combinant IGF-1 et hormone de croissance. Aux termes de ce contrat et suite à l'acquisition de Tercica, le Groupe développe le produit dans les indications pédiatriques (enfants de petite taille) ainsi que dans des indications pour les adultes. Genentech dispose d'un droit d'option pour participer au développement et à la commercialisation du produit dans l'ensemble des indications: cette option est exerçable à certains stades prédéterminés du développement. En cas d'exercice par Genentech de son droit d'option, les parties partageront les coûts et les revenus générés par le produit en fonction des indications et Genentech remboursera au Groupe un pourcentage des coûts de développement supportés par le Groupe. En l'absence d'exercice par Genentech de son droit d'option, le Groupe paiera des redevances à Genentech sur la base des ventes du produit correspondant réalisées par le Groupe.

#### **Accord de Transaction avec Insméd**

Le 5 mars 2007, Genentech, Tercica et Insméd ont conclu un accord transactionnel mettant fin à leurs différends relatifs au produit développé et commercialisé par Insméd, Iplex® (IGF1 et BP3). Aux termes de cet accord, Insméd conserve des droits limités pour le développement et la commercialisation d'Iplex® et Insméd confère à Genentech et au Groupe des droits d'option pour co-développer le produit dans toutes indications autorisées. Dans le cas où le Groupe ou Genentech exercerait son option, le Groupe ou Genentech rembourserait à Insméd une fraction des coûts de développement et partagerait avec Insméd les futurs coûts de développement ainsi que les profits réalisés lors de la vente du produit.

#### **22.1.2.3 Auxilium (Philadelphie, États-Unis)**

En mars 2004, le Groupe a conclu un contrat de licence avec la société Auxilium pour la distribution de Testim® 50mg Gel, un gel s'appliquant sur la peau, dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Mexique, du Canada et du Japon. Ce produit a été développé par Auxilium sur la base de brevets appartenant à la société Bentley Pharmaceuticals. Le Groupe sera titulaire des autorisations de mise sur le marché qui seront obtenues. Cette licence comprend également le droit d'utilisation de la marque Testim®, appartenant à Auxilium.

Le 24 novembre 2008, le Groupe et Auxilium ont conclu un accord fixant les conditions de la résiliation anticipée par les parties du contrat de licence. Les autorisations de mise sur le marché de Testim® seront transférées à un tiers sélectionné par Auxilium et le Groupe cessera de commercialiser le

produit dès le transfert de la dernière autorisation de mise sur le marché (ou le 24 novembre 2010). En contrepartie du transfert des autorisations de mise sur le marché de Testim®, Auxilium est tenu de verser au Groupe des sommes forfaitaires payables à la signature du contrat de résiliation et au transfert des principales autorisations de mise sur le marché.

#### **22.1.2.4 Roche (Bâle, Suisse)**

Suite à l'accord d'option de licence signé en octobre 2003 par le Groupe avec différentes sociétés du groupe Roche, Roche a exercé le 19 juillet 2006, son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077. Cet analogue du GLP-1 a démontré des signes encourageants d'efficacité et les dernières données résultant des études cliniques de phase I et II ont montré que la molécule pouvait potentiellement être administrée plus aisément que les autres molécules de sa classe, facilitant ainsi l'observance des patients. Ces droits sont accordés exclusivement à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais du Groupe) et en France où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing.

Depuis l'exercice de son option, Roche a versé au Groupe des montants à hauteur de 71,4 millions d'euros. Le Groupe pourrait recevoir un montant total supplémentaire pouvant atteindre 156,3 millions d'euros, en fonction de la réussite des phases du développement clinique, de fabrication, réglementaire et commerciale. De plus, le Groupe recevra des redevances progressives d'environ 15% sur les ventes mondiales du produit. Depuis l'exercice de l'option, Roche est entièrement responsable du développement et de la fabrication du produit et détiendra par conséquent les autorisations de mise sur le marché. Roche prendra totalement en charge la suite du développement du BIM 51077, à l'exception du Japon où les dépenses seront partagées à 50% entre Roche et Teijin.

Depuis le 7 novembre 2008, Roche bénéficie d'un droit de premier refus sur les molécules GLP-1 non sélectionnées.

Roche est tenu de verser au Groupe, au titre de sa licence, des redevances calculées au prorata des ventes. Roche sera détenteur des autorisations de mise sur le marché et sera responsable vis-à-vis des autorités nationales de la commercialisation du produit. Roche assurera, par ailleurs, la fabrication et la livraison des produits finis à compter de la phase III.

Le 8 décembre 2008, une filiale du Groupe, Biomeasure (basée à Milford, MA, États-Unis) a été assignée en Louisiane (États-Unis) par les administrateurs de « Tulane Educational Fund » (Université de Tulane) et par le Dr David H. Coy, lesquels allèguent une inexécution contractuelle par Biomeasure et que le Dr David H. Coy est un inventeur de certains des brevets relatifs à l'analogue du GLP-1 que le Groupe a donné en licence à Roche. Le Groupe évalue actuellement ce dossier.

#### **22.1.2.5 Teijin (Tokyo, Japon)**

En juillet 2003, le Groupe a conclu avec le groupe Teijin une collaboration en matière de Recherche et Développement. Le groupe Teijin est un groupe industriel japonais spécialisé dans la production et la vente de produits pharmaceutiques et médicaux, de soins médicaux à domicile, de fibres et de produits chimiques et plastiques. Cette collaboration concerne d'une part, le développement de quatre produits du Groupe et la commercialisation des produits issus du programme de

développement de ces produits par Teijin au Japon, et d'autre part, le développement et la commercialisation par le Groupe en « Europe » (Union européenne et pays situés à l'ouest de la Russie, en ce compris la Russie) du febuxostat (Adenuric), un produit de Teijin pour le traitement des symptômes associés à l'hyperuricémie.

Les produits concédés à Teijin pour le développement et la commercialisation au Japon par Teijin sont :

- Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie, SSTR-2 pour le traitement de la rétinopathie diabétique et BIM 44058 (analogue de PTHrP) pour le traitement de l'ostéoporose, sur lesquels le Groupe a accordé à Teijin des droits exclusifs ; et
- le BIM 51077 (analogue du GLP-1 - traitement des diabètes de type II) sur lequel le Groupe a accordé à Teijin des droits co-exclusifs avec Roche (Chugai au Japon) ; en février 2004, le Groupe et Teijin ont conclu un premier avenant au contrat de collaboration relatif à BIM 51077 au terme duquel le Groupe a consenti une option à Teijin sur l'ensemble des molécules lui appartenant et comprises dans la famille des GLP-1.

Teijin a mené une étude de phase II avec Somatuline® Autogel® qui a été achevée en novembre 2008. Le début d'une étude de phase III avec la Somatuline® Autogel® est prévu pour le troisième trimestre 2009. Teijin poursuit des travaux de phase I avec BIM 51077 et BIM 44058.

Les coûts de développement sont supportés par Teijin en totalité pour le développement de SSTR-2 et PTH et à hauteur de 50 % pour le développement de Somatuline® Autogel® et de GLP-1. Les accords portant sur le GLP-1, SSTR-2 et PTH et Somatuline® Autogel® contiennent, au profit du Groupe, une clause de veto sur les publications.

Pour chacun de ces produits, les droits de commercialisation reviendront au Groupe à l'expiration d'une période de dix ans d'exploitation commerciale.

En ce qui concerne le febuxostat, en vertu d'un contrat de distribution et de promotion conclu le 24 juillet 2006, Teijin et le Groupe ont fixé les conditions définitives d'exploitation exclusive par le Groupe du produit en Europe. Les coûts de développement en Europe du Febuxostat seront supportés par le Groupe, sauf en ce qui concerne les coûts de réalisation des essais cliniques qui pourraient être demandés par les autorités réglementaires pour l'enregistrement du Febuxostat en Europe, qui seront partagés entre Teijin et le Groupe. Les droits de commercialisation reviendront à Teijin à l'expiration d'une période de dix ans d'exploitation commerciale. L'accord portant sur le Febuxostat contient une clause réciproque de notification préalable des projets de publications.

Febuxostat est actuellement en cours d'enregistrement au Japon (Teijin), aux États-Unis (TAP) et a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en Europe en mai 2008 sous la marque Adenuric® (procédure centralisée).

#### 22.1.2.6 Asterion Ltd (Sheffield, Royaume-Uni)

En décembre 2003, le Groupe et Asterion ont conclu un contrat de recherche et de licence en vertu duquel Asterion mène un programme de recherche portant sur la génération de molécules agonistes ou antagonistes de l'hormone de croissance. Ces travaux de recherche ont été prorogés en 2008. Le Groupe contribue à ces travaux notamment par le

versement de sommes forfaitaires. L'orientation stratégique et le déroulement des travaux de recherche sont supervisés par un comité de pilotage constitué de représentants du Groupe et d'Asterion. Les résultats de ces travaux de recherche sont la propriété du Groupe.

Par ailleurs, le Groupe bénéficie d'une licence exclusive et mondiale des brevets et savoir-faire relatifs à la technologie d'Asterion en vue du développement et de l'exploitation commerciale de toute molécule agoniste ou antagoniste de l'hormone de croissance. Cette licence est consentie pour la durée des brevets, en contrepartie du paiement par le Groupe à Asterion de sommes de montants différents, forfaitaires et payables en fonction de l'avancement du développement, de l'atteinte de seuils de chiffres d'affaires avec ces molécules et du paiement de redevances calculées sur ce chiffre d'affaires.

#### 22.1.2.7 Radius (Cambridge, États-Unis)

En septembre 2005, le Groupe a signé un accord de licence avec la société Radius aux termes duquel le Groupe a conféré à Radius le droit exclusif de développer, fabriquer et distribuer une molécule appartenant au Groupe et dénommée BIM 44058 (ainsi que ses analogues) en utilisant la technologie de formulation retard mise au point par le Groupe et ce, pour le développement d'un médicament dans le domaine du traitement de l'ostéoporose.

Cette licence est accordée pour le monde entier, à l'exception du Japon (sauf en ce qui concerne la fabrication), territoire sur lequel le Groupe a déjà accordé une licence exclusive sur cette molécule au groupe japonais Teijin (voir description de l'accord ci-dessus). Par ailleurs, le Groupe aura la possibilité de promouvoir ou de vendre en co-marketing avec Radius le produit fini en France. Radius est responsable du développement global de la molécule et en financera l'intégralité des coûts. Radius sera aussi détenteur des autorisations de mise sur le marché et sera responsable vis-à-vis des autorités nationales de la commercialisation du produit. Le Groupe assurera la fabrication de la molécule jusqu'à la fin des études de phase II puis, après transfert de technologie, Radius aura la charge de la fabrication de la molécule et du produit fini commercialisé ; Radius fournira alors Teijin pour les besoins de la commercialisation du produit au Japon.

Radius est tenu de verser au Groupe des montants différents, forfaitaires et payables en fonction du succès des diverses phases de développement et d'enregistrement du produit final, ainsi qu'en fonction du niveau du chiffre d'affaires généré par ce produit final. Radius versera en outre au Groupe des redevances calculées au prorata des ventes. Radius a la possibilité de sous-traiter ou de sous-licencier tout ou partie de ses obligations, notamment dans le cadre de travaux de développement phase III, sous réserve du respect par les sous-licenciés et sous-traitants de l'ensemble des conditions de l'accord conclu avec le Groupe. En cas de sous-licence, Radius versera au Groupe une fraction des paiements reçus de la part de son ou ses sous-licenciés. Le contrat de licence prendra fin, au plus tard, (i) à l'expiration du dernier brevet couvrant le produit ou (ii) à l'expiration d'un délai de 10 ans à compter de la première vente du produit. À l'expiration du contrat, Radius bénéficiera d'une licence gratuite et perpétuelle sur les droits licenciés.

En septembre 2007, Radius a annoncé avoir accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du



BIM 44058 pour des montants pouvant atteindre 510 millions d'euros au maximum. Dans ce contexte, le Groupe pourrait recevoir jusqu'à 25% des montants reçus par Radius. Dans le cas où Novartis exercerait son option, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule et en financerait l'intégralité des coûts.

### 22.1.2.8 Tercica (Brisbane, Californie, États-Unis)

Le Groupe a conclu un accord définitif de fusion avec Tercica Inc. en Juin 2008 afin d'acquérir le solde d'environ 44,9 millions d'actions de Tercica Inc. (sur une base totalement diluée) non encore détenues par le Groupe dans le capital de Tercica Inc. au prix de 9 dollars par action payable en numéraire, soit un montant total d'acquisition d'environ 373 millions de dollars. Dans le cadre de cette transaction, le Groupe a exercé ses warrants afin d'acheter des actions Tercica pour un prix d'exercice de 37 millions de dollars et convertit ses obligations en actions Tercica. Le Groupe a financé cette opération aux moyens de ses disponibilités financières internes existantes.

#### Les accords de licence

Les accords de licence relatifs à Somatuline® Autogel® et à Increlex® conclus en juillet 2006 entre le Groupe et Tercica sont maintenus en tant qu'accords intra-groupes.

Somatuline® Autogel® a été approuvé par les autorités réglementaires canadiennes en juillet 2006. La FDA (*Food and Drug Administration*) a approuvé en août 2007 la mise sur le marché de Somatuline® Depot Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis pour le traitement de l'acromégalie.

L'EMA a accepté de conférer à Increlex® un statut de «médicament orphelin». La Commission européenne a approuvé en août 2007 la mise sur le marché d'Increlex® dans l'Union européenne pour le traitement à long terme des retards de croissance

chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1.

### 22.1.2.9 Celera (Alameda, États-Unis)

Le Groupe et Celera, une filiale d'Applera Corporation, ont conclu un accord de collaboration en novembre 2007 pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance. La première étape de cette collaboration porte sur la découverte et la caractérisation de marqueurs génétiques en rapport avec cette maladie. En cas de succès de cette première étape, un des objectifs clés sera ensuite de développer des prédicteurs diagnostiques destinés aux études cliniques du Groupe qui pourraient être utilisés à des fins commerciales comme des tests de diagnostic accompagnant les traitements du Groupe destinés aux patients présentant un retard de croissance. La première phase de la collaboration sera financée par le Groupe: le financement des phases suivantes dépendra du succès de la première étape.

### 22.1.2.10 Erasmus Medical Centre (Rotterdam, Pays-Bas)

Au cours de l'année 2007, le Groupe a conclu et étendu une alliance avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-bas. Cette collaboration prend la forme d'une part de l'acquisition par le Groupe de la demande de brevet international déposée le 13 avril 2006 par Erasmus MC relatif à la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance pour le traitement de l'acromégalie. D'autre part, les équipes de recherche du Groupe et de l'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (ERINE), créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC, collaboreront afin d'identifier et de développer des concepts thérapeutiques et des produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

## 22.1.3 Accords en neurologie et dans le domaine la toxine botulique

### 22.1.3.1 Health Protection Agency (HPA) (Porton Down, Royaume-Uni)

L'accord de licence conclu par le Groupe avec le HPA porte sur la toxine botulique type A, principe actif de Dysport®. Dans le cadre de son accord conclu en 1994 avec le HPA, le Groupe bénéficie jusqu'en septembre 2019, d'une part, d'une licence mondiale exclusive d'utilisation et de vente de la neurotoxine botulique de type A produite par le HPA et, d'autre part, du droit co-exclusif avec HPA de produire cette toxine selon les procédés de HPA. En vertu d'un avenant conclu en septembre 2001, le Groupe a construit les installations nécessaires pour la production par le Groupe de la toxine botulique de type A, cette production ayant débuté courant 2004; le Groupe est désormais déchargé de l'obligation de s'approvisionner en toxine botulique auprès de la HPA. Dans le cadre de cet accord, le Groupe paie des redevances à la HPA sur la base du chiffre d'affaires résultant de la vente de produits contenant de la toxine botulique de type A, notamment sous la marque Dysport®, avec des clauses de redevances minimales. Par un avenant en date du 6 avril 2007, le Groupe et HPA ont étendu la durée de cette licence jusqu'au 31 décembre 2036.

### 22.1.3.2 Medicis (Scottsdale, États-Unis)

En mars 2006, le Groupe a conclu avec Aesthetica Ltd, une filiale intégralement contrôlée par Medicis, un accord de développement et de distribution de certaines formulations de toxine botulique en médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. Ce contrat a une durée initiale expirant en septembre 2019 qui a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2036. Le Groupe a cédé la marque Reloxin® à Aesthetica pour le monde entier et le Groupe bénéficiera, hors des États-Unis, du Canada et du Japon, d'une licence sur cette marque Reloxin® ou d'une autre marque si Reloxin® s'avère ne pas être la marque retenue. En vertu d'un contrat de garantie signé concomitamment, Medicis s'est engagé à garantir toutes les obligations d'Aesthetica.

En vertu de cet accord, Aesthetica finance et réalise le programme de développement permettant l'obtention des enregistrements et autorisations nécessaires à la vente de produits aux États-Unis, au Canada et au Japon. Selon les stipulations de cet accord, le Groupe dépose et est propriétaire des enregistrements de produits (*Biologics Licence Applications*);

toutefois, en vertu d'un amendement de novembre 2006, le Groupe a confié à Aesthetica la responsabilité du dépôt du dossier d'enregistrement auprès de la FDA aux États-Unis et du transfert de la propriété de cet enregistrement au Groupe une fois l'approbation d'exploitation obtenue.

Aesthetica a accepté d'effectuer certains paiements échelonnés au Groupe : 90,1 millions de dollars à la signature de l'accord, 26,5 millions de dollars à la réalisation de certaines étapes de développement, 75,0 millions de dollars à l'approbation du produit par la FDA, 2,0 millions de dollars à l'approbation du produit au Japon, soit un total de 193,6 millions de dollars. Le Groupe fabriquera et fournira le produit à Aesthetica pour la durée de l'accord et recevra d'Aesthetica des redevances et un prix de fourniture équivalent à 30 % du chiffre d'affaires net réalisé par Aesthetica.

Le 12 juillet 2006, le Groupe et Medicis ont annoncé mettre un terme à leurs discussions en vue de la commercialisation par Medicis de la toxine botulique du Groupe, Reloxin<sup>®</sup>, en dehors des États-Unis, du Canada et du Japon ; Medicis a par conséquent versé 35 millions de dollars au Groupe.

Suite à une lettre de non-approbation de la part de la FDA sur le fondement d'une insuffisance d'informations nécessaires aux fins d'évaluation de la demande reçue en février 2008, le Groupe a déposé une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (BLA) pour Reloxin<sup>®</sup> en médecine esthétique en mars 2008. La date de la décision relative à l'autorisation de mise sur le marché de Reloxin<sup>®</sup> a été fixée au 13 avril 2009.

### 22.1.3.3 Galderma (Lausanne, Suisse)

Le Groupe a conclu un accord de distribution et de développement avec Galderma Pharma SA, une société suisse détenue conjointement par Nestlé et L'Oréal, pour la distribution de certaines formulations de toxine botulique dans le domaine esthétique dans l'Union européenne, la Russie (sous réserve d'un paiement complémentaire), les pays d'Europe de l'Est et d'Asie Centrale, Israël et le Liban. Dans le cas où le Groupe envisagerait de conférer à un tiers des droits de distribution pour ce produit en dehors du territoire réservé à Galderma (et Medicis), Galderma bénéficierait d'un droit de première négociation sur ces droits.

Cet accord est conclu pour une durée initiale s'achevant en septembre 2019. Il pourra être renouvelé, sous certaines conditions, à l'initiative de Galderma pour une durée supplémentaire expirant en décembre 2036.

Le produit sera distribué sous une marque déterminée par Galderma.

Les parties collaboreront à la stratégie réglementaire du produit dans les indications de médecine esthétique.

Galderma s'engage à réaliser des études cliniques nécessaires pour soutenir l'enregistrement du produit dans sa première indication esthétique ainsi que toutes études cliniques nécessaires afin d'obtenir l'enregistrement d'une nouvelle indication pour le produit. Toutes les autorisations de mise sur le marché ainsi que les données générées par ces études cliniques seront détenues par le Groupe.

Galderma a versé au Groupe un montant initial de 10 millions d'euros et jusqu'à 20 millions d'euros supplémentaires si certaines conditions sont remplies, telles que l'obtention d'autorisations de mise sur le marché et les lancements sur certains territoires. Le Groupe fournira le produit fini à Galderma à un prix déterminé et Galderma paiera au Groupe des redevances assises sur son chiffre d'affaires, la somme de ces paiements devant être approximativement égale à 40 % des ventes nettes de Galderma.

En décembre 2007, le Groupe a accordé à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport<sup>®</sup> dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay. La commercialisation de Dysport<sup>®</sup> dans ces pays et ces indications a débuté.

### 22.1.3.4 Vernalis plc (Winnersh, Grande-Bretagne)

Le 1<sup>er</sup> juillet 2008, le Groupe a finalisé l'acquisition des droits d'Apokyn<sup>®</sup> et les opérations commerciales de Vernalis inc. aux États-Unis ainsi que la prise de participation au capital de Vernalis Plc.

En conséquence, au 1<sup>er</sup> juillet 2008, le Groupe a acquis la totalité des titres de Vernalis Inc. pour 1,4 million de dollars (0,8 million d'euros) et a souscrit 35 253 134 nouvelles actions ordinaires au prix de £0,0726 (7,26 pences) par actions Vernalis Plc soit 2,6 millions de livres sterling (3,2 millions d'euros) et a acquis les droits et actifs relatifs au développement et à la commercialisation du médicament Apokyn<sup>®</sup> pour 13,9 millions de dollars (9,0 millions d'euros nets d'amortissement) dont la reprise d'engagements de réalisation d'études post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) relatif au produit Apokyn<sup>®</sup> (9,6 millions de dollars soit 7,0 millions d'euros).

Le projet de création de joint venture avec Vernalis Plc. ayant été abandonné, le Groupe a réglé en décembre 2008 un montant de 1,0 million de dollars (0,7 million d'euros) tel que prévu contractuellement.

Cette opération a apporté au Groupe l'expertise d'une équipe commerciale dédiée et expérimentée en neurologie qui se charge déjà de la commercialisation d'Apokyn<sup>®</sup> aux États-Unis auprès de neurologues, dont beaucoup seront potentiellement des prescripteurs de Dysport<sup>®</sup>.

## 22.2 ACCORDS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

### 22.2.1 Schwabe (Karlsruhe, Allemagne)

Le Groupe entretient des liens de longue date avec Schwabe concernant en particulier les extraits de *Ginkgo biloba* et notamment l'extrait EGb 761®, principe actif de Tanakan®. Ces relations entre le Groupe et Schwabe ont été contractualisées dans le cadre de la convention de coopération conclue le 27 juillet 2005 relative (i) à l'approvisionnement et à la fourniture de feuilles de *Ginkgo biloba*, (ii) à la fabrication d'extraits de *Ginkgo biloba* et en particulier de l'extrait EGb 761®; (iii) aux brevets, savoir-faire et marque EGb 761® et aux médicaments contenant l'extrait EGb 761® et (iv) aux activités de recherche et développement sur l'extrait EGb 761® et aux médicaments contenant l'extrait EGb 761®. Ce contrat de coopération prend acte du fait que le Groupe et Schwabe détiennent des participations communes dans les sociétés suivantes, qui constituent la chaîne de fabrication soit de l'extrait EGb 761®, soit d'autres extraits végétaux :

- **les sociétés agricoles :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50% du capital social de deux sociétés, Saint-Jean-d'Illac et Garnay, situées respectivement en France et aux États-Unis, qui cultivent des arbres de *Ginkgo biloba* afin de récolter et sécher les feuilles de ces arbres (desquelles est extrait l'EGb 761®);
- Schwabe et le Groupe détiennent chacun un pourcentage égal (37,5% ou 35,75%, selon le cas) du capital social de deux sociétés situées dans les provinces du Shangdon et du Jiangsu en Chine, dont l'activité consiste dans l'achat et le séchage des feuilles vertes de *Ginkgo biloba* vendues à Cara Partners (décrite ci-dessous) ou à Schwabe;

- **les sociétés irlandaises :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50% des parts d'associés dans Wallingstown Company Limited, située à Cork, en République d'Irlande et intervenant dans la fabrication de l'EGb 761®;
- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50% des droits indivis dans Cara Partners, située à Cork, en République d'Irlande qui fabrique et vend l'EGb 761®. Le contrat d'association (*partnership deed*) relatif à Cara Partners a été renouvelé avec effet en février 2003. Après cette date, l'association sera réputée conclue pour une durée indéterminée, chacun des associés pouvant y mettre un terme en respectant un préavis de six mois; et

- **Linnea :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50% du capital social de Linnea, société de droit suisse située à Locarno, en Suisse, et dont l'activité consiste à fabriquer et à vendre des extraits de *Ginkgo biloba* autres que l'extrait EGb 761®, et d'autres extraits végétaux.

L'accord de coopération prévoit un approvisionnement exclusif du Groupe en feuilles de *Ginkgo biloba* et extraits EGb 761® auprès des sociétés visées ci-dessus. Conformément à ce contrat, le Groupe et Schwabe sont convenus de la constitution d'un comité de pilotage des politiques (i) d'achat de feuilles de *Ginkgo biloba* par les sociétés irlandaises et Linnea auprès des sociétés agricoles, (ii) de fabrication et de fourniture d'extrait EGb 761® par les sociétés irlandaises au Groupe et à Schwabe exclusivement et (iii) de stockage des feuilles et d'extraits de *Ginkgo biloba*.

Parallèlement, Schwabe, qui est propriétaire de brevets d'invention couvrant l'extrait EGb 761® et sa méthode de fabrication, d'une part, s'est réservé le droit de fabriquer l'extrait EGb 761® pour ses besoins sur le marché allemand et, d'autre part, a consenti (i) aux sociétés irlandaises, la licence gratuite de ses brevets (sans droit d'accorder des sous-licences) pour fabriquer l'extrait EGb 761® et le vendre exclusivement au Groupe et à Schwabe et (ii) au Groupe, la licence gratuite de ses brevets (avec droit d'accorder des sous-licences à des tiers) pour fabriquer et vendre des médicaments à base d'extrait EGb 761®. Cette licence est exclusive pour la France au profit du Groupe et Schwabe s'est réservé l'exclusivité d'exploitation des médicaments à base d'extrait EGb 761® en Allemagne.

Par ailleurs, en vertu des stipulations de ce contrat de coopération, le Groupe et Schwabe se sont réciproquement et gratuitement consentis, sous certaines conditions, le droit d'utiliser la marque EGb 761® et le droit d'en concéder des sous-licences à des tiers sur tous les territoires où cette marque est enregistrée, en relation avec des médicaments à base d'extrait EGb 761®. Enfin, ce contrat de coopération est conclu pour la durée du contrat d'association (*partnership deed*) relatif à Cara Partners.

### 22.2.2 Novartis (Bâle, Suisse), Sanofi-Aventis (Strasbourg, France)

En novembre 1997, Sanofi-Aventis a conclu un accord avec Novartis pour commercialiser Nisis®, la marque utilisée pour commercialiser valsartan (un antagoniste de l'angiotensine II) et Nisisco®, la marque utilisée pour commercialiser une combinaison fixe de valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Sanofi-Aventis détenait les marques pour les deux produits et avait obtenu les autorisations de mise sur le marché pour la distribution, la vente et l'administration de ces produits en France. En mars 2003, le Groupe a conclu un accord avec

Novartis et Sanofi-Aventis en vertu duquel Sanofi-Aventis a accepté, d'une part, de résilier son accord avec Novartis et, d'autre part, de céder au Groupe les marques Nisis® et Nisisco® et leurs autorisations de mise sur le marché. À la même date, le Groupe a conclu un contrat de cession de marques et un accord transitoire de coopération avec Sanofi-Aventis.

Dans le cadre de ces accords, Sanofi-Aventis a accepté de céder au Groupe la propriété des marques Nisis® et Nisisco®, ainsi que sa clientèle et son savoir-faire relatifs à ces produits.

Conformément au contrat de cession de marques, le Groupe a versé à Sanofi-Aventis certains montants relatifs à la cession des marques lors de la signature des accords connexes décrits ci-dessous et lors de la cession au Groupe des autorisations de mise sur le marché de Nisis® et Nisisco®, de la clientèle et du savoir-faire de Sanofi-Aventis. La réalisation de la cession des autorisations de mise sur le marché de Nisis® et Nisisco® est intervenue le 30 avril 2003.

En mars 2003, le Groupe a également conclu avec Novartis un accord de distribution de Nisis® et Nisisco®. Conformément à cet accord, le Groupe bénéficie d'un droit co-exclusif (avec Novartis qui conserve son droit d'utiliser les produits à son profit) pour commercialiser et distribuer Nisis®, Nisisco® et toute amélioration apportée à ces produits en France, en

Andorre et à Monaco. Le Groupe s'est engagé à acheter certaines quantités de Nisis® et Nisisco® à Novartis à des prix qui varient en fonction du dosage et à réaliser des minima de ventes révisés annuellement. Si les ventes s'établissent en dessous d'un seuil établi, Novartis aura le droit de résilier l'accord en respectant un préavis de 90 jours. Novartis pourra aussi résilier l'accord, sous réserve du respect d'un délai de préavis de 60 jours, en cas de changement de contrôle du Groupe. L'accord de distribution se poursuivra jusqu'à l'expiration du brevet pour valsartan en mai 2011.

Le 28 janvier 2009, Ipsen a conclu un second accord avec Novartis pour la co-promotion en France de l'antihypertenseur Exforge® renforçant ainsi l'engagement du Groupe en France dans la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires.

### 22.2.3 Indena (Milan, Italie)

Outre le brevet de Schwabe relatif aux extraits de *Ginkgo biloba* visé ci-dessus, il existe un brevet pour la fabrication d'extraits de *Ginkgo biloba* contenant l'EGB 761® et de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba* détenu par Indena. En vertu de l'accord de licence qu'il a conclu avec Indena en juillet 1996, le Groupe bénéficie d'un droit exclusif pour fabriquer, utiliser et vendre des extraits de *Ginkgo biloba*, en ce compris l'EGB 761®, pour une utilisation dans des médicaments, dans le cadre du brevet d'Indena et avec le savoir-faire de celle-ci au sein de l'Union européenne.

Indena conserve, pour ce qui la concerne, le droit de vendre des extraits de *Ginkgo biloba* aux clients situés au

Royaume-Uni, au Danemark, en Suède et en Finlande, mais exclusivement pour une utilisation dans des produits finis non-pharmaceutiques (tels que des aliments diététiques, des compléments alimentaires et des produits cosmétiques). L'accord se poursuit jusqu'à la date à laquelle expirera le brevet au sein de l'Union européenne, soit en 2009. Le Groupe a accepté de payer à Indena une redevance calculée en fonction des ventes nettes dans chaque pays concerné, pour autant (i) que le brevet concerné soit valable dans le pays concerné et (ii) que le savoir-faire d'Indena demeure confidentiel dans le pays concerné mais dans ce dernier cas, au plus tard jusqu'au 4 juillet 2006.

### 22.2.4 Merck Sharp & Dohme Ltd (Hoddesdon, United Kingdom)

Le Groupe a conclu en janvier 2007 un accord de co-marketing en France d'Adrovanse®, une association fixe d'alendronate monosodique et de colecalciférol indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque d'insuffisance en vitamine D. Conformément aux stipulations

de ce contrat d'une durée de 10 ans, le Groupe assurera le marketing et la commercialisation de ce produit sous le nom d'Adrovanse® en France qu'il achètera exclusivement auprès de Merck Sharp & Dohme Ltd.

### 22.2.5 GTF (Boulogne-Billancourt, France)

En août 2007, le Groupe a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008. Le Groupe a également accordé au groupe GTF une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de

transfert de propriété de ces marques à l'issue de la licence. Le Groupe fournit le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continue à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

## 22.3 AUTRES ACCORDS

### 22.3.1 Bayer (Leverkusen, Allemagne)

Conformément à l'accord de redevances conclu par le Groupe en janvier 1985, celui-ci a concédé à Bayer une licence exclusive pour l'utilisation et la vente de produits dont l'activité biologique et la structure chimique sont semblables à celles de protéines procoagulantes du facteur VIII humain dans le monde entier, à l'exception du continent américain, du Japon, de Taïwan, de la Corée du Sud, de Hong Kong, de l'Indonésie, des Philippines, de la Thaïlande, de Singapour, de la Malaisie, de l'Australie, de l'Allemagne, de l'Autriche et de la Suisse. Cet accord régit notamment l'utilisation et la vente par Bayer de Kogenate®, un produit du facteur VIII humain qui a été à l'origine développé à la suite d'une collaboration entre Genentech et les laboratoires Speywood (acquis par le Groupe en 1994). Conformément à l'accord de partenariat conclu avec Genentech, le Groupe a bénéficié du droit exclusif d'utiliser et de vendre des produits du facteur VIII humain, en ce compris Kogenate®, dans le monde entier, à l'exception des territoires exclus mentionnés ci-dessus dans lesquels Genentech dispose du droit d'utiliser et de vendre Kogenate®.

Cet accord s'achèvera à la plus tardive des deux dates suivantes : (i) quinze ans à partir de la date de mise sur le marché d'un produit du facteur VIII humain concerné ou (ii) la date d'expiration du dernier des brevets relatif à un tel produit. Kogenate® a été mis sur le marché au cours du second semestre 1994 et le dernier des brevets pour Kogenate® expire en avril 2009. À titre indicatif, il est précisé que les montants des redevances perçues par le Groupe à ce titre ont été de 38,7 millions d'euros en 2006, de 47,6 millions d'euros en 2007 et 18,8 millions d'euros en 2008.

Le Groupe et Bayer ont récemment constaté un désaccord sur le terme du contrat de licence et le Groupe considère être en possession d'une documentation solide démontrant que le terme de ce contrat de licence se situe pendant le deuxième trimestre 2009. Bayer considère pour sa part que les redevances pourraient arrêter d'être payées à compter de mai 2008. Le 31 décembre 2008, le Groupe a assigné Bayer pour inexécution du contrat, agissement de mauvaise foi et enrichissement sans cause en relation avec la licence exclusive accordée par le Groupe à Bayer.

### 22.3.2 Octagen et Université Emory (Atlanta, États-Unis)

En mai 1998, Octagen a conclu un accord mondial exclusif de licence avec l'Université Emory. Cet accord porte sur le savoir-faire et les brevets de cette dernière et autorise Octagen à utiliser, vendre et fabriquer des produits de faible antigénicité (LAP) et de basse immunogénicité (LIP), dont notamment les gènes qui correspondent aux molécules des LAP et LIP dans la thérapie génique et l'infusion de protéines.

En septembre 1998, le Groupe a acquis une participation dans le capital de la société Octagen et Octagen a signé à son tour un accord exclusif mondial de sous-licence avec le Groupe, qui permet à celui-ci d'utiliser, de vendre et de fabriquer des produits intégrant des LAP et LIP. Conformément à cet accord, Octagen a accepté de mener des essais précliniques et cliniques financés par Octagen et le Groupe a accepté de financer certaines activités de recherche sur les LAP et les LIP pour une période de temps limitée.

Dans le cadre de la relation entre le Groupe et Octagen et des accords de licence et de sous-licence correspondants, le Groupe a finalisé des travaux cliniques de phase II sur une molécule dénommée OBI-1.

En juin 2008, le Groupe et Octagen ont signé un accord d'achat en vertu duquel le Groupe a acquis tous les actifs d'Octagen liés à OBI-1 permettant ainsi au Groupe de contrôler l'ensemble du développement clinique d'OBI-1. En contrepartie de cette cession, le Groupe a versé 10,5 millions de dollars à Octagen au titre de premier paiement et versera certains paiements échelonnés supplémentaires à Octagen sous réserve de l'obtention de l'autorisation de procéder à une étude de phase III et des autorisations de mise sur le marché du produit en Europe et aux États-Unis (montant total 26 millions de dollars) ainsi que de redevances basées sur le chiffre d'affaires futur d'OBI-1 dont le taux est déterminé en fonction d'une échelle mobile ascendante en fonction de certains seuils de vente. Le Groupe a par ailleurs cédé intégralement à Octagen sa participation dans cette société.





## 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

---

Néant.

## 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

---

Pendant la durée de validité du présent document de référence, les statuts, les rapports des Commissaires aux comptes et les états financiers des trois derniers exercices, ainsi que tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques de la Société et de ses filiales des trois derniers exercices, évaluations et déclarations établis par un expert, lorsque ces documents sont prévus par la loi et tout autre document prévu par la loi, peuvent être consultés au siège social de la Société.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès d'Ipsen (65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne – Tél. : +33 (0)1 58 33 50 00) ainsi que sur les sites Internet d'Ipsen ([www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)) et de l'Autorité des Marchés Financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

## 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

---

Les participations de la Société ne concernent que des sociétés du Groupe. Elles sont décrites dans le chapitre 7 «Structure juridique du Groupe» et leurs impacts financiers figurent dans les annexes aux comptes consolidés de la Société figurant au Chapitre 20 «Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société» du présent document de référence.



# 26

## DOCUMENTS PRÉSENTÉS OU SOUMIS À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DES ACTIONNAIRES DU 4 JUIN 2009

26.1	PRÉSENTATION DU RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE	296
26.1.1	Éléments du rapport du Conseil d'administration inclus dans le document de référence	296
26.1.2	Rapport du Conseil d'administration sur l'ordre du jour de l'Assemblée générale mixte du 4 juin 2009	297
26.2	ORDRE DU JOUR ET TEXTE DES RÉOLUTIONS PROPOSÉES PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION	300
26.2.1	Ordre du jour	300
26.2.2	Texte intégral des résolutions proposées par le Conseil d'administration	300
26.3	COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008	306
26.4	RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS	306
26.5	COMPTES CONSOLIDÉS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008	306
26.6	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS	306
26.7	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES	306
26.8	TABLEAU DES CINQ DERNIERS EXERCICES	306
26.9	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT	306
26.10	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES HUITIÈME, NEUVIÈME DIXIÈME, ONZIÈME, DOUZIÈME ET TREIZIÈME RÉOLUTIONS	307
26.11	PROGRAMME DE RACHAT D'ACTIONS	309

## 26.1 PRÉSENTATION DU RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Le Conseil d'administration convoque les actionnaires en Assemblée Générale Mixte le 4 juin 2009, afin de rendre compte de l'activité de la Société au cours de l'exercice social ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et clos le 31 décembre 2008, et soumettre à leur approbation les comptes annuels et consolidés de cet exercice. Les actionnaires sont également réunis à l'effet notamment (i) de ratifier le transfert du siège social, et (ii) de renouveler certaines autorisations financières.

### 26.1.1 Éléments du rapport du Conseil d'administration inclus dans le document de référence

Le tableau thématique suivant permet d'identifier et de situer les mentions obligatoires du rapport du Conseil à l'Assemblée générale dans le présent document de référence.

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
<b>1. ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE EN 2007</b>	
Situation de la Société durant l'exercice écoulé	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Évolution prévisible – Perspectives d'avenir	
• <i>Information relative au Groupe</i>	12
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Résultats de la Société et des filiales	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9.2 - 20
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises consolidées, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires, comportant, le cas échéant, des indicateurs clés de performance de nature financière ou non ayant trait à l'activité spécifique de la Société et des entreprises consolidées notamment relatives aux questions d'environnement et de personnel	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9 - 10.2 - 17
Informations environnementales et sociales	
• <i>Information relative au Groupe</i>	8.2 - 17
Activité en matière de recherche et de développement	
• <i>Information relative au Groupe</i>	6 - 11
Progrès réalisés - Difficultés rencontrées	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9.1
Facteurs de risque	
• <i>Information relative au Groupe</i>	4
Événements importants survenus depuis la date de clôture	
• <i>Information relative au Groupe</i>	20.1.5 Note 31

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
Activité par branches d'activité	
• <i>Information relative au Groupe</i>	6 - 9
Prise de participation de 5, 10, 20, 33,33, 50, 66,66 % du capital ou des droits de vote, ou prise de contrôle	
• <i>Information relative au Groupe</i>	7
Modifications intervenues dans la présentation des comptes annuels et dans les méthodes d'évaluation retenues	
• <i>Information relative au Groupe</i>	NA
Dividendes distribués au titre des trois derniers exercices	
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	26.2.2.3
Charges non déductibles fiscalement	
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Injonctions ou sanctions pécuniaires prononcées par le Conseil de la concurrence pour des pratiques anticoncurrentielles	
	NA
<b>2. INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ IPSEN</b>	
Identité des personnes détenant directement ou indirectement plus de 5, 10, 15, 20, 25, 33,33, 50, 66,66, 90 ou 95 % du capital ou des droits de vote. Modifications pendant l'exercice dans cette liste	
	18.1
État de la participation des salariés au capital	
	18.1
Accords d'actionnaires portant sur des titres composant le capital de la société (Mention des engagements de conservations loi Dutreil)	
	15.4 - 18.3
Identités des sociétés contrôlées détenant des titres de la société et part du capital détenue	
	NA
Avis de détention de plus de 10 % du capital d'une autre société par actions. Aliénation de participations croisées	
	NA
Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	
	18.5

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
Nombre d'actions achetées et vendues au cours de l'exercice dans le cadre de L 225-209 c.com avec mentions des cours moyens des achats et des ventes, du montant des frais de négociation, du nombre des actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice, leur valeur évaluée au cours d'achat, leur valeur nominale et les motifs des acquisitions effectuées et la fraction du capital qu'elles représentent	26.11
Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases d'exercice des options de souscription et d'achat d'actions en cas d'achat par la Société de ses propres actions à un prix supérieur au cours de Bourse.	NA
Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital en cas d'achat par la Société de ses propres actions à un prix supérieur au cours de Bourse.	NA

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
<b>3. MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ IPSEN</b>	
Rémunérations	15
Liste des mandats	14.1.1
Opérations sur titres des dirigeants	14.4
Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la Direction générale en cas de modification	NA
Choix du Conseil relatif aux modalités de conservation par les mandataires des actions attribuées gratuitement et/ou des actions issues d'exercice de stock-options	15.2
<b>4. DOCUMENTS JOINTS</b>	
Rapport du Président sur le contrôle interne	16.4
Tableau des résultats des 5 derniers exercices de la Société Ipsen	26.8
Tableau récapitulatif des délégations en matière d'augmentation de capital en cours de validité et utilisation faite de ces délégations pendant l'exercice au niveau de la société Ipsen	21.1.8

## 26.1.2. Rapport du Conseil d'administration sur l'ordre du jour de l'Assemblée générale mixte du 4 juin 2009

### 26.1.2.1 Proposition d'approbation des comptes sociaux (1<sup>ère</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration rappelle que les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 se soldent par une perte de 3 773 549,37 euros et propose à l'Assemblée générale d'approuver les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

### 26.1.2.2 Proposition d'approbation des comptes consolidés (2<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration rappelle que les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008 se soldent par un bénéfice de 147 163 962,51 euros (part du Groupe) et propose à l'Assemblée générale d'approuver les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

### 26.1.2.3 Proposition d'affectation du résultat (3<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale d'affecter la perte de l'exercice d'un montant de 3 773 549,37 € au poste « Autres Réserves » lequel serait ainsi ramené de 215 870 102,90 € à 212 096 553,53 €.

Le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de distribuer un dividende d'un montant total de 58 841 778,10 € qui pourrait être prélevé sur le poste « Autres Réserves » lequel serait ainsi ramené de 212 096 553,53 € à 153 254 775,43 €.

Le dividende global revenant à chaque action serait ainsi fixé à 0,70 euro par action.

Lorsqu'il est versé à des personnes physiques fiscalement domiciliées en France, le dividende est éligible à l'abattement de 40% prévu à l'article 158-3-2° du Code général des impôts.

Pour les dividendes perçus à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009, cet abattement ne sera pas applicable dès lors que le bénéficiaire aura opté pour le prélèvement libératoire forfaitaire prévu à l'article 117 quater du Code général des impôts.

Le paiement du dividende pourrait intervenir le 12 juin 2009, avec une date de détachement du dividende au 6 juin 2009.

Par ailleurs, si lors de la mise en paiement de ces dividendes, la Société détient certaines de ses propres actions, les sommes correspondant aux dividendes non versés à raison de ces actions seraient affectées au report à nouveau.

### 26.1.2.4 Conventions réglementées (4<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration a adressé aux Commissaires aux comptes l'état récapitulatif des conventions entrant dans le champ d'application des articles L 225-38 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ou conclues antérieurement mais dont les effets se sont poursuivis pendant ledit exercice.

Le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de prendre acte de l'absence de conventions nouvelles conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

### 26.1.2.5 Conventions et engagements pris au bénéfice de M. Jean-Luc Bélingard (5<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée générale d'approuver l'engagement consistant en des indemnités susceptibles d'être dues à M. Jean-Luc Bélingard en cas de cessation de ses fonctions. Les modalités et conditions d'indemnisation sont notamment décrites dans le rapport spécial des Commissaires aux Comptes. Cette résolution est soumise à votre vote en raison du renouvellement du mandat de M. Bélingard en qualité de Président-directeur général intervenu depuis la précédente assemblée et en raison de la mise en conformité des engagements avec les recommandations AFEP/MEDEF.

### 26.1.2.6 Autorisation à l'effet de mettre en place un nouveau programme de rachat d'actions (6<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

L'autorisation accordée au Conseil d'administration pour la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions expirera le 4 décembre 2009.

En conséquence, le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de conférer au Conseil une nouvelle autorisation pour une période de dix-huit mois pour procéder, en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10% du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation mettrait fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale du 4 juin 2008.

Les acquisitions pourraient être effectuées en vue de :

- Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de l'AMAFI admise par l'AMF.
- Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la Société.
- Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions.
- Assurer la couverture des valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur.
- Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée par l'Assemblée générale des actionnaires du 4 juin 2008.

Le Conseil propose à l'Assemblée générale de fixer le prix maximum d'achat à 75 € par action et en conséquence le montant maximal de l'opération à 630 447 622,50 €.

Ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'administration appréciera. La Société se réserve le droit d'utiliser des produits dérivés dans le cadre de la réglementation applicable.

En cas d'offre publique sur les titres de la Société, la Société pourra poursuivre l'exécution de son programme de rachat d'actions dans le respect de l'article 232-17 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers, et uniquement si, d'une part, l'offre d'achat des titres de la Société est réglée intégralement en numéraire et si, d'autre part, les opérations de rachat sont réalisées dans le cadre de la poursuite d'un programme en cours et ne sont pas susceptibles de faire échouer l'offre.

### 26.1.2.7 Ratification du transfert du siège social (7<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration, conformément à l'article 4 des statuts, propose à l'Assemblée générale de ratifier le transfert du siège social au 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt décidé par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 29 septembre 2008.

### 26.1.2.8 Autorisation en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières et/ ou incorporation de réserves, bénéfiques ou primes avec maintien du droit préférentiel de souscription (8<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)

L'Assemblée générale du 6 juin 2007 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'émettre, à tout moment, des actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription. Le Conseil d'Administration n'a pas fait usage de cette autorisation.

Néanmoins, cette délégation venant à expiration, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la renouveler pour une période de 26 mois afin de donner la possibilité au Conseil de procéder à de telles émissions.

Le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale que les émissions effectuées en vertu de cette autorisation puissent atteindre 20 % du capital social de la Société à la date de l'Assemblée.

### 26.1.2.9 Autorisation en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription (9<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)

L'Assemblée générale du 6 juin 2007 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'émettre, à tout moment, des actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription. Le Conseil d'Administration n'a pas fait usage de cette autorisation.

Néanmoins, cette délégation venant à expiration, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la

renouveler pour une période de 26 mois afin de donner la possibilité au Conseil de procéder à de telles émissions.

Le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale que les émissions effectuées en vertu de cette autorisation puissent atteindre 10 % du capital social de la Société à la date de l'Assemblée et que le Conseil puisse accorder, le cas échéant un délai de priorité aux actionnaires pour souscrire aux actions émises.

#### **26.1.2.10 Autorisation pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature de titres ou de valeurs mobilières (10<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'assemblée générale du 6 juin 2007 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'émettre, à tout moment, des actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription. Le Conseil d'Administration n'a pas fait usage de cette autorisation.

Néanmoins, cette délégation venant à expiration, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la renouveler pour une période de 26 mois afin de donner la possibilité au Conseil de procéder à de telles émissions. Le plafond proposé par le Conseil d'Administration serait fixé à 10 % du capital social de la Société à la date de l'Assemblée.

#### **26.1.2.11 Autorisation en vue d'augmenter le capital réservé aux adhérents d'un PEE (11<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'assemblée générale du 6 juin 2007 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'émettre, à tout moment, des actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription. Le Conseil d'Administration n'a pas fait usage de cette autorisation.

Néanmoins, cette délégation venant à expiration, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la renouveler pour une période de 26 mois afin de donner la possibilité au Conseil de procéder à de telles émissions. Le plafond proposé par le Conseil d'Administration serait fixé à 5 % du capital social de la Société à la date de l'Assemblée.

#### **26.1.2.12 Autorisation en vue d'octroyer des options de souscription et/ou d'achat d'actions aux membres du personnel et/ou certains mandataires sociaux (12<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'assemblée générale du 2 juin 2006 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'octroyer des

options de souscription et/ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel et/ou de certains mandataires sociaux. Cette autorisation venant à expiration le 2 août 2009, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la renouveler pour une période de 26 mois. Les options pouvant être consenties en vertu de cette délégation ne pourraient dépasser 3 % du capital social. Ce plafond serait commun avec le plafond proposé pour l'attribution gratuite d'actions visée à la 13<sup>ème</sup> résolution.

#### **26.1.2.13 Autorisation en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel et/ou certains mandataires sociaux (13<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'assemblée générale du 6 juin 2007 a donné une délégation permettant au Conseil d'Administration d'attribuer gratuitement des actions en faveur des membres du personnel et/ou de certains mandataires sociaux.

Afin de faire coïncider la date d'expiration de cette autorisation avec celle visée à la 12<sup>ème</sup> résolution, le Conseil d'Administration propose à l'Assemblée Générale de la renouveler pour une période de 26 mois. Les actions pouvant être attribuées gratuitement en vertu de cette délégation ne pourraient dépasser 3 % du capital social. Ce plafond serait commun avec le plafond proposé pour l'octroi d'options visée à la 12<sup>ème</sup> résolution.

#### **26.1.2.14 Maintien du droit de vote double en cas de transfert des actions par fusion, scission d'une société actionnaire et modification corrélative de l'article 26.1 des statuts (14<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

Depuis la loi de modernisation de l'économie du 4 août 2008, l'article L. 225-124 du Code de commerce prévoit que le droit de vote double demeure nonobstant le transfert des titres d'une société actionnaire par voie de fusion ou de scission, dès lors que les statuts de la société ayant attribué le droit de vote double ne l'excluent pas expressément. La quatorzième résolution vise à modifier l'article 26.1 des statuts relatif aux droits de vote double afin de permettre le maintien du droit de vote double dans les conditions précitées.



## 26.2 ORDRE DU JOUR ET TEXTE DES RÉOLUTIONS PROPOSÉES PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

### 26.2.1. Ordre du jour

L'Assemblée générale des actionnaires convoquée pour le 4 juin 2009 sera appelée à délibérer sur l'ordre du jour suivant :

#### À caractère ordinaire :

- Examen du rapport de gestion du Conseil d'administration incluant le rapport de gestion Groupe et le rapport sur le développement durable, du rapport du Président, des rapports généraux et spéciaux des Commissaires aux comptes ;
- Approbation des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ;
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ;
- Affectation du résultat ;
- Approbation des conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce ;
- Approbation des conventions et engagements pris au bénéfice de M. Jean-Luc Bélingard ;
- Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de faire racheter ses propres actions ;
- Ratification du transfert du siège social ;

#### À caractère extraordinaire :

- Délégation de compétence à donner au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital soit par émission d'actions ordinaires et/ou valeurs mobilières donnant accès au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription ;

- Délégation de compétence à donner au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation du capital par émission, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression de droit préférentiel de souscription ;
- Délégation à donner au conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation du capital, dans la limite de 10 %, en vue de rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- Délégation de compétence à donner au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le capital social par émission d'actions réservées aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise en application des articles L3332-18 et suivants du Code du Travail,
- Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'octroyer des options de souscription et/ou d'achat d'actions aux membres du personnel salarié et / ou certains mandataires sociaux ;
- Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et / ou certains mandataires sociaux ;
- Maintien du droit de vote double en cas de transfert des actions par suite de fusion ou de scission d'une société actionnaire et modification corrélative de l'article 26.1 des statuts ;
- Pouvoirs pour les formalités.

### 26.2.2. Texte intégral des résolutions proposées par le Conseil d'administration

#### RÉSOLUTIONS DE LA COMPÉTENCE D'UNE ASSEMBLÉE ORDINAIRE

##### 26.2.2.1 Approbation des comptes sociaux (1<sup>ère</sup> résolution)

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance des rapports du Conseil d'administration, du Président du Conseil et des Commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2008 approuve, tels qu'ils ont été présentés, les comptes annuels arrêtés à cette date se soldant par une perte de 3 773 549,37 euros.

##### 26.2.2.2 Approbation des comptes consolidés (2<sup>ème</sup> résolution)

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance des rapports du Conseil d'administration et des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2008 approuve ces comptes tels qu'ils ont été présentés se soldant par un bénéfice de 147 163 962,51 euros (part du Groupe).

##### 26.2.2.3 Affectation du résultat (3<sup>ème</sup> résolution)

L'Assemblée générale décide d'affecter la perte de l'exercice d'un montant de 3 773 549,37 € au poste « Autres Réserves » lequel est ainsi ramené de 215 870 102,90 € à 212 096 553,53 €.

L'Assemblée générale décide de distribuer aux actionnaires à titre de dividendes la somme de 58 841 778,10 € par prélèvement sur le poste « Autres Réserves » lequel est ainsi ramené de 212 096 553,53 € à 153 254 775,43 €.

L'Assemblée générale constate que le dividende global revenant à chaque action est fixé à 0,70 €, l'intégralité du montant ainsi distribué est éligible à la réfaction de 40 % mentionnée à l'article 158-3-2° du CGI.

Le paiement des dividendes sera effectué le 12 juin 2009.

Il est précisé qu'au cas où, lors de la mise en paiement de ces dividendes, la société détiendrait certaines de ses propres actions, les sommes correspondant aux dividendes non versés à raison de ces actions seraient affectées au report à nouveau.



Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code Général des Impôts, l'assemblée constate qu'il lui

a été rappelée qu'au cours des trois derniers exercices les distributions de dividendes et revenus ont été les suivantes :

Au titre de l'exercice	Revenus éligibles à la réfaction		Revenus non éligibles à la réfaction
	Dividendes	Autres revenus distribués	
2005	50 414 809,80 € soit 0,60 € par action	Néant	Néant
2006	50 414 809,80 € soit 0,60 € par action	Néant	Néant
2007	55 468 500,78 € soit 0,66 € par action	Néant	Néant

#### 26.2.2.4 Approbation des conventions réglementées (4<sup>ème</sup> résolution)

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport spécial des Commissaires aux comptes mentionnant l'absence de conventions de la nature de celles visées à l'article L 225-38 et suivants du Code de commerce, en prend acte purement et simplement.

#### 26.2.2.5 Approbation des conventions et engagements pris au bénéfice de M. Jean-Luc Bélingard (5<sup>ème</sup> résolution)

Statuant sur le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés qui lui a été présenté, l'assemblée générale approuve l'engagement pris par la société au bénéfice de M. Jean-Luc Bélingard, président directeur général correspondant à des indemnités susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions.

#### 26.2.2.6 Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de racheter ses propres actions (6<sup>ème</sup> résolution)

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, autorise ce dernier, pour une période de dix-huit mois, conformément aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, à procéder, en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10 % du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation met fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale ordinaire du 4 juin 2008.

Les acquisitions pourront être effectuées en vue de :

- Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI admise par l'AMF ;
- Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la Société ;
- Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou

des mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions ;

d) Assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;

e) Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée par l'Assemblée générale des actionnaires du 4 juin 2008 dans sa dix-huitième résolution à caractère extraordinaire.

Ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'administration appréciera.

Ces opérations pourront notamment être effectuées en période d'offre publique dans le respect de l'article 232-17 du règlement général de l'AMF si d'une part, l'offre est réglée intégralement en numéraire et d'autre part, les opérations de rachat sont réalisées dans le cadre de la poursuite de l'exécution du programme en cours et qu'elles ne sont pas susceptibles de faire échouer l'offre.

La Société se réserve le droit d'utiliser des mécanismes optionnels ou instruments dérivés dans le cadre de la réglementation applicable.

Le prix maximum d'achat est fixé à 75 euros par action. En cas d'opération sur le capital notamment de division ou de regroupement des actions ou d'attribution gratuite d'actions, le montant sus indiqué sera ajusté dans les mêmes proportions (coefficient multiplicateur égal au rapport entre le nombre d'actions composant le capital avant l'opération et le nombre d'actions après l'opération). Le montant maximal de l'opération est ainsi fixé à 630 447 622,50 euros.

L'Assemblée générale confère tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de procéder à ces opérations, d'en arrêter les conditions et les modalités, de conclure tous accords et d'effectuer toutes formalités.

#### 26.2.2.7 Ratification du transfert du siège social (7<sup>ème</sup> résolution ordinaire)

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, ratifie expressément la décision prise par le conseil dans sa séance du 29 septembre 2008 de transférer le siège social du 42, rue du docteur Blanche - 75016 Paris au 65 quai Georges Gorse - 92100 Boulogne-Billancourt, à compter du 29 septembre 2008.

**RÉSOLUTIONS DE LA COMPÉTENCE D'UNE  
ASSEMBLÉE EXTRAORDINAIRE****26.2.2.8 Autorisation en vue d'augmenter  
le capital par émission d'actions  
ordinaires ou de valeurs mobilières et/  
ou incorporation de réserves, bénéfiques  
ou primes avec maintien du droit  
préférentiel de souscription  
(8<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes et conformément aux dispositions du Code de Commerce et, notamment, de son article L. 225-129-2 :

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour procéder à une augmentation du capital, en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera :

a/ par émission, soit en euros, soit en monnaies étrangères ou en toute autre unité de compte établie par référence à un ensemble de monnaies, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, à des actions ordinaires de la Société ou, conformément à l'article L 228-93 du Code de commerce, de toute société qui possède directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, que ce soit, par souscription, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière ;

b/ et/ou par incorporation au capital de primes, réserves, bénéfiques ou autres sous forme d'attribution d'actions gratuites ou d'élévation de la valeur nominale des actions existantes.

2. Fixe à vingt-six mois la durée de validité de la présente délégation, décomptée à compter du jour de la présente Assemblée.

3. Décide de fixer, ainsi qu'il suit, les limites des montants des émissions autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation de compétence :

Le montant nominal global de l'augmentation de capital pouvant résulter de la présente délégation ne pourra être supérieur à 20 % du capital social au jour de la présente assemblée.

Le plafond ainsi arrêté n'inclut pas la valeur nominale globale des actions supplémentaires à émettre éventuellement pour préserver, conformément à la loi, les droits des titulaires des valeurs mobilières donnant accès au capital.

En outre, sur ce plafond s'imputera le montant nominal global des actions émises, directement ou non, en vertu de la résolution qui suit.

4. En cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation de compétence dans le cadre des émissions visées au 1/a/ ci-dessus :

a/ décide que la ou les émissions seront réservées par préférence aux actionnaires qui pourront souscrire à titre irréductible,

b/ décide que si les souscriptions à titre irréductible, et le cas échéant à titre réductible, n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, le Conseil d'administration pourra utiliser les facultés prévues par la loi et notamment offrir au public tout ou partie des titres non souscrits,

c/ en ce qui concerne toute incorporation au capital de primes, réserves, bénéfiques ou autres, décide que, le cas échéant, les droits formant rompus ne seront pas négociables et que les actions correspondantes seront vendues, les sommes provenant de la vente étant allouées aux titulaires des droits dans le délai fixé par les dispositions légales.

5. Décide que le nombre de titres à émettre pourra être augmenté dans les conditions de l'article L. 225-135-1 du Code de commerce et dans la limite du plafond prévu par la présente résolution.

6. Décide que le Conseil d'administration disposera, dans les limites fixées ci-dessus, des pouvoirs nécessaires notamment pour fixer les conditions de la ou des émissions, constater la réalisation des augmentations de capital qui en résultent, procéder à la modification corrélative des statuts, imputer, à sa seule initiative, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation, et plus généralement faire le nécessaire en pareille matière.

7. Prend acte que la présente délégation prive d'effet toute délégation antérieure ayant le même objet.

**26.2.2.9 Autorisation en vue d'augmenter  
le capital par émission d'actions  
ordinaires ou de valeurs mobilières  
avec suppression du droit préférentiel  
de souscription  
(9<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes et conformément au Code de Commerce et notamment son article L. 225-129-2 :

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence à l'effet de procéder à une augmentation du capital, en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il appréciera, sur le marché français et/ou international, par une offre au public ou par une offre visée au II de l'article L 411-2 du Code monétaire et financier, par émission soit en euros, soit en monnaies étrangères ou en toute autre unité de compte établie par référence à un ensemble de monnaies, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, à des actions ordinaires de la Société que ce soit par souscription, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière ; étant précisé que ces titres pourront être émis à l'effet de rémunérer des titres qui seraient apportés à la Société dans le cadre d'une offre publique d'échange sur titres répondant aux conditions fixées par l'article L 225-148 du Code de commerce.

Conformément à l'article L. 228-93 du Code de commerce, les valeurs mobilières à émettre pourront donner accès à des

actions ordinaires de toute société qui possède directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital.

2. Fixe à vingt-six mois la durée de validité de la présente délégation, décomptée à compter du jour de la présente assemblée.
- 3, Décide de fixer, ainsi qu'il suit, les limites des montants des émissions autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation de compétence:

Le montant nominal global des actions ordinaires susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra être supérieur à 10 % du capital social au jour de la présente Assemblée.

Ce montant s'impute sur le montant du plafond de l'augmentation de capital susceptible d'être réalisée en vertu de la précédente résolution.

4. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux titres faisant l'objet de la présente résolution, en laissant toutefois au Conseil d'administration la faculté de conférer aux actionnaires, un droit de priorité conformément à la loi.
5. Décide que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions ordinaires émises dans le cadre de la présente délégation de compétence, après prise en compte, en cas d'émission de bons autonomes de souscription d'actions, du prix d'émission desdits bons, sera au moins égale au minimum requis par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où le Conseil d'administration mettra en oeuvre la délégation.
6. Décide, en cas d'émission de titres appelés à rémunérer des titres apportés dans le cadre d'une offre publique d'échange, que le Conseil d'administration disposera, dans les conditions fixées à l'article L. 225-148 du Code de commerce et dans les limites fixées ci-dessus, des pouvoirs nécessaires pour arrêter la liste des titres apportés à l'échange, fixer les conditions d'émission, la parité d'échange ainsi que, le cas échéant, le montant de la soulte en espèces à verser et déterminer les modalités d'émission.
7. Décide que le nombre de titres à émettre pourra être augmenté dans les conditions de l'article L. 225-135-1 du Code de commerce et dans la limite du plafond prévu par la présente résolution.
8. Décide que le Conseil d'administration disposera, dans les limites fixées ci-dessus, des pouvoirs nécessaires notamment pour fixer les conditions de la ou des émissions, constater la réalisation des augmentations de capital qui en résultent, procéder à la modification corrélative des statuts, imputer, à sa seule initiative, les frais des augmentations de capital sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation, et plus généralement faire le nécessaire en pareille matière.
9. Prend acte que la présente délégation prive d'effet toute délégation antérieure ayant le même objet.

#### **26.2.2.10 Autorisation pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature de titres ou de valeurs mobilières (10<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance des rapports du Conseil d'administration et des Commissaires aux comptes et conformément à l'article L. 225-147 du Code de commerce :

1. Autorise le Conseil d'administration à procéder, sur rapport du commissaire aux apports, à l'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital lorsque les dispositions de l'article L. 225-148 du code de commerce ne sont pas applicables.
2. Fixe à vingt-six mois la durée de validité de la présente délégation, décomptée à compter du jour de la présente assemblée,
3. Décide que le montant nominal global des actions ordinaires susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra être supérieur à 10 % du capital social au jour de la présente assemblée.
4. Délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration, aux fins de procéder à l'approbation de l'évaluation des apports, de décider l'augmentation de capital en résultant, d'en constater la réalisation, d'imputer le cas échéant sur la prime d'apport l'ensemble des frais et droits occasionnés par l'augmentation de capital, de prélever sur la prime d'apport les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation, et de procéder à la modification corrélative des statuts, et faire le nécessaire en pareille matière.

#### **26.2.2.11 Autorisation en vue d'augmenter le capital réservé aux adhérents d'un PEE (11<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, statuant en application des articles L. 225-129-6 et L. 225-138-1 du Code de commerce et L. 3332-19 et suivants du Code du travail :

- 1/ Autorise le Conseil d'administration, s'il le juge opportun, sur ses seules décisions, à augmenter le capital social en une ou plusieurs fois par l'émission d'actions ordinaires de numéraire et, le cas échéant, par l'attribution gratuite d'actions ordinaires ou d'autres titres donnant accès au capital, réservées aux salariés (et dirigeants) de la Société et de sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise.
- 2/ Supprime en faveur de ces personnes le droit préférentiel de souscription aux actions qui pourront être émises en vertu de la présente autorisation,
- 3/ Fixe à vingt-six mois à compter de la présente assemblée la durée de validité de cette autorisation,
- 4/ Limite le montant nominal maximum de la ou des augmentations pouvant être réalisées par utilisation de la présente autorisation à 5 % du montant du capital social

à la date de la présente Assemblée, ce montant étant indépendant de tout autre plafond prévu en matière de délégation d'augmentation de capital.

- 5/ Décide que le prix des actions à émettre, en application du 1/ de la présente délégation, ne pourra être ni inférieur de plus de 20 %, ou de 30 % lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan en application des articles L. 3332-25 et L. 3332-26 du Code du travail est supérieure ou égale à dix ans, à la moyenne des premiers cours cotés de l'action lors des 20 séances de Bourse précédant la décision du Conseil d'administration relative à l'augmentation de capital et à l'émission d'actions correspondante, ni supérieur à cette moyenne.

Le Conseil d'Administration pourra ou non mettre en œuvre la présente autorisation, prendre toutes mesures et procéder à toutes formalités nécessaires.

### **26.2.2.12 Autorisation en vue d'octroyer des options de souscription et/ou d'achat d'actions aux membres du personnel et/ou certains mandataires sociaux (12<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes :

- Autorise le Conseil d'administration dans le cadre des dispositions des articles L.225-177 à L. 225-185 du Code de commerce, à consentir en une ou plusieurs fois, au profit des bénéficiaires ci-après indiqués, des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société à émettre à titre d'augmentation de capital ou à l'achat d'actions existantes de la Société provenant de rachats effectués dans les conditions prévues par la loi,
- Fixe à vingt-six mois à compter du jour de la présente Assemblée Générale la durée de validité de la présente délégation,
- Décide que les bénéficiaires de ces options ne pourront être que :
  - d'une part, les salariés ou certains d'entre eux, ou certaines catégories du personnel, de la Société Ipsen, et le cas échéant, des sociétés ou groupements d'intérêt économique qui lui sont liés dans les conditions de l'article L. 225-180 du Code de commerce.
  - d'autre part, les mandataires sociaux qui répondent aux conditions fixées par l'article L. 225-185 du Code de commerce.

Le nombre total des options pouvant être octroyées par le Conseil d'administration au titre de la présente délégation ne pourra donner droit à souscrire ou à acheter un nombre d'actions supérieur à 3 % du capital social existant au jour de la première attribution effectuée sur le fondement de la présente autorisation, étant précisé que sur ce plafond, s'imputera le nombre total d'actions pouvant être attribuées gratuitement par le Conseil d'administration au titre de l'autorisation qui suit.

- Décide que le prix de souscription et/ou d'achat des actions par les bénéficiaires sera déterminé par le Conseil d'administration dans les conditions et limites fixées par la législation en vigueur, sans décote.
- Décide qu'aucune option ne pourra être consentie :
  - ni dans le délai de dix séances de Bourse précédant et suivant la date à laquelle les comptes consolidés sont rendus publics ;

- ni dans le délai compris entre la date à laquelle les organes sociaux de la Société ont connaissance d'une information qui, si elle était rendue publique, pourrait avoir une incidence significative sur le cours des titres de la Société, et la date postérieure de dix séances de Bourse à celle où cette information est rendue publique ;

- moins de vingt séances de Bourse après le détachement des actions d'un coupon donnant droit à un dividende ou à une augmentation de capital ;

- Prend acte de ce que la présente autorisation comporte, au profit des bénéficiaires des options de souscription d'actions, renonciation expresse des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seront émises au fur et à mesure des levées d'options.

- Délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration pour fixer les autres conditions et modalités de l'attribution des options et de leur levée et notamment pour :

- fixer les conditions dans lesquelles seront consenties les options et arrêter la liste ou les catégories de bénéficiaires tels que prévus ci-dessus ; fixer, le cas échéant, les conditions d'ancienneté que devront remplir ces bénéficiaires ; décider des conditions dans lesquelles le prix et le nombre des actions devront être ajustés notamment dans les hypothèses prévues aux articles R. 225-137 à R. 225-142 du Code de commerce ;
- fixer la ou les périodes d'exercice des options ainsi consenties, étant précisé que la durée des options ne pourra excéder une période de 10 ans, à compter de leur date d'attribution ;
- prévoir la faculté de suspendre temporairement les levées d'options pendant un délai maximum de trois mois en cas de réalisation d'opérations financières impliquant l'exercice d'un droit attaché aux actions ;
- accomplir ou faire accomplir tous actes et formalités à l'effet de rendre définitive la ou les augmentations de capital qui pourront, le cas échéant, être réalisées en vertu de l'autorisation faisant l'objet de la présente résolution ; modifier les statuts en conséquence et généralement faire tout ce qui sera nécessaire ;
- sur sa seule décision et s'il le juge opportun, imputer les frais des augmentations du capital social sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation.

### **26.2.2.13 Autorisation en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel et/ou certains mandataires sociaux (13<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, autorise le Conseil d'administration, à procéder, en une ou plusieurs fois, conformément aux articles L 225-197-1 et L 225-197-2 du Code de commerce, à l'attribution d'actions ordinaires de la Société, existantes ou à émettre au profit :

- des membres du personnel salarié de la Société ou des sociétés qui lui sont liées directement ou indirectement au sens de l'article L 225-197-2 du Code de commerce,



- et/ou des mandataires sociaux qui répondent aux conditions fixées par l'article L. 225-197-1 du Code de commerce.

Le nombre total d'actions ainsi attribuées gratuitement ne pourra dépasser 3% du capital social existant au jour de la première attribution effectuée sur le fondement de la présente autorisation, étant précisé que sur ce plafond, s'imputera le nombre total d'actions auxquelles pourront donner droit les options pouvant être octroyées par le Conseil d'administration au titre de l'autorisation qui précède.

L'attribution des actions aux bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition :

- d'une durée minimale de deux ans. En outre, ces derniers devront conserver les actions attribuées pendant une durée minimale de deux années. Le Conseil d'administration a la faculté d'augmenter la durée de ces deux périodes ;
- d'une durée minimale de quatre ans pour les bénéficiaires non résidents fiscaux français à la date d'attribution pour lesquels le fait générateur de l'imposition coïncide avec la fin de la période d'acquisition, le Conseil d'administration ayant la faculté d'augmenter la durée de cette période. Ces bénéficiaires ne sont en revanche pas soumis à l'obligation de conservation visée ci-dessus, sauf disposition fiscale contraire.

Par exception, l'attribution définitive interviendra avant le terme de la période d'acquisition en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la Sécurité sociale.

L'Assemblée Générale autorise le Conseil d'administration à offrir la possibilité (i) aux bénéficiaires résidents fiscaux français à la date d'attribution, de demander avant le terme de la période d'acquisition des actions dont ils sont bénéficiaires à ce que cette période soit prolongée pour durer au moins quatre ans et qu'aucune obligation de conservation des actions ne leur soit imposée et (ii) aux bénéficiaires non-résidents fiscaux français à la date d'attribution de demander avant la fin d'une période de deux ans à compter de l'attribution des actions, à ce que la durée de la période d'acquisition appliquée à leurs actions soit réduite à celle qui aurait été appliquée s'ils avaient été résidents fiscaux français à la date d'attribution et qu'ils soient soumis à une obligation de conservation de leurs actions pendant une durée minimum de deux ans à compter de leur attribution définitive. Le Conseil d'administration peut offrir cette possibilité aux bénéficiaires des plans qui seront mis en oeuvre conformément à la présente nouvelle autorisation d'attribuer gratuitement des actions mais également aux bénéficiaires des plans mis en place conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale le 6 juin 2007, sous réserve que la période d'acquisition des actions soient toujours en cours.

Tous pouvoirs sont conférés au Conseil d'administration à l'effet de :

- fixer les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution des actions ;
- déterminer l'identité des bénéficiaires ainsi que le nombre d'actions attribuées à chacun d'eux ;
- déterminer les incidences sur les droits des bénéficiaires, des opérations modifiant le capital ou susceptibles d'affecter la valeur des actions attribuées et réalisées pendant les périodes d'acquisition et de conservation et, en conséquence, modifier ou ajuster, si nécessaire, le nombre des actions attribuées pour préserver les droits des bénéficiaires.

Le cas échéant :

- constater l'existence de réserves suffisantes et procéder lors de chaque attribution au virement à un compte de réserve indisponible des sommes nécessaires à la libération des actions nouvelles à attribuer ;
- décider, le moment venu, la ou les augmentations de capital par incorporation de réserves, primes ou bénéfices corrélative(s) à l'émission des actions nouvelles attribuées gratuitement ;
- procéder aux acquisitions des actions nécessaires dans le cadre du programme de rachat d'actions et les affecter au plan d'attribution ;
- prendre toutes mesures utiles pour assurer le respect de l'obligation de conservation exigée des bénéficiaires ;
- et, généralement, faire dans le cadre de la législation en vigueur, tout ce que la mise en oeuvre de la présente autorisation rendra nécessaire.

La présente autorisation emporte de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions nouvelles émises par incorporation de réserves, primes et bénéfices.

La présente autorisation est donnée pour une durée de vingt-six mois à compter du jour de la présente assemblée.

#### **26.2.2.14 Maintien du droit de vote double en cas de transfert des actions par fusion, scission d'une société actionnaire et modification corrélative de l'article 26.1 des statuts (14<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration décide :

- de prévoir un maintien du droit de vote double en cas de transfert des actions de la Société suite à une opération de fusion ou de scission d'une société actionnaire au profit de la ou des société(s) bénéficiaire(s), conformément aux dispositions de l'article L. 225-124 du Code de commerce tel que modifié par la loi de modernisation de l'économie du 4 août 2008 ;
- de modifier en conséquence et comme suit l'article 26.1 des statuts ;

#### **ARTICLE 26 – QUORUM ET VOTE EN ASSEMBLÉES**

Le deuxième alinéa du paragraphe 26.1 est désormais rédigé comme suit :

- « *Toutefois, un droit de vote double est attaché à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même titulaire depuis deux ans au moins. Le droit de vote double d'une action cesse de plein droit à sa conversion au porteur ainsi qu'à son transfert en propriété, sauf dans tous les cas prévus par la loi.* »

Le reste de l'article demeure inchangé.

#### **26.1.2.15 Pouvoirs pour les formalités (15<sup>ème</sup> résolution extraordinaire)**

L'Assemblée Générale donne tous pouvoirs au porteur d'un exemplaire, d'une copie ou d'un extrait du présent procès-verbal à l'effet d'accomplir toutes les formalités de dépôt et de publicité requises par la loi.

## **26.3 COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008**

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 figurent aux chapitres 20.2.1 et 20.2.2 du présent document de référence.

## **26.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS**

Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels figure au chapitre 20.2.3 du présent document de référence.

## **26.5 COMPTES CONSOLIDÉS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2008**

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008 figurent aux chapitres 20.1.1 à 20.1.5 du présent document de référence.

## **26.6 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS**

Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés figure au chapitre 20.1.6 du présent document de référence.

## **26.7 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES**

Les rapports des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées figure aux chapitres 20.2.4 et 20.2.5 du présent document de référence.

## **26.8 TABLEAU DES CINQ DERNIERS EXERCICES**

Le tableau des cinq derniers exercices figure au chapitre 20.1.5.11 du présent document de référence.

## **26.9 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT**

Le rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président figure au chapitre 16.4.2 du présent document de référence.



## 26.10 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES HUITIÈME, NEUVIÈME, DIXIÈME, ONZIÈME, DOUZIÈME ET TREIZIÈME RÉSOLUTIONS

### Ipsen S.A.

Siège social : 65, quai Georges Gorse - 92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Capital social : 84 059 683 €

### Assemblée générale mixte du 4 juin 2009

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société et en exécution des missions prévues par le Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur les opérations sur lesquelles vous êtes appelés à vous prononcer.

#### 1. Emission d'actions et/ou de diverses valeurs mobilières avec maintien et / ou suppression du droit préférentiel de souscription (huitième, neuvième et dixième résolution)

En exécution de la mission prévue par le Code de commerce et notamment les articles L.225-135, L.225-136 et L.228-92, nous vous présentons notre rapport sur les propositions de délégation au conseil d'administration de différentes émissions d'actions ordinaires et de valeurs mobilières, opérations sur lesquelles vous êtes appelés à vous prononcer.

Votre conseil d'administration vous propose, sur la base de son rapport :

- de lui déléguer, pour une durée de 26 mois, la compétence pour décider des opérations suivantes et fixer les conditions définitives de ces émissions et vous propose le cas échéant de supprimer votre droit préférentiel de souscription :
  - émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société ou, conformément à l'article L.228-93 du Code de commerce, de toute société qui possède directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (huitième résolution),
  - émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société ou, conformément à l'article L.228-93 du Code de commerce, de toute société qui possède directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription (neuvième résolution), étant précisé que ces titres pourront être émis à l'effet de rémunérer des titres qui seraient apportés à la société dans le cadre d'une offre publique d'échange sur titres répondant aux conditions fixées par l'article L.225-148 du Code de commerce,
- de lui déléguer, pour une durée de 26 mois, le pouvoir de fixer les modalités d'une émission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (dixième résolution), dans la limite de 10% du capital social au jour de la présente assemblée.

Le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne pourra excéder 20% du capital social au jour de la présente assemblée au titre de la huitième résolution et 10% du capital social au jour de la présente assemblée au titre de la neuvième résolution, étant entendu que le montant des augmentations de capital réalisées en vertu de la neuvième résolution s'imputera sur le plafond prévu à la huitième résolution.

Il appartient à votre conseil d'administration d'établir un rapport conformément aux articles R.225-113, R.225-114 et R.225-117 du Code de commerce. Il nous appartient de donner notre avis sur la sincérité des informations chiffrées tirées des comptes, sur la proposition de suppression du droit préférentiel de souscription et sur certaines autres informations concernant ces opérations, données dans ce rapport.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier le contenu du rapport du conseil d'administration relatif à ces opérations et les modalités de détermination du prix d'émission des titres de capital à émettre.

Sous réserve de l'examen ultérieur des conditions des émissions qui seraient décidées, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les modalités de détermination du prix d'émission des titres de capital à émettre données dans le rapport du conseil d'administration au titre de la neuvième résolution.

Par ailleurs, ce rapport ne précisant pas les modalités de détermination du prix d'émission des titres de capital à émettre dans le cadre de la mise en œuvre de la huitième résolution, nous ne pouvons donner notre avis sur le choix des éléments de calcul du prix d'émission.

Le montant du prix d'émission des titres de capital à émettre n'étant pas fixé, nous n'exprimons pas d'avis sur les conditions définitives dans lesquelles les émissions seront réalisées et, par voie de conséquence, sur la proposition de suppression du droit préférentiel de souscription qui vous est faite dans la neuvième résolution.

Conformément à l'article R.225-116 du Code de commerce, nous établirons un rapport complémentaire, le cas échéant, lors de l'usage de ces autorisations par votre conseil d'administration en cas d'émissions d'actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription et d'émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital.

## **2. Emission d'actions réservée aux adhérents d'un plan d'épargne entreprise dans le cadre des dispositions du Code de commerce et des articles L.3332-18 et suivants du Code du travail (onzième résolution)**

En exécution de la mission prévue par les articles L.225-135 et suivants du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le projet de délégation au conseil d'administration de la compétence de décider de procéder à une augmentation de capital, en une ou plusieurs fois, par l'émission de titres de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, pour un montant maximum de 5% du capital social à la date de la présente assemblée, étant précisé que ce montant est indépendant de tout autre plafond en vertu des délégations et autorisations conférées dans le cadre de cette même assemblée, opération sur laquelle vous êtes appelés à vous prononcer.

Ces augmentations de capital sont soumises à votre approbation en application des dispositions des articles L.225-129-6 du Code de commerce et L.3332-18 et suivants du Code du travail.

Votre conseil d'administration vous propose, sur la base de son rapport, de lui déléguer, pour une durée de 26 mois, votre compétence pour décider une ou plusieurs augmentations de capital et de renoncer à votre droit préférentiel de souscription aux titres de capital à émettre. Le cas échéant, il lui appartiendra de fixer les conditions d'émission de ces opérations.

Il appartient à votre conseil d'administration d'établir un rapport conformément aux articles R.225-113 et R.225-114 du Code de commerce. Il nous appartient de donner notre avis sur certaines informations contenues dans ce rapport et sur la proposition de suppression du droit préférentiel de souscription.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier le contenu du rapport du conseil d'administration relatif à cette opération et les modalités de détermination du prix d'émission des titres de capital à émettre.

Sous réserve de l'examen ultérieur des conditions des augmentations de capital qui seront décidées, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les modalités de détermination du prix d'émission des titres de capital à émettre données dans le rapport du conseil d'administration.

Le montant du prix d'émission des titres de capital à émettre n'étant pas fixé, nous n'exprimons pas d'avis sur les conditions définitives dans lesquelles les éventuelles augmentations de capital seront réalisées et, par voie de conséquence, sur la proposition de suppression du droit préférentiel de souscription qui vous est faite.

Conformément à l'article R.225-116 du Code de commerce, nous établirons un rapport complémentaire, le cas échéant, lors de l'usage de cette autorisation par votre conseil d'administration.

## **3. Attribution d'options de souscription et/ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel salarié et/ou de certains mandataires sociaux (douzième résolution)**

En exécution de la mission prévue par l'article L.225-177 du Code de commerce et par l'article R.225-144 du Code de commerce, nous avons établi le présent rapport sur l'ouverture d'options de souscription et/ou d'achat d'actions au bénéfice des membres du personnel salarié et/ou de certains mandataires sociaux de la société et des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L.225-180 du Code de commerce.

Il appartient à votre conseil d'administration d'établir un rapport sur les motifs de l'ouverture des options de souscription et/ou d'achat d'actions ainsi que sur les modalités proposées pour la fixation du prix de souscription et/ou d'achat. Il nous appartient de donner notre avis sur les modalités proposées pour la fixation du prix de souscription ou d'achat.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier que les modalités proposées pour la fixation du prix de souscription et/ou d'achat sont mentionnées dans le rapport de votre conseil d'administration, qu'elles sont conformes aux dispositions prévues par les textes, de nature à éclairer les actionnaires et qu'elles n'apparaissent pas manifestement inappropriées.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur les modalités proposées.

## **4. Attribution gratuite d'actions ordinaires existantes ou à émettre de votre société au profit des membres du personnel salarié et/ou des mandataires sociaux (treizième résolution)**

En exécution de la mission prévue par l'article L.225-197-1 du Code de commerce, nous avons établi le présent rapport sur le projet d'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux de la société et des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L.225-197-2 du Code de commerce .

Votre conseil d'administration vous propose de l'autoriser à attribuer gratuitement des actions existantes ou à émettre. Il lui appartient d'établir un rapport sur cette opération à laquelle il souhaite pouvoir procéder. Il nous appartient de vous faire part, le cas échéant, de nos observations sur les informations qui vous sont ainsi données sur l'opération envisagée.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier notamment que les modalités envisagées et données dans le rapport du conseil d'administration s'inscrivent dans le cadre des dispositions prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations données dans le rapport du Conseil d'administration portant sur l'opération envisagée d'attribution gratuite d'actions.

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 5 mars 2009

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.

Deloitte & Associés

Les Commissaires aux comptes

Catherine Porta

Christophe Perrau

Associée

Associé

## 26.11 PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS

Dans le cadre d'un programme de rachat d'actions, la Société a procédé entre la date d'ouverture et de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

Nombre d'actions achetées :	1 100 059
Cours moyen des achats :	34,67 €
Nombre d'actions vendues :	1 043 749

Cours moyen des ventes :	34,87 €
Montant total des frais de négociation :	30 772,60 €
Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice :	984 963 actions
Valeur évaluée au cours moyen d'achat :	34 148 667,21 €
Valeur nominale :	984 963 €

Motifs des acquisitions	% du capital
Animation du cours	0,09 %
Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés	1,07 %
Valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions	–
Opérations de croissance externe	–
Annulation	–

	Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés	Couverture de valeurs mobilières	Opérations de croissance externe	Annulation	Animation du cours
Volume des actions utilisées (en nombre d'actions)	906 667	–	–	–	78 296

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune réallocation à d'autres finalités depuis l'autorisation consentie par l'Assemblée Générale du 4 juin 2008.



# 27

## AUTRES DOCUMENTS

<b>27.1</b>	<b>DESCRIPTIF DU PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS</b>	<b>312</b>
27.1.1	Bilan du précédent programme	312
27.1.2	Répartition par objectifs des titres détenus au jour de la publication du présent descriptif	312
27.1.3	Nouveau programme de rachat d' actions	312
<b>27.2</b>	<b>INFORMATIONS PUBLIÉES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES DOUZE DERNIERS MOIS</b>	<b>313</b>
<b>27.3</b>	<b>RAPPORT FINANCIER ANNUEL</b>	<b>316</b>
27.3.1	Comptes annuels	316
27.3.2	Comptes consolidés	316
27.3.3	« Rapport de gestion » de l' article 222-3-3° du règlement général de l' AMF	316
27.3.4	Rapports des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et consolidés	316
<b>27.4</b>	<b>MONTANT DES HONORAIRES VERSÉS À CHACUN DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET AUX MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX</b>	<b>316</b>

Les documents sont intégrés au document de référence pour bénéficier des dispenses de publications séparées prévues par le règlement général de l'AMF.

## 27.1 DESCRIPTIF DU PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF ainsi que du règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la société. Ce programme sera soumis à l'autorisation de l'assemblée générale du 4 juin 2009.

### 27.1.1 Bilan du précédent programme

Déclaration des opérations réalisées sur actions propres du 1<sup>er</sup> février 2008 au 31 janvier 2009 :

	Flux bruts cumulés <sup>(1)</sup>	
	Achats	Ventes/Transferts
Nombre de titres	1 054 110	1 025 914
Cours moyen de transaction	33,940 €	34,111 €
Montants	35 776 399,76 €	34 995 403,27 €

(1) La période concernée débute le jour suivant la date à laquelle le bilan du précédent programme a été établi et se termine le 31 janvier 2009.

### 27.1.2 Répartition par objectifs des titres détenus au jour de la publication du présent descriptif

Nombre de titres détenus de manière directe et indirecte : 971 170 actions représentant 1,15 % du capital de la société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- Animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité AMAFI : 64 503
- Opérations de croissance externe : 0
- Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés : 906 667
- Couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions : 0
- Annulation : 0

### 27.1.3 Nouveau programme de rachat d'actions

- Autorisation du programme : Assemblée Générale du 4 juin 2009.
- Titres concernés : actions ordinaires.
- Part maximale du capital dont le rachat est autorisé : 10 % du capital social le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée de l'autorisation. Compte tenu du nombre d'actions déjà détenues s'élevant à 971 170 actions (soit 1,15 % du capital), le nombre maximum d'actions pouvant être achetées sera de 7 434 798,3 actions (soit 8,85 % du capital) sauf à céder ou à annuler les titres déjà détenus.
- Prix maximum d'achat : 75 euros.
- Montant maximal du programme : 630 447 622,50 euros.
- Modalités des rachats : les achats, cessions et transferts pourront être réalisés par tous moyens sur le marché ou de gré à gré, y compris par opérations sur blocs de titres, étant précisé que la résolution proposée au vote des actionnaires ne limite pas la part du programme pouvant être réalisée par achat de blocs de titres. Ces opérations pourront notamment être effectuées en période d'offre publique dans le respect de l'article 232-17 du règlement général de l'AMF si d'une part, l'offre est réglée intégralement en numéraire et d'autre part, les opérations de rachat sont réalisées dans le cadre de la poursuite de l'exécution du programme en cours et qu'elles ne sont pas susceptibles de faire échouer l'offre.



- Objectifs :
  - Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI admise par l'AMF ;
  - Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions ;
  - Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5% du capital de la société ;
  - Assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;
  - Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée par l'Assemblée Générale du 4 juin 2008 dans sa dix-septième résolution.
- Durée de programme : 18 mois à compter de l'Assemblée Générale du 4 juin 2009 soit jusqu'au 4 décembre 2010.

## 27.2 INFORMATIONS PUBLIÉES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES DOUZE DERNIERS MOIS

Date	Objet	Support
06/02/2008	Chiffre d'affaires du 4 <sup>ème</sup> trimestre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n° 0800805)
17/03/2008	Ipsen et Medicis annoncent le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Reloxin <sup>®</sup> en médecine esthétique auprès de la FDA	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
18/03/2008	Nomination de Frédéric Babin en qualité de Vice-Président Exécutif des Ressources Humaines du Groupe Ipsen	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
24/03/2008	Comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n° 0802978)
01/04/2008	Nomination de Dominique Bridon en qualité de Vice-Président en charge de la Découverte	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
04/04/2008	Nombre total de droits de vote et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
16/04/2008	Avis de réunion de l'Assemblée générale annuelle	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n° 0803831)
29/04/2008	Ipsen : Chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> trimestre 2008	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
30/04/2008	Mise à disposition du document de référence 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
05/05/2008	Adenuric <sup>®</sup> (febuxostat) obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
07/05/2008	Chiffre d'affaires du 2 <sup>ème</sup> trimestre 2008	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n° 0805344)
14/05/2008	Rapport financier trimestriel – premier trimestre 2008	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
14/05/2008	Mise à disposition des documents préparatoires à l'Assemblée Générale du 4 juin 2008	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
14/05/2008	Avis de convocation à l'Assemblée Générale annuelle	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n° 0805025)
14/05/2008	Nombre d'actions et de droits de vote	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
19/05/2008	Ipsen et Medicis annoncent que la FDA a accepté le dépôt de la demande de mise sur le marché de Reloxin <sup>®</sup> aux États-Unis en médecine esthétique	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
02/06/2008	Ipsen et Spirogen annoncent des résultats encourageants présentés à l'ASCO avec le SJG-136 dans le traitement des tumeurs solides réfractaires	Communiqué de presse www.ipсен.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)

Date	Objet	Support
04/06/2008	L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la société Ipsen S.A. du 4 juin 2008	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
05/06/2008	Ipsen déploie une présence commerciale directe en Amérique du Nord, accroissant ainsi de façon significative l'empreinte internationale du Groupe, son portefeuille mondial de médicaments de spécialité et ses perspectives de croissance	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/06/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
10/06/2008	Roche fait entrer le taspoglutide, antidiabétique expérimental, en phase III d'études cliniques	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
13/06/2008	Comptes approuvés de l'exercice clos le 31 décembre 2007	<a href="http://www.balo.journal-officiel.gouv.fr">www.balo.journal-officiel.gouv.fr</a> (avis n° 0808302)
13/06/2008	Comptes approuvés des filiales d'Ipsen S.A.	<a href="http://www.balo.journal-officiel.gouv.fr">www.balo.journal-officiel.gouv.fr</a> (avis n° 0808303)
16/06/2008	Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Greffe du tribunal de commerce de Paris (Depôt n° 29 688)
26/06/2008	Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Greffe du tribunal de commerce de Paris (Depôt n° 30427)
01/07/2008	Ipsen finalise l'acquisition d'Apokyn® et des opérations commerciales de Vernalis aux États-Unis, ainsi que la souscription d'actions	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
03/07/2008	Bilan semestriel du contrat de liquidité Ipsen	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
04/07/2008	Déclaration des transactions sur actions propres	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
08/07/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
17/07/2008	Ipsen finalise l'acquisition de tous les actifs d'OBI-1 d'Octagen Corporation	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
23/07/2008	Ipsen poursuit le processus d'acquisition de Tercica dans le but d'établir sa présence globale en endocrinologie	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
31/07/2008	Chiffre d'affaires du Groupe Ipsen pour le premier semestre 2008, objectifs financiers pour l'année 2008 et mise à jour du pipeline de Recherche & Développement	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
01/08/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/08/2008	Chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> semestre	<a href="http://www.balo.journal-officiel.gouv.fr">www.balo.journal-officiel.gouv.fr</a> (avis n° 0811327)
29/08/2008	Rapport Financier Semestriel	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
29/08/2008	Résultats du Groupe Ipsen pour le premier semestre 2008 et mise à jour des objectifs financiers pour l'année 2008	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
16/09/2008	Nombre total des droits de vote et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
25/09/2008	Ipsen annonce le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe de la formulation 6 mois de Décapeptyl® pour le traitement du cancer localement avancé ou métastatique de la prostate	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
30/09/2008	Examen de la demande de mise sur le marché de Dysport® par les autorités réglementaires américaines (FDA) : Finalisation de l'examen d'ici la fin de l'année, calendrier de lancement aux États-Unis respecté	Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)
10/10/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse <a href="http://www.ipsen.com">www.ipsen.com</a> Diffuseur professionnel (Information réglementée)

Date	Objet	Support
17/10/2008	Ipsen finalise l'acquisition de Tercica Inc. En Amérique du Nord, troisième étape de sa stratégie d'expansion mondiale dans le domaine de la médecine de spécialité à forte croissance	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
21/10/2008	Procès-verbal du Conseil d'administration du 29 septembre 2008 Statuts au 29 septembre 2008	Greffe du tribunal de commerce de Paris (Dépôt n° 31739)
30/10/2008	Ipsen : chiffre d'affaires au 30 septembre 2008 et mise à jour des objectifs financiers	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
12/11/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
05/12/2008	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
12/12/2008	Recommandations AFEP/MEDEF sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
17/12/2008	Ipsen renforce son contrat de liquidité	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
23/12/2008	Extrait du procès-verbal du conseil d'administration du 12 décembre 2008 Statuts au 12 décembre 2008	Greffe du tribunal de commerce de Nanterre (Dépôt n° 38924)
29/12/2008	Les autorités réglementaires américaines (FDA) émettent une Lettre de Réponse Complète pour le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de Dysport®	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
05/01/2009	Calendrier financier 2009 du Groupe Ipsen	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/01/2009	Bilan semestriel du contrat de liquidité Ipsen	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
07/01/2009	Les autorités réglementaires américaines (FDA) étendent la période d'examen pour la première soumission de Reloxin®	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
08/01/2009	À l'occasion de sa Journée Investisseurs, Ipsen informe des dernières évolutions de ses projets de R&D et de ses opportunités commerciales	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
09/01/2009	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
19/01/2009	« Creating the future : New challenges in biology and medicine » : Ipsen réunit un panel de scientifiques de renommée internationale	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
28/01/2009	Ipsen annonce la signature d'un accord de co-promotion pour Exforge® avec Novartis en France	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
29/01/2009	Chiffre d'affaires au 31 décembre 2008	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
02/02/2009	Azzalure® obtient le feu vert collectif des Autorités de Santé de 15 pays européens pour procéder à la délivrance des autorisations de mise sur le marché nationales dans l'indication esthétique du traitement des rides intersourcillières	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
10/02/2009	Nombre total de droits de votes et actions	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)

## 27.3 RAPPORT FINANCIER ANNUEL

### 27.3.1 Comptes annuels

---

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 figurent aux chapitres 20.2.1 et 20.2.2 du présent document de référence..

### 27.3.2 Comptes consolidés

---

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2008 figurent aux chapitres 20.1.1 à 20.1.5 du présent document de référence.

### 27.3.3 « Rapport de gestion » de l'article 222-3-3° du règlement général de l'AMF

---

#### 27.3.3.1 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, du résultat et de la situation financière de la Société et de celles du Groupe qu'elle consolide, ainsi qu'une description de ses principaux risques et incertitudes

Ces informations figurent aux chapitres 3, 4, 6.2 et 9 du présent document de référence.

#### 27.3.3.2 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Ces informations figurent au chapitre 18.5 du présent document de référence.

#### 27.3.3.3 Informations relatives au bilan du fonctionnement du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice

Ces informations figurent au chapitre 27.1.1 du présent document de référence.

#### 27.3.3.4 Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel

Cette déclaration figure au chapitre 1 du présent document de référence.

### 27.3.4 Rapports des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et consolidés

---

Ces rapports figurent aux chapitres 20.1.6 et 20.2.3 du présent document de référence.

## 27.4 MONTANT DES HONORAIRES VERSÉS À CHACUN DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET AUX MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX

Ces informations figurent au chapitre 2.3 du présent document de référence.