

HYBRIGENICS

RAPPORT ANNUEL 2008

www.hybrigenics.com



HYBRIGENICS

Société Anonyme au capital de 1 014 305,90 €

Siège social :

3-5, Impasse Reille

75 014 PARIS

RCS de Paris : 415.121.854

RAPPORT ANNUEL 2008

Des exemplaires de ce rapport annuel
sont disponibles sans frais au siège social
de la société Hybrigenics et sur le site Internet
de la Société www.hybrigenics.com

SOMMAIRE

1.1.	<i>Lettre aux actionnaires</i>	10
1.2.	<i>Engagements de la Société</i>	11
1.3.	<i>Calendrier indicatif de communication financière</i>	12
1.4.	<i>Documentation à disposition du public</i>	12
2.	CONTROLEURS DES COMPTES	13
2.1.	<i>Commissaires aux comptes titulaires</i>	13
2.2.	<i>Commissaires aux comptes suppléants</i>	13
2.3.	<i>Commissaires aux comptes ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés</i>	13
3.	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	14
3.1.	<i>Informations financières sélectionnées</i>	14
3.2.	<i>Marché des instruments financiers</i>	14
4.	FACTEURS DE RISQUE	16
4.1.	<i>Risques liés à l'activité de la Société</i>	16
4.1.1.	<i>Possibilité d'échec commercial de l'inécalcitol</i>	16
4.1.2.	<i>Risques fournisseurs et d'approvisionnement</i>	16
4.1.3.	<i>Risques liés à la concurrence</i>	17
4.1.4.	<i>Risques clients</i>	18
4.1.5.	<i>Risques industriels et liés à l'environnement</i>	18
4.2.	<i>Risques liés à la propriété intellectuelle</i>	19
4.2.1.	<i>Risques liés aux marques et/ou aux brevets</i>	19
4.2.2.	<i>Risques liés aux contrats de licences</i>	20
4.2.3.	<i>Risques liés aux données, procédés, savoir-faire non brevetables ou non brevetés</i>	21
4.3.	<i>Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution</i>	21
4.3.1.	<i>Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société</i>	21
4.3.2.	<i>Risques liés aux essais pré-cliniques</i>	25
4.3.3.	<i>Risques liés aux essais cliniques</i>	25
4.3.4.	<i>Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (« AMM »)</i>	26
4.3.5.	<i>Risques liés aux effets indésirables éventuels des produits</i>	27
4.3.6.	<i>Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	27
4.4.	<i>Risques liés à l'organisation de la société</i>	27
4.4.1.	<i>Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés</i>	27
4.4.2.	<i>Risques liés à l'absence de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution</i>	27
4.4.3.	<i>Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques</i>	28
4.4.4.	<i>Risques liés aux partenariats</i>	28
4.5.	<i>Risques liés à l'absence de bénéfices générés par la Société</i>	29
4.5.1.	<i>La Société est déficitaire et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices</i>	29
4.5.2.	<i>La Société pourrait ne pas être en mesure de générer une capacité d'autofinancement suffisante ou de trouver des financements adéquats pour financer son développement et sa stratégie</i>	29
4.6.	<i>Risque de dilution</i>	30
4.7.	<i>Risques financiers</i>	30
4.7.1.	<i>Risques de liquidité</i>	30
4.7.2.	<i>Risques de taux d'intérêt</i>	30
4.7.3.	<i>Risques de change</i>	30

4.7.4.	<i>Risques sur actions</i>	30
4.7.5.	<i>Risques liés à la crise économique</i>	31
4.8.	<i>Assurances et couverture des risques</i>	31
4.9.	<i>Risques liés à l'absence de distributions de dividendes</i>	33
4.10.	<i>Faits exceptionnels et litiges</i>	33
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	34
5.1.	<i>Histoire et évolution de la société</i>	34
5.1.1.	<i>Raison sociale et siège social de l'émetteur</i>	34
5.1.2.	<i>Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur</i>	34
5.1.3.	<i>Date de constitution et durée de vie de la société</i>	34
5.1.4.	<i>Forme juridique et législation régissant ses activités (article 1 des statuts) et exercice social</i>	34
5.1.5.	<i>Historique de la Société et de ses propriétés et faits marquants</i>	34
5.2.	<i>Investissements</i>	36
5.2.1.	<i>Principaux investissements réalisés durant la période couverte :</i>	36
5.2.2.	<i>Principaux investissements en cours</i>	37
5.2.3.	<i>Politique future d'investissements</i>	37
6.	APERCU DES ACTIVITES	38
6.1.	<i>Présentation de la Société et de ses activités</i>	38
6.1.1.	<i>Présentation générale d'HYBRIGENICS</i>	38
6.1.2.	<i>Stratégie de la Société</i>	39
6.1.3.	<i>HYBRIGENICS Pharma : la découverte et le développement de médicaments contre le cancer</i>	40
6.1.4.	<i>HYBRIGENICS Services</i>	54
6.1.5.	<i>Le capital humain : un atout majeur de la Société</i>	63
6.2.	<i>Évènements exceptionnels</i>	63
6.3.	<i>Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication</i>	64
7.	ORGANIGRAMME	65
7.1.	<i>Description du Groupe</i>	65
7.2.	<i>Principales filiales de l'émetteur</i>	65
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	66
8.1.	<i>Propriétés immobilières louées</i>	66
8.2.	<i>Actifs opérationnels liés à l'activité de la Société</i>	66
8.2.1.	<i>Description des laboratoires de Recherche</i>	66
8.2.2.	<i>Description des laboratoires de Production</i>	67
8.3.	<i>Question environnementale</i>	67
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	68
9.1.	<i>Situation financière</i>	68
9.1.1.	<i>Chiffre d'affaires</i>	68
9.1.2.	<i>Charges opérationnelles courantes et résultats d'exploitation</i>	70
9.1.3.	<i>Résultat financier et résultat exceptionnel</i>	71
9.1.4.	<i>Résultat net</i>	71
9.2.	<i>Facteurs de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique pouvant influencer sensiblement les opérations de la Société</i>	72
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	73
10.1.	<i>Capitaux propres de l'émetteur</i>	73
10.2.	<i>Sources et montants de flux de trésorerie</i>	74
10.3.	<i>Conditions d'emprunts et structure de financement</i>	75

10.4	<i>Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux</i>	75
10.5	<i>Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements</i>	76
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	77
11.1	<i>Activité de recherche et développement</i>	77
11.2	<i>Frais de recherche et développement</i>	77
11.3	<i>Brevets et licences concédées</i>	77
11.4	<i>Accords de licences au profit de la Société</i>	79
11.5	<i>Autres droits de propriété intellectuelle</i>	81
12	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	84
12.1	<i>Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis la fin du dernier exercice</i>	84
12.2	<i>Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur</i>	84
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES	85
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	86
14.1	<i>Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs</i>	86
14.1.1	<i>Membres du Conseil d'Administration</i>	86
14.1.2	<i>Profil des membres du Conseil d'Administration et de la Direction</i>	87
14.2	<i>Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale</i>	89
15	REMUNERATION ET AVANTAGES	90
15.1	<i>Rémunérations et avantages en nature attribués aux administrateurs et dirigeants de la Société</i>	90
15.2	<i>Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux mandataires sociaux</i>	90
15.3	<i>Bons de souscription d'actions et actions gratuites consentis aux mandataires sociaux</i>	91
15.4	<i>Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société</i>	92
15.5	<i>Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages</i>	92
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	93
16.1	<i>Direction de la Société</i>	93
16.2	<i>Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société</i>	93
16.3	<i>Comités spécialisés</i>	93
16.3.1	<i>Comité des rémunérations</i>	94
16.3.2	<i>Comité d'Audit</i>	94
16.3.3	<i>Comité "PIPE/M&A"</i>	95
16.4	<i>Gouvernement d'entreprise</i>	95
17	SALARIES	97
17.1	<i>Effectifs et ressources humaines</i>	97
17.2	<i>Intéressement des salariés</i>	100
17.2.1	<i>Contrats d'intéressement et de participation</i>	100
17.2.2	<i>Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux</i>	100
17.2.3	<i>Attribution d'actions gratuites</i>	101
17.2.4	<i>Bons de souscription d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise</i>	102
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	103
18.1	<i>Répartition du capital et des droits de vote</i>	103
18.2	<i>Droits de vote des principaux actionnaires</i>	105

18.3	Contrôle de l'émetteur	105
18.4	Pacte d'actionnaires et actions de concert	106
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	107
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	108
20.1	Informations financières historiques relatives aux comptes clos au 31 décembre 2008	108
I.	NATURE DE L'ACTIVITE	112
II.	FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE	112
III.	PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES	113
III.1.	Reconnaissance du chiffre d'affaires	113
III.1.1.	Activité « HYBRIGENICS Services »	113
III.1.2.	Activité « HYBRIGENICS Pharma »	113
III.2.	Opérations en devises	114
III.3.	Immobilisations incorporelles	114
III.4.	Immobilisations corporelles	114
III.5.	Dépréciation des actifs immobilisés	115
III.6.	Immobilisations financières	115
III.7.	Stock et en-cours	115
III.8.	Créances	115
III.9.	Valeurs mobilières de placement	115
III.10.	Autres fonds propres – Avances conditionnées	115
III.11.	Provisions pour risques et charges	116
IV.	COMPLEMENTS D'INFORMATIONS RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT	116
IV.1.	BILAN	116
IV.1.1.	Immobilisations incorporelles et corporelles	116
IV.1.2.	Frais de recherche et de développement	117
IV.1.3.	Stocks et en-cours	118
IV.1.4.	Analyse et échéance des créances	118
IV.1.5.	Valeurs mobilières de placement	119
IV.1.6.	Capital social	119
IV.1.7.	Avances conditionnées	119
IV.1.8.	Provisions pour risques et charges	120
IV.1.9.	Passifs éventuels	120
IV.1.10.	Analyse et échéance des dettes	121
IV.2.	COMPTE DE RESULTAT	121
IV.2.1.	Ventilation du chiffre d'affaires	121
IV.2.2.	Autres produits	122

IV.2.3. Autres achats et charges externes	122
V. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	122
V.1. Capital Social	122
V.2. Emissions potentielles d'actions et dilution du capital	122
V.2.1. Situation des Bons de Souscriptions d'Actions	122
V.2.2. Plans de stock-options	123
V.2.3. Plan d'attribution d'actions gratuites	123
V.3. Résultat par action	124
V.4. Engagements hors bilan	124
V.4.1. Engagements sociaux	124
V.4.2. Engagements hors bilan donnés	125
V.4.2.1. Engagements liés à l'activité courante	125
V.4.2.2. Engagements conditionnels	125
V.4.2.3. Engagements de paiements futurs (obligations contractuelles)	125
V.4.2.4. Droit individuel à la formation	126
V.4.3. Engagements hors bilan reçus	126
V.5. Effectifs	126
V.6. Evénements postérieurs à la clôture des comptes	126
V.7. Honoraires des commissaires aux comptes	127
20.2 Vérification des informations financières historiques relatives aux comptes clos au 31 décembre 2008	128
20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008	128
20.2.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008	130
20.3 Date des dernières informations financières	131
20.4 États financiers	131
20.5 Politique de distribution des dividendes	131
20.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage	131
20.7 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	131
21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	132
21.1 Capital Social	132
21.1.1 Capital Social et des droits attachés aux actions (articles 6 et 9 des statuts)	132
21.1.2 Titres non représentatifs du capital	133
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions	133
21.1.4 Autres titres donnant accès au capital	134
21.1.5 Droit d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation de capital	135
21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de la placer sous option	135
21.1.7 Évolution du capital social depuis le 1^{er} janvier 2008	136
21.2 Acte constitutif et statuts	136
21.2.1 Objet social (nouvel article 3 des statuts suite à l'AGE du 26/11/2008)	136
21.2.2 Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts)	137

<i>21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i>	140
<i>21.2.4 Assemblées générales</i>	141
<i>21.2.5 Dispositions statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société</i>	142
<i>21.2.6 Franchissements de seuils statutaires</i>	142
<i>21.2.7 Nantissements, garanties, sûretés sur les actifs</i>	142
22 CONTRATS IMPORTANTS	143
23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS	143
24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	143
25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	143

1. MESSAGE AUX ACTIONNAIRES ET ENGAGEMENTS DE LA SOCIETE

1.1. Lettre aux actionnaires

Cher(e) Actionnaire,

Des avancées stratégiques décisives sur chacun de nos trois axes

Depuis notre introduction en bourse en décembre 2007, les avancées réalisées sur chacun de nos trois axes stratégiques se sont avérées décisives :

- développement très prometteur de notre produit phare, l'inécalcitol, pour le cancer de la prostate hormono-résistant,
- recherche sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine et leurs inhibiteurs reconnue comme très innovante par des brevets et un contrat avec les Laboratoires Servier,
- croissance à deux chiffres du chiffre d'affaires de nos activités de services scientifiques spécialisés dans les interactions entre protéines.

L'étude clinique de Phase II de recherche de dose maximale d'**inécalcitol** a débuté en novembre 2007 et **démontre l'excellente tolérance de ce produit** à des fortes doses orales quotidiennes ; elle livre déjà également une indication préliminaire d'efficacité en termes de taux élevé de réponse au traitement en association avec la chimiothérapie de référence à base de Taxotere. Le recrutement des patients a été particulièrement rapide avec 42 patients inclus dans l'étude à ce jour pour tester 6 paliers de doses, dont la progression accélérée a été approuvée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cet essai clinique a par ailleurs reçu le soutien d'Oséo Innovation avec une avance remboursable de 1,4 millions d'euros. L'ensemble du dossier pharmaceutique et préclinique ainsi que le plan de développement clinique de l'inécalcitol ont été soumis à la « Food and Drug Administration » américaine (FDA) qui les a revus et approuvés en février de cette année.

Nos recherches sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine (ou « ubiquitine-protéase ») impliquées dans le cancer ont débouché en 2008 sur la délivrance définitive de deux familles de brevets d'inhibiteurs à spectre large. Début 2009, nous avons déposé un nouveau brevet sur d'autres inhibiteurs spécifiques de l'ubiquitine-protéase n° 7 particulièrement importante dans la régulation de la prolifération des cellules cancéreuses. Cette expertise a convaincu les Laboratoires Servier de nous confier un contrat d'identification et de validation d'ubiquitine-protéases impliquées dans un mécanisme d'action d'intérêt majeur pour l'un de leurs programmes anticancéreux. Cette collaboration a été renouvelée à deux reprises et le montant du contrat est ainsi passé de 450.000 euros en 2007, à 600.000 euros en 2008 et enfin à 800.000 euros pour 2009.

La branche Services d'HYBRIGENICS est devenue le leader mondial de la technologie « double-hybride » en levure qui permet d'identifier les interactions entre protéines de n'importe quel organisme vivant, animal ou végétal, et même bactérien ou viral. A ce titre, cette technologie intéresse tous les acteurs de la recherche publique ou privée en sciences de la vie du monde entier, avec des clients aussi variés et prestigieux que les universités de Harvard, Columbia, Yale, ou de Tokyo, les Instituts Curie, Pasteur ou Karolinska, le Généthon, des unités Inserm, CNRS, de l'INRA ou du MRC anglais, ou que des industriels comme L'Oréal, Unilever, Bristol-Myers-Squibb ou Wyeth... Le chiffre d'affaires de la branche Services a ainsi connu une forte croissance de 24% en 2008, avec 3,03 millions d'euros par rapport à 2,45 millions en 2007. La notoriété du savoir-faire d'HYBRIGENICS dans ce domaine a largement franchi les frontières de l'hexagone avec 60% de nos ventes réalisées à l'étranger : 33% en Europe (hors France), 21% en Amérique du Nord et le reste dans la zone Asie-Pacifique (Japon, Singapour, Australie et Nouvelle-Zélande). Cette croissance remarquable aussi bien en valeur qu'en couverture géographique est le résultat d'efforts commerciaux intensifs, de l'optimisation des délais de réalisation des cribles « double-hybride » et d'une organisation interne de gestion des projets main dans la main avec les clients chercheurs.

Voilà en résumé la façon dont HYBRIGENICS a utilisé une partie des 6,2 millions d'euros levés lors de son introduction en bourse : essentiellement dans la R&D bio-pharmaceutique contre le cancer puisque la forte croissance du chiffre d'affaires dégagé par l'activité Services permet en très grande partie son autofinancement.

L'exercice 2008 a ainsi été marqué par des investissements nécessaires au développement de l'inécalcitol.. La montée en puissance des revenus de la branche Services et le soutien d'Oséo Innovation ont permis de réduire considérablement la consommation de trésorerie au second semestre 2008 (à 1,1 million d'euros), si bien que nos liquidités représentaient 2,4 millions d'euros fin 2008 et nous permettaient de financer l'entreprise au moins jusqu'à fin 2009, même sans entrée d'argent supplémentaire.

Capitaliser sur la réussite de l'inécalcitol

Notre stratégie consistera à capitaliser sur la réussite de l'inécalcitol en trouvant un partenaire pour le co-développer aux Etats-Unis et en Europe dans le cancer de la prostate hormono-résistant en association avec le Taxotere dans la droite ligne de l'étude clinique actuelle, mais aussi au stade hormono-dépendant en association avec les traitements anti-hormonaux pour élargir le spectre de son utilisation thérapeutique.

En ce qui concerne notre recherche anticancéreuse, l'objectif consiste à optimiser un inhibiteur d'ubiquitine-protéase pour le faire entrer en développement, seul ou en collaboration avec les Laboratoires Servier, en fonction de l'avancée respective ou de la convergence de nos projets, pour le moment parallèles.

La branche Services a vocation à profiter de la relance économique par la stimulation des fonds attribués à la recherche publique annoncée par la plupart des pays occidentaux, tout comme par le recours à l'externalisation par les groupes industriels soucieux d'efficacité au meilleur coût.

Voici ce que nous vous proposons de réaliser dans les prochains mois et années grâce à votre confiance renouvelée.

Je vous prie de croire, Cher(e) Actionnaire, en l'assurance de mes sentiments les plus dévoués,

Rémi Delansorne,
Directeur Général

1.2. Engagements de la Société

Du fait de l'admission de ses actions sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, la Société s'engage à assurer une qualité d'information et de transparence correspondant aux dispositions applicables à ce marché, c'est à dire :

1) La diffusion sur son site Internet ainsi qu'en anglais le cas échéant, des informations suivantes :

- dans les quatre mois qui suivent la clôture de l'exercice un rapport de gestion comprenant ses états financiers (article 4.2 des Règles d'Alternext),
- dans les quatre mois après la fin du deuxième trimestre, un rapport semestriel (article 4.2 des Règles d'Alternext),
- la convocation aux Assemblées Générales et tout document transmis aux actionnaires et cela dans le même délai que pour ces derniers (article 4.4 des Règles d'Alternext),
- toute information susceptible d'avoir une influence sensible sur le cours de ses titres conformément aux dispositions de l'article 4.3 des Règles d'Alternext sans préjudice des obligations du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers et de tout autre texte de niveau supérieur concernant l'appel public à l'épargne,
- tout franchissement à la hausse ou à la baisse par toute personne agissant seule ou de concert de seuils de participations représentant 50 % ou 95 % du capital ou des droits de vote. Cette publication est faite dans un délai de 5 jours de bourse suivant celui où il en a connaissance,
- les déclarations des dirigeants concernant leurs cessions ou leurs achats de titres.

2) Sans frais pour les porteurs, le service des titres, le paiement des dividendes ou toute distribution auquel elle procédera.

Par ailleurs, HYBRIGENICS s'engage à respecter ses obligations conformément au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers et notamment :

- L'information permanente (articles 221-1 à 222-11 du Règlement Général),
- Les déclarations des dirigeants ainsi que des personnes qui leur sont étroitement liées concernant leurs opérations sur les titres de la Société (articles 222-15-1 à 222-15-3).

HYBRIGENICS s'engage par ailleurs à :

- mener une politique active vis-à-vis de l'ensemble des actionnaires,
- informer l'Autorité des Marchés Financiers et NYSE Euronext Paris de tous les projets de modifications des statuts,
- informer l'Autorité des Marchés Financiers des changements majeurs intervenus dans la répartition du capital de la Société,

- diffuser dans les meilleurs délais les informations relatives à l'activité ainsi que les comptes annuels,
- publier dans les meilleurs délais toute information sur toute modification des droits attachés aux actions,
- fournir à l'AMF toute information que celle-ci serait amenée à lui demander dans le cadre de sa mission, dans le cadre des lois et règlements applicables à la société.

1.3. Calendrier indicatif de communication financière

Mi avril 2009 Résultats annuels au 31 décembre 2008

Mi octobre 2009 Résultats semestriels au 30 juin 2009

1.4. Documentation à disposition du public

HYBRIGENICS atteste que les copies des documents suivants peuvent être consultées et/ou demandées au siège de la Société :

- les statuts de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande d'HYBRIGENICS, dont une partie est incluse dans le présent document ;
- les informations financières historiques d'HYBRIGENICS pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent rapport annuel.

Ces documents sont disponibles sur support papier sur simple demande auprès d'HYBRIGENICS.

2. CONTROLEURS DES COMPTES

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

UNION FIDUCIAIRE DE PARIS
Représenté par Monsieur Thierry LANCESSEUR
2 rue de Phalsbourg
75017 PARIS

Date de 1^{ère} nomination : 24 décembre 1997

Date de renouvellement : Assemblée Générale du 10 juin 2004

Durée du mandat en cours : 6 exercices

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009

ERNST&YOUNG AUDIT
Représenté par Monsieur Denis THIBON
Fbg de l'Arche
11 allée de l'Arche
92400 COURBEVOIE

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale du 28 juin 2007

Durée du mandat en cours : 6 exercices

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Madame Elyane FERRON
2 rue de Phalsbourg
75017 PARIS

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale du 15 octobre 2007

Durée du mandat en cours : 6 exercices

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009

AUDITEX
Fbg de l'Arche
11 allée de l'Arche
92400 COURBEVOIE

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale du 28 juin 2007

Durée du mandat en cours : 6 exercices

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale approuvant les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

2.3. Commissaires aux comptes ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

En date du 10 juin 2004, l'Assemblée Générale des actionnaires n'a pas renouvelé le mandat de Monsieur Richard BALOCHE, co-commissaire aux comptes suppléant. Cette même assemblée a décidé de nommer Monsieur Thierry LANCESSEUR en remplacement de Monsieur Richard BALOCHE.

En date du 28 juin 2007, l'Assemblée Générale des actionnaires a décidé de ne pas renouveler :

- le mandat de co-commissaires aux comptes titulaire de la société Deloitte et Associés ;
- le mandat de co-commissaires aux comptes suppléant de la société BEAS.

Lors de l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, Monsieur Thierry LANCESSEUR a démissionné de son mandat de commissaire aux comptes suppléant. Cette même assemblée a décidé de nommer Madame Elyane FERRON en remplacement de Monsieur Thierry LANCESSEUR.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

3.1. Informations financières sélectionnées

L'examen de la situation financière de la Société se base sur les états financiers correspondant aux comptes sociaux d'HYBRIGENICS, réalisés sur 12 mois, au titre des exercices clos au 31 décembre 2006, au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2008.

<i>En K€</i>	Comptes sociaux au 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux au 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux au 31/12/2008 (12 mois)
Capitaux Propres	10 865	10 164	3 866
Endettement financier	72	445	98
Trésorerie	8 895	8 300	2 367
Total Bilan	16 108	15 944	9 534
Total Actif Immobilisé	3 697	4 051	3 221
Chiffre d'affaires net	2 808	2 904	3 642
Autres produits d'exploitation	984	473	688
Résultat d'exploitation	-3 937	-6 314	-7 190
Résultat financier	235	75	226
Résultat exceptionnel	27	-14	-268
Résultat net	-3 547	-6 002	-6 366

Ces tableaux doivent être lus en parallèle avec les données historiques de la Société et leurs annexes respectives pour l'exercice clos au 31 décembre 2008 fournies au paragraphe 20 du présent rapport annuel.

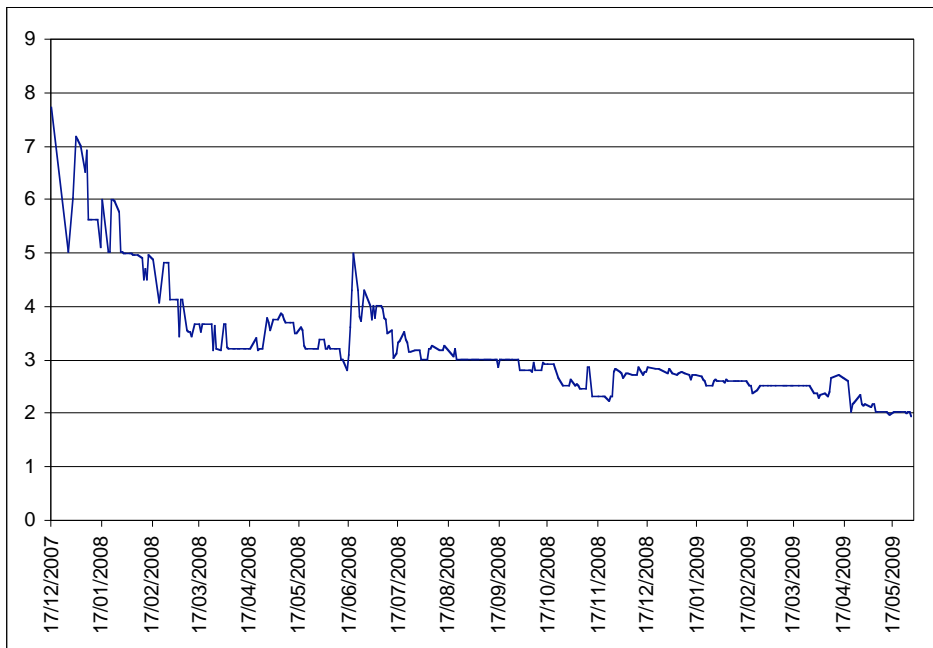
3.2. Marché des instruments financiers

A la date du présent document, les actions HYBRIGENICS sont admises à la cotation sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, sous le code ISIN FR0004153930 (mnémonique ALHYG).

Les données boursières relatives aux actions HYBRIGENICS depuis les débuts de leurs cotations et jusqu'au 18 mars 2009 sont les suivantes :

Cours le plus haut : 7,70 € le 17 décembre 2007
Cours le plus bas : 2,21 € le 24 novembre 2008

Évolution du cours de bourse de l'action depuis le 17 décembre 2007 et ce jusqu'à 29 mai 2009 :



Source : NYSE Euronext

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document, y compris les risques décrits dans le présent chapitre, avant de se décider à acquérir ou à souscrire des actions de la Société. Les risques présentés dans le présent chapitre sont ceux que la Société considère, à la date du présent rapport annuel, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement. La Société ne peut exclure, toutefois, que d'autres risques puissent se matérialiser à l'avenir et avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1. Risques liés à l'activité de la Société

4.1.1. Possibilité d'échec commercial de l'inécalcitol

Pour mémoire, en novembre 2005, la Société a fait l'acquisition d'une licence mondiale exclusive pour toutes les indications thérapeutiques de l'inécalcitol, un analogue synthétique de la vitamine D. HYBRIGENICS souhaite aujourd'hui se concentrer sur une formulation orale de l'inécalcitol pour des indications anticancéreuses, et notamment pour le cancer de la prostate au stade réfractaire aux thérapeutiques hormonales. Dans ce cadre, l'inécalcitol constitue le candidat médicament de la Société pour lequel le stade de développement est le plus avancé.

La Société projette d'accroître et de diversifier ses revenus à moyen terme grâce à la commercialisation en directe ou plus vraisemblablement au travers de différents partenariats de l'inécalcitol en tant qu'indication thérapeutique contre le cancer de la prostate, ce produit devant préalablement recevoir les autorisations de mise sur le marché (ci-après « AMM ») dans la plupart des pays européens, mais également aux États-Unis, et ce à un prix satisfaisant. Ainsi, après avoir obtenu les différentes autorisations de mises sur le marché, la part des revenus générés par l'inécalcitol dépendra de la capacité de la Société à obtenir de la part des organismes de santé publics ou privés une tarification et un taux de remboursement approprié, le succès de ce type de commercialisation restant par ailleurs très lié à l'accueil réservé par la communauté scientifique (prescripteurs).

Bien que la Société considère que l'inécalcitol, dans le cadre du traitement du cancer de la prostate, pourrait constituer une réelle alternative aux autres thérapies actuellement prescrites (hormonothérapie, chimiothérapie), celui-ci pourrait ne pas recevoir l'accueil escompté auprès des prescripteurs et des organismes contrôlant sa mise sur le marché.

Ainsi, si la Société ne parvenait pas à commercialiser l'inécalcitol avec succès, celle-ci pourrait, compte tenu du stade peu avancé de ses autres programmes, se trouver dans l'incapacité de mettre sur le marché d'autres produits pendant plusieurs années et ses revenus s'en trouveraient diminués ou retardés.

4.1.2. Risques fournisseurs et d'approvisionnement

La Société ne dispose ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits en vue de tests cliniques sur une grande échelle ou en quantités industrielles en vue de leur commercialisation. Elle a donc recours aujourd'hui, pour l'essentiel de ses lots cliniques, à des sous-traitants spécialisés.

La Société éprouve cette dépendance en particulier dans le cadre de son activité Pharma, en ce qui concerne le développement de l'inécalcitol. Ainsi, la Société HYBRIGENICS reste aujourd'hui particulièrement dépendante quant à la fourniture de l'inécalcitol.

De manière générale, la production d'analogues de vitamine D est en effet une spécialité chimique que peu de fournisseurs au monde maîtrisent et commercialisent. Au cas particulier, l'inécalcitol est aujourd'hui produit selon un procédé exclusif et breveté par Théramex, une filiale monégasque du groupe Merck-Serono. Un contrat de développement chimique a été signé avec Théramex en mars 2007 et les relations entre les deux sociétés HYBRIGENICS et Théramex sont à ce jour cordiales. Toutefois, une dégradation de ces relations ou une évolution des conditions de sourcing concernant le produit inécalcitol seraient de nature à remettre en cause les programmes de développement d'HYBRIGENICS basés sur cette molécule et pourrait avoir un impact défavorable significatif sur les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Actuellement, comme cela a été le cas pour la mise en place des essais cliniques de Phase I pour ce produit, la Société a effectivement travaillé avec Théramex pour la synthèse de l'inécalcitol. Afin de réduire son risque d'approvisionnement, la Société bénéficie d'un contrat de licence sur le procédé breveté assorti d'une option d'achat du brevet. A l'heure actuelle, la Société dispose d'une quantité suffisante d'inécalcitol pour réaliser ses essais cliniques de Phase II. En ce qui concerne ses besoins futurs d'approvisionnement, la Société a signé avec le laboratoire Théramex,

en mars 2007, un contrat de développement, d'approvisionnement et de fabrication portant sur la livraison de plusieurs lots supplémentaires d'inécalcitol qui lui garantissent une quantité suffisante de produit jusqu'en 2010.

A ce titre, à plus long terme, il convient d'ajouter que l'un des objectifs majeurs d'HYBRIGENICS consiste à sécuriser et à pérenniser cette source d'approvisionnement, dans le cadre d'une coopération plus étroite avec Théraxim si nécessaire. Dans l'optique de partenariats futurs aux Etats-Unis, un second site de production est hautement souhaitable sur place. Des accords de sous-licence entre HYBRIGENICS et un ou plusieurs fournisseurs américains sont envisagés pour garantir la diversification des approvisionnements en inécalcitol.

Toutefois, dans l'avenir, la Société pourrait se trouver dans l'incapacité de conclure, à des conditions favorables, de nouveaux accords de sous-traitance pour la future fourniture de l'inécalcitol, ce qui pourrait affecter les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Enfin, dans le cas où la Société changerait de fabricants pour l'inécalcitol, elle devrait à nouveau valider le procédé et les procédures de fabrication de ce produit en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practices ou « GMP's ») en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Cette revalidation pourrait être coûteuse, longue, et pourrait requérir l'attention des personnes les plus qualifiées de la Société. Si cette étape n'était pas réalisée avec succès, la Société pourrait être contrainte à rechercher un autre fournisseur, retardant d'autant le développement de l'inécalcitol, ce qui pourrait accroître les coûts de la Société.

En outre dans le cadre d'une commercialisation à grande échelle de ses produits, la Société devra de plus en plus faire appel à la sous-traitance. Dans ce cadre, il se peut que la Société ne soit pas en mesure de maintenir les contrats de sous-traitance en cours ou de conclure de nouveaux contrats lorsque ses besoins augmenteront. De nombreuses sociétés pharmaceutiques sont en concurrence les unes avec les autres auprès de ces sociétés spécialisées et celles-ci pourraient augmenter leurs prix, ce qui pourrait affecter les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Cette dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pourrait entraîner des risques complémentaires en ce qui concerne l'éventuelle non-conformité du sous-traitant aux normes réglementaires et de contrôle qualité. En effet, la fabrication de produits pharmaceutiques doit respecter, en plus des réglementations, autorisations et normes obligatoires, les règles de bonne pratique de fabrication, qui sont complexes et dont la mise en œuvre est longue, coûteuse et doit être validée auprès des autorités compétentes et des organismes de certification. La Société ne peut pas garantir que ses sous-traitants respecteront toujours ces réglementations, autorisations, normes et bonnes pratiques, leur violation pouvant entraîner l'interruption de la fabrication de ses produits, voire engager sa responsabilité. Il se peut donc que la production des éventuels produits de la Société ne soit pas conforme aux spécifications édictées par la Société pour des raisons en dehors du contrôle de la Société. Auquel cas, la Société pourrait se voir imposer des sanctions (amendes, injonctions, refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM sur le produit de la Société, etc), ce qui pourrait avoir un impact défavorable significatif sur les activités de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.3. Risques liés à la concurrence

Les marchés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense. Que ce soit sur son pôle Services ou sur son pôle Pharma, HYBRIGENICS se trouve en concurrence avec différentes autres sociétés ou instituts.

Concernant l'activité d'HYBRIGENICS Pharma de recherche et développement de candidats médicaments, la Société est en concurrence avec des sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques qui développent des méthodes de traitement pour les mêmes maladies que celles visées par les candidats médicaments en développement chez HYBRIGENICS.

Pour ce qui concerne à proprement parler l'inécalcitol, bien que la Société dispose d'une exclusivité sur son développement et sur sa commercialisation, il existe une pression concurrentielle dans la classe thérapeutique de l'inécalcitol. En effet, il existe d'une part plusieurs analogues à la vitamine D actuellement en cours d'études cliniques (et notamment le calcitriol) mais il existe d'autre part une concurrence avec d'autres traitements applicables aux pathologies visées par les produits en cours de développement par la Société tels que le satraplatine de GPC Biotech, qui a pour objectif lui aussi de traiter le cancer de la prostate. Toutefois, courant 2008, l'arrêt d'un essai clinique pour analyse intermédiaire défavorable au calcitriol d'une part, et l'échec du satraplatine sur le critère principal de survie globale dans son essai principal, semblent hypothéquer lourdement ou du moins retarder significativement l'aboutissement de ces deux projets potentiellement concurrents de l'inécalcitol. A noter que la Société considère à ce stade que les annonces relatives à ces difficultés rencontrées lors des études portant sur le calcitriol et le satraplatine ne sont pas de nature à remettre en cause, d'un point de vue scientifique, la poursuite du développement de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant.

De telles sociétés, en développant leurs propres candidats médicaments, sont également susceptibles d'empêcher la Société de commercialiser ses produits avec succès, en réduisant ainsi l'intérêt que pourrait représenter les développements réalisés par HYBRIGENICS auprès des partenaires éventuels de la Société. En outre certaines des sociétés en concurrence avec HYBRIGENICS disposent de ressources plus élevées que celles de la Société, ce qui pourrait leur permettre de réussir à développer des produits ou obtenir des autorisations très rapidement. Bien que la Société s'efforce de rester compétitive, les activités de recherche et développement menées par des établissements concurrents sont susceptibles de rendre obsolètes ses produits ou traitements en offrant de meilleurs traitements que ceux proposés par la Société.

Concernant l'activité d'HYBRIGENICS Services, une concurrence importante existe, qu'elle provienne :

- de chercheurs, qui réalisent eux-mêmes leurs criblages double-hybride à partir de kits achetés auprès de différents fournisseurs ;
- de sociétés biopharmaceutiques ou d'instituts académiques ayant développé leur propre plateforme ;
- de sociétés ayant développé des plateformes double-hybride qu'elles commercialisent auprès de la même cible clientèle que celle de la Société.

Compte tenu de son expertise et du service haut de gamme qu'elle fournit, la Société estime que le risque lié à la concurrence dans ce domaine est faible et que son positionnement devrait lui permettre de conserver ses parts de marchés, voire de les accroître.

4.1.4. Risques clients

✓ Risque de défaillance d'un client

Une partie des activités de la Société, le pôle HYBRIGENICS Services, est dédiée à la prestation de services au travers de la commercialisation de cribles double-hybride. Dans ce cadre, les principaux clients de la Société sont des groupes académiques ou des grands groupes industriels, généralement de taille importante. Compte tenu de la nature de ces principaux clients, la Société estime que le risque de défaillance de ces derniers est très faible.

✓ Risque lié à la perte d'un client

Il est à noter que dans le cadre de ses activités HYBRIGENICS Services, la Société a choisi de se positionner sur une activité haut de gamme grâce au développement et à la commercialisation d'une plateforme performante. A l'heure actuelle, la Société dispose d'une base de clients stable et renouvelée : en effet, de par la qualité des services fournis, la Société a réussi, en moins de cinq ans, à développer son portefeuille de clients tout en amenant ces derniers à utiliser les différentes gammes de services proposées.

Toutefois, la perte d'un ou plusieurs clients pourrait être préjudiciable à la Société, notamment en ce qui concerne sa notoriété. Afin de minimiser ce risque, la Société a mis en place un suivi de sa clientèle, notamment par le biais de questionnaires de satisfaction. Ainsi sur les quatre dernières années, les notations reflétant la satisfaction des clients sont comprises entre 80 et 93 % selon les critères. Cette grande satisfaction des clients de la Société représente un réel avantage, ceux-ci devenant des prescripteurs (environ 40 % des nouveaux clients font appel à HYBRIGENICS sur recommandations). Par ailleurs, la mise en place de ces procédures de suivi permet également à la Société d'apprécier au mieux la perception de ses clients par rapport à ses prestations et d'en améliorer au maximum la qualité. Grâce à ces retours clients, la Société est en outre capable d'améliorer encore davantage sa qualité de prestations (délais de réalisation du crible, synthèse et communication des résultats fournis). Ces études de satisfaction permettent enfin à la Société d'appréhender au mieux les besoins de ses clients et de constituer une veille stratégique à l'éventuelle mise en place de prestations complémentaires et de produits nouveaux.

4.1.5. Risques industriels et liés à l'environnement

Les activités de recherche et développement d'HYBRIGENICS, et notamment dans le cadre d'applications de biologie moléculaire, impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination en faibles quantités (quelques litres par an seulement) de produits chimiques dangereux tels que des solvants ou des agents liant l'ADN.

Dans ce cadre, la Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses. En France, elle est tenue de se conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les matières dangereuses.

La Société dispose d'une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche. Bien que les activités de la Société soient contrôlées et qu'elles n'impliquent que de faibles quantités de produits dangereux, elles peuvent constituer un risque notamment pour les salariés de la Société. Pour prévenir ces risques, HYBRIGENICS se conforme à la réglementation applicable et a mis en place un certain nombre de procédures en matière d'hygiène et de sécurité (utilisation d'écrans de protection, port de lunettes, de gants, de blouses, de masques). La Société ne peut cependant prévenir le risque lié à une défaillance humaine ou technique.

En ce qui concerne les risques liés à l'environnement (stockage et élimination des produits dangereux), la Société fait appel à une société spécialisée chargée de stocker, enlever et retraiter lesdits produits.

En cas exceptionnel de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre l'une ou plusieurs de ses activités. Le respect et l'évolution des législations relatives à l'environnement, à la santé et à la sécurité, pourraient imposer à la Société d'engager des dépenses significatives supplémentaires afin de se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. Ces investissements complémentaires, aujourd'hui non budgétisés par la Société, pourraient avoir un impact négatif significatif sur la situation financière et le résultat d'exploitation d'HYBRIGENICS.

Dans le cadre de ses activités, la Société est amenée à utiliser des organismes génétiquement modifiés tels que des souches de laboratoire de bactéries et de levures ainsi que des lignées cellulaires mammifères et d'insectes. De ce fait, la Société est soumise à des réglementations concernant l'utilisation et la manipulation d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre de la loi française. La France permet l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés sous condition de respecter des mesures de confinement ainsi que des procédures opératoires destinées à protéger l'homme et l'environnement. Par conséquent, conformément à l'article L. 532-3 du Code de l'environnement, la Société demande, pour chaque nouveau programme de recherche et développement comprenant la manipulation d'organismes génétiquement modifiés, l'autorisation d'utiliser de tels organismes. Cet agrément est délivré par la Commission de Génie Génétique qui valide non seulement le programme mais également le site dans lequel ce programme doit être réalisé. Pour délivrer cet agrément, la Commission, sur proposition de la Société, opère un classement de l'organisme utilisé. En fonction de ce classement, celle-ci vérifie que le site où cet organisme est manipulé répond aux normes de confinement applicables. A ce titre, HYBRIGENICS a reçu les autorisations nécessaires de la Commission de Génie Génétique.

4.2. Risques liés à la propriété intellectuelle

4.2.1. Risques liés aux marques et/ou aux brevets

Les activités de la Société nécessitent la mise en place et le dépôt de brevets protégeant les nouvelles molécules découvertes, les savoir-faire ou les technologies (voir également paragraphes 11.3, 11.4 et 11.5 du présent document). La détention et la protection de droits de propriété intellectuelle, notamment des marques et des brevets, sont des atouts majeurs pour le développement de la Société.

Toutefois, il n'existe aucune certitude que les marques, les brevets ou les noms de domaine déposés par la Société et actuellement en cours d'examen par les Offices concernés seront finalement enregistrés ou délivrés, ou qu'une fois accordés, ils ne seront pas contestés, invalidés ou contournés, ou qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux droits de tiers.

De même, malgré les moyens mis en œuvre par la Société, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à concevoir de nouvelles inventions protégeables au titre du droit des brevets,
- les brevets déjà accordés ou concédés en licence soient contestés, considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter,
- des tiers ne revendiquent des droits sur des brevets, des marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par la Société ou pour lesquels elle bénéficie d'une licence,
- les droits de la Société sur des brevets ou des marques ne confèrent pas la protection attendue contre la concurrence,
- les brevets, marques ou autre droit de propriété intellectuelle de la Société ne soient considérés comme une contrefaçon, ou ne soient accusés de contrefaire, des droits appartenant à des tiers.

HYBRIGENICS pourrait être amenée à introduire des procédures afin de protéger, de faire respecter ou de déterminer la validité et l'étendue des brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle qu'elle détient ou sera susceptible de détenir dans le futur. Par ailleurs, des contentieux pourraient être initiés par des tiers pour tenter de contester ou de revendiquer des droits sur les éléments de propriété intellectuelle de la Société.

En matière de brevet, les contentieux pourraient notamment concerner la reconnaissance de la paternité ou de la priorité de l'invention (lorsque plusieurs déposants de brevets revendiquent simultanément une même invention), ou encore la contestation de sa validité. Ce type de procédures pourrait alors aboutir à la révocation d'un brevet ou à la limitation de sa portée. Pour les brevets détenus conjointement avec une autre société commerciale, ou avec un organisme de recherche public ou privé, des litiges peuvent intervenir avec les co-proprétaires concernés.

S'agissant des marques, des tiers pourraient notamment s'opposer à leur enregistrement ou revendiquer des droits antérieurs qui pourraient empêcher l'exploitation ou limiter l'utilisation des marques concernées ou obliger HYBRIGENICS à conclure une licence à des conditions défavorables.

Si la Société devait se voir impliquée dans ce type de procédure, et que le résultat lui soit défavorable, cela pourrait la priver de protection sur l'un de ses brevets, de l'une de ses technologies, ou de l'une de ses marques et ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement pourrait s'en trouver affectés. En effet, la Société pourrait se voir dans l'obligation d'obtenir, éventuellement, des licences auprès des tiers détenant la priorité des droits, voire de concevoir des technologies alternatives ou d'abandonner certaines de ses activités.

Les contentieux en matière de protection des droits de propriété intellectuelle étant généralement complexes (notamment si plusieurs pays sont concernés), longs et coûteux, ils pourraient entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée.

4.2.2. Risques liés aux contrats de licences

Dans le cadre de ses activités de Services ou de R&D et d'exploitation Pharma, la Société a obtenu la concession d'accords de licence (voir paragraphe 11.4 « Accords de licences au profit de la Société » du présent document) lui permettant d'utiliser des produits, technologies, savoir-faire et autres droits de propriété intellectuelle.

Il ne peut être exclu que les concédants de ces licences décident de résilier les accords intervenus notamment dans le cas où la Société ne respecterait pas ses obligations contractuelles. Ainsi, dans le cadre de certains accords de licences, la Société s'est engagée à faire ses meilleurs efforts afin de respecter et suivre des plans de développement de certains produits. Si tel n'était pas le cas, le concédant pourrait être amené à demander la résiliation de la licence, ce qui pourrait affecter ses projets de développement.

En outre, la conclusion de nouvelles licences pourra éventuellement être nécessaire afin de développer des produits ou des technologies protégées par des tiers. Si ces licences ne pouvaient être obtenues à des conditions acceptables, la Société serait freinée dans ses projets de développements.

Ainsi, la résiliation d'une licence ou la non obtention d'une licence pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société.

Par ailleurs, les accords de licences conclus par la Société comprennent des dispositions qui doivent être respectées par les concédants notamment concernant l'exclusivité éventuelle octroyée. Dans l'hypothèse d'une violation de ces dispositions, il ne peut être exclu que des litiges surviennent entre les parties. En outre, en cas de contrefaçon par un tiers d'un brevet concédé en licence, le concédant peut ne pas souhaiter engager une procédure pour défendre son brevet. La Société est autorisée à se substituer au concédant pour défendre le brevet dont elle détient une licence exclusive, mais le coût et les délais entraînés dans l'éventualité d'un tel litige peuvent porter préjudice à la bonne marche de l'activité concernée. De plus, le résultat de la défense d'un brevet n'est jamais totalement certain et la portée de la licence consentie pourrait s'en trouver réduite.

Certains accords de licence conclus par la Société ne comportent pas de clause d'exclusivité : c'est le cas avec la fondation de recherche de la « State University of New-York » pour le principe de la technologie double-hybride, et avec le CNRS pour l'utilisation de matériel biologique issu de cellules adipocytaires. Ces licences doivent être considérées comme des droits d'utilisation et non pas comme des protections absolues contre des compétiteurs éventuels qui peuvent négocier le même type de licence non exclusive pour les mêmes brevets avec SUNY, ou pour le même matériel biologique adipocytaire avec le CNRS.

Dans le cas de la technologie double-hybride, le risque de contrefaçon exacte de la plate-forme mise en œuvre par la Société est toutefois notablement réduit par l'accord de licence exclusive avec le brevet de l'Institut Pasteur portant sur le procédé à haut-débit obtenu par des vecteurs spécifiques. De même, la partie analyse et visualisation des résultats est couverte par une demande de brevet pour le PIM-Rider détenu en nom propre par la Société. Dans ces deux cas, les risques sont de même nature générale que ceux exposés dans le paragraphe 4.2.1 ci-dessus.

4.2.3. Risques liés aux données, procédés, savoir-faire non brevetables ou non brevetés

La Société dispose de produits, prototypes, modèles, technologies, savoir-faire, secrets commerciaux et données confidentielles non brevetables ou non encore brevetés dont elle assure la protection par le biais d'accords de confidentialité (« CDA ») ou de transfert de matériel (« MTA ») conclus avec ses salariés, consultants, prestataires, ou partenaires éventuels préalablement à toute transmission ou échange d'informations ou de matériels propriétaires. En outre, afin de dater les connaissances scientifiques et technologiques, données et procédés innovants, les chercheurs et salariés des laboratoires d'HYBRIGENICS complètent des cahiers de laboratoires.

La Société n'est toutefois pas assurée que ces données, procédés et technologies ne seront pas divulgués. Dans ce cas, la réparation du dommage causé à la Société pourrait être difficile à obtenir ou à évaluer.

La Société fournit occasionnellement des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire certains tests, et, dans les deux cas, elle conclut des accords de confidentialité et de transfert de matériel appropriés avec chacune de ces entités et un contrat de recherche lui attribuant les droits afférents à toute nouvelle invention. La Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle similaires en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs. En outre l'absence de brevet sur ses éléments secrets (savoir-faire, technologies, procédés) n'empêche pas des sociétés concurrentes de breveter et d'exploiter des savoir-faire similaires.

4.3. Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution

Les travaux de recherche et développement, les études pré-cliniques, les études cliniques, la fabrication et la commercialisation des médicaments sont encadrés et régis très strictement par des dispositions réglementaires et législatives définies par chacune des autorités réglementaires locales.

Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Pour obtenir des autorités des autorisations de mise sur le marché (AMM), la Société doit préalablement réaliser une série d'essais pré-cliniques et cliniques lui permettant de démontrer l'efficacité et l'innocuité de ses produits. Ces essais pré-cliniques et études cliniques s'échelonnent sur plusieurs années et sont très coûteux pour la Société.

Ci-dessous en préambule introductif quelques éléments concernant la réglementation applicable aux activités de la Société.

4.3.1. Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société

La Food and Drug Administration aux Etats-Unis (FDA), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en France (AFSSAPS) et l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général de six mois à plusieurs années, à compter de la date du dépôt de la demande, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits et rien ne garantit son obtention. Bien que les procédures diffèrent d'un pays à l'autre, le développement des produits pharmaceutiques est soumis, pour l'essentiel, aux mêmes exigences réglementaires dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit. Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa commercialisation, suit généralement cinq étapes :

- recherche,
- recherche et essais pré-cliniques,
- essais cliniques sur l'Homme,
- approbation réglementaire,
- commercialisation.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose à la Société de soumettre un dossier de demande qui comprend l'ensemble des caractéristiques pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données pré-cliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité, l'efficacité thérapeutique du produit et à en évaluer sa tolérance et à en préciser la posologie (dose, voie et rythme d'administration), et ce pour chaque indication thérapeutique ciblée.

Il est par ailleurs à noter que les organismes réglementant les activités d'HYBRIGENICS sont susceptibles d'exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles relatifs à la qualité de la fabrication des produits. Les produits de la Société ne peuvent être mis en vente dans une zone géographique sans l'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les principales dispositions réglementaires applicables aux Etats-Unis et en Europe sont détaillées ci-après.

4.3.1.1. Réglementation applicable au sein de l'Union Européenne

✓ **Les différentes étapes pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché**

De manière générale les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament au sein de l'Union Européenne :

1) *Modèles et tests pré-cliniques en laboratoire ;*

Les études pré-cliniques comprennent des évaluations en laboratoire du candidat médicament et des études sur des modèles animaux visant à établir sa sécurité et son efficacité.

Si elles sont concluantes, les phases pré-cliniques permettent d'obtenir l'autorisation d'essayer un nouveau traitement sur des êtres humains. Il faut, préalablement, pouvoir démontrer la valeur ajoutée du candidat médicament sur les modèles in vitro (sur des cellules en culture de patients atteints de la maladie ciblée lorsque cela est possible) et in vivo (sur une espèce rongeur et une espèce non rongeur).

2) *Remise d'un protocole d'essais cliniques qui doit être approuvé avant le début des essais ;*

Les résultats des études pré-cliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumis à l'autorité compétente du pays membre de l'Union Européenne où l'étude doit se dérouler. Les essais cliniques ne peuvent débuter qu'après avis favorable d'un comité d'éthique compétent tel que le Comité de Protection des Personnes dans la recherche (CPP), émis après évaluation d'un document de synthèse (IMPD) qui regroupe, d'une part, des informations sur l'évaluation du médicament et, d'autre part, les données prévues par la directive européenne sur les essais cliniques (directive n°2001/20/CE) comme par d'autres documents contenant des instructions détaillées.

3) *Mise en œuvre d'essais cliniques sur l'Homme, adaptés et rigoureusement contrôlés afin d'établir la sécurité et l'efficacité du médicament ;*

Les essais cliniques consistent à administrer le médicament à des sujets volontaires sains ou à des patients, sous la supervision d'un enquêteur principal qualifié.

Les essais cliniques comprennent en général trois phases avant toute demande d'AMM. En Europe, la réalisation d'un essai clinique de Phase I, Phase II, Phase III est largement contrôlée par les autorités compétentes du ou des pays dans lesquels la recherche est menée. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients est en risque ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires. Toutes les études cliniques sont soumises à des dispositions législatives et réglementaires définies par les autorités publiques. En France, c'est la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet, modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, qui les régit.

Ces phases, susceptibles de se chevaucher, sont en général les suivantes :

Phase I. Les essais cliniques de phase I consistent à administrer le médicament expérimental à des sujets, en général, volontaires et sains. Les volontaires sains reçoivent des doses croissantes de la nouvelle molécule pour identifier d'éventuels effets indésirables et mesurer les propriétés pharmaco-cinétiques et pharmaco-dynamiques chez l'homme. Le principal objectif est de vérifier que les résultats concernant la toxicité potentielle et la pharmacocinétique obtenus lors du développement pré-clinique chez les animaux de laboratoire, sont similaires à ceux observés chez l'homme.

Phase II. Ces essais cliniques portent sur une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale afin d'accroître la précision du profil de tolérance. Dans le domaine de la cancérologie, la posologie optimale est souvent la plus forte qui n'engendre pas d'effets indésirables inacceptables. On parle de dose maximale tolérée.

Phase III. La Phase III a pour objectif de démontrer l'efficacité du médicament en comparaison avec les traitements existants ou un placebo, et ce au cours d'essais à grande échelle sur plusieurs centaines ou milliers de malades. Ce grand nombre de patients permet d'obtenir des résultats d'efficacité et de tolérance statistiquement significatifs, seuls recevables par les autorités réglementaires pour délivrer une AMM. Les études de Phase III conçues pour l'obtenir sont couramment appelées « études pivots ». En cancérologie, les exigences réglementaires permettant de mettre en évidence un bénéfice thérapeutique reposent de plus en plus fréquemment sur le critère de survie sans progression du cancer, voire même de survie globale, ce qui impose des « études pivots » plus longues que dans certains autres domaines thérapeutiques.

Des essais cliniques effectués après la commercialisation des produits pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises, peuvent être parfois nécessaires ; on peut alors évoquer l'idée d'essais cliniques de phase IV.

4) *Remise à l'EMA d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament*

Les résultats des études pré-cliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la fabrication et la composition du médicament sont regroupées au sein d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. La préparation du dossier et son examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites soit à l'autorité réglementaire d'un Etat Membre de l'Union Européenne (Etat de référence), pour être reconnues dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans les autres Etats Membres, soit pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée.

Procédure centralisée

Cette procédure relève directement de l'EMA, installée à Londres, et de la Commission Européenne à Bruxelles. Cette procédure permet à certains médicaments innovants d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'ensemble des Etats membres. Elle est, par ailleurs, obligatoire pour les médicaments orphelins.

Dans le cadre de cette procédure centralisée, le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medical Products for Humans Use, ci-après « CHMP ») est le comité scientifique chargé de transmettre son avis à l'EMA sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des candidats médicaments à usage humain. Le CHMP est composé d'experts désignés par l'agence nationale du médicament de chaque Etat membre. Ce comité dispose de 210 jours pour transmettre son avis sur l'autorisation éventuelle de mise sur le marché auprès de l'EMA. Ce processus implique des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des Etats membres et avec de nombreux experts.

Processus décentralisé et procédure de reconnaissance mutuelle

Lorsque la procédure centralisée n'est pas obligatoire, le laboratoire pharmaceutique peut avoir recours à une procédure décentralisée, ou à une procédure de reconnaissance mutuelle du nouveau médicament par les Etats membres de l'Union Européenne.

De même que pour la procédure centralisée, ces deux procédures visent également la facilitation de l'accès à un marché unique européen en s'appuyant sur le principe de reconnaissance mutuelle. Une autorisation de mise sur le marché ou l'évaluation par un Etat membre considéré comme Etat de référence sont censés, en principe, être reconnues par les autorités compétentes des autres Etats membres considérés, à moins qu'il n'existe des motifs laissant supposer que l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné pourrait présenter un risque sérieux pour la santé publique. Chaque Etat membre concerné dispose de 90 jours pour approuver le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice. Dans le cas où des points de désaccord surviendraient entre un ou plusieurs Etats membres, il existe un groupe de coordination chargé d'examiner les divergences en cause. Ces points de désaccord peuvent concerner le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice du médicament et doivent représenter un risque sérieux pour la santé publique. Si un tel désaccord n'était pas résolu, le groupe de coordination ou le demandeur en référerait au CHMP aux fins d'arbitrage.

Cependant, il est à noter que les candidats médicaments lancés par HYBRIGENICS ne peuvent être soumis qu'à la procédure centralisée.

✓ **Prix et remboursement des médicaments**

La plupart des pays prévoient une approbation réglementaire des prix et des modalités de remboursement des médicaments. Dans certains pays européens, les autorités exigent, comme condition de remboursement des médicaments, l'accord de l'exploitant sur un prix de vente maximum ou sur des volumes de ventes dans le pays concerné. Dans certains cas, le prix établi dans l'un de ces pays peut servir de référence dans d'autres pays. Le prix approuvé lors de la première commercialisation dans l'un des pays européens peut donc devenir le prix maximum pour les autres pays européens. En outre, tout prix approuvé dans un pays européen à un niveau inférieur aux prix approuvés antérieurement dans d'autres pays européens peut se traduire par une obligation de réduire les prix dans ces autres pays.

Réglementation applicable aux Etats-Unis

Les essais pré-cliniques et études cliniques, la fabrication, la posologie, la publicité, la promotion, la distribution, l'exportation et la commercialisation des candidats médicaments sont soumis à une réglementation étendue aux Etats-Unis. La loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » confie à la FDA la mission de réglementer les médicaments aux Etats-Unis.

✓ **Approbation des essais cliniques**

De manière similaire à ce qui se pratique en Europe, une autorisation préalable par la FDA est nécessaire. Ainsi, les résultats des études pré-cliniques, les informations concernant la fabrication et les données analytiques sont soumises à la FDA avec le protocole d'essais cliniques (IND – Investigational New Drug), dont l'approbation est obligatoire avant tout lancement des essais cliniques.

De manière générale les étapes suivantes s'appliquent avant toute autorisation éventuelle de mise sur le marché d'un médicament aux Etats-Unis.

Chaque essai clinique doit être évalué et approuvé par un comité de revue indépendante (IRB – Institutional Review Board), faisant partie de l'institution où l'essai clinique se déroule, ou ayant compétence au regard de l'institution en question. L'IRB prend en compte, notamment, des considérations d'éthique, la sécurité des sujets ou des patients participant aux essais et le risque de mise en jeu de la responsabilité de l'institution.

La Société, la FDA ou l'IRB peuvent suspendre les essais cliniques à tout moment notamment s'il apparaît que les sujets ou les patients sont exposés à un risque inacceptable.

✓ **Autorisation de mise sur le marché**

Ces étapes et démarches sont également similaires à celles appliquées en Europe.

Les résultats des études pré-cliniques et des essais cliniques ainsi que des informations détaillées sur la fabrication et la composition du médicament sont soumis, par ailleurs, à l'avis de la FDA. Cette dépendance s'effectue sous la forme d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament servant de demande d'autorisation de mise sur le marché. La FDA dispose d'une grande latitude pour exiger du demandeur qu'il produise des données pré-cliniques ou cliniques supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du candidat médicament.

La FDA inspecte, également, les sites de fabrication qu'ils appartiennent à la Société ou à un tiers sous-traitant. Ces derniers doivent être soumis aux normes GMP (Good Manufacturing Practices), exactement comme en Europe.

Une fois que le dépôt de la NDA a été accepté, la FDA entame le processus d'examen des données, afin de fournir une réponse au demandeur. De manière générale, ce processus dure environ un an. La FDA pourra retirer toute approbation accordée, notamment en cas de non respect des exigences antérieures ou postérieures à la mise sur le marché, du non respect des conditions d'approbation, ou pour des raisons de Santé publique après la mise du médicament sur le marché. La FDA peut exiger des études après mise sur le marché, ce qui peut donc être assimilé à des études de phase IV, afin d'effectuer un suivi de la tolérance des médicaments autorisés. Même après autorisation éventuelle de mise sur le marché, la FDA procède à des inspections périodiques et suit en permanence le médicament commercialisé, son fabricant et les sites de fabrication, afin de s'assurer du respect des normes GMP et des autres exigences réglementaires.

Par ailleurs, la FDA réglemente de manière restrictive la commercialisation et la promotion des médicaments, c'est-à-dire qu'elle garde un œil avisé sur la politique mise en place par la Société. Si ses plans de commercialisation ne correspondent pas aux engagements pris par ladite Société, la FDA peut, à tout moment, mettre fin à l'autorisation de mise sur le marché pourtant déjà attribuée.

✓ **Prix et remboursements**

La capacité d'HYBRIGENICS à commercialiser avec succès des candidats médicaments et à attirer des partenaires stratégiques dépend, dans une large mesure, de l'existence d'assurances médicales offrant une couverture satisfaisante et le remboursement par des tiers, notamment aux Etats-Unis, par des organismes fédéraux tels que les programmes Medicare et Medicaid, par les organismes de prestations de santé et par les compagnies d'assurance privées.

Or, il est à noter une tendance de plus en plus avérée à la contestation par les organismes responsables financièrement des remboursements des prix des médicaments et des services associés. Ces organismes examinent ainsi non seulement leur sécurité et leur efficacité, mais également leur efficacité en fonction de leur coût.

4.3.2. Risques liés aux essais pré-cliniques

Les phases pré-cliniques, lorsqu'elles sont concluantes, permettent d'obtenir l'autorisation de débiter les essais cliniques et d'essayer un nouveau traitement sur des êtres humains. Pour obtenir une telle autorisation, il faut avant tout pouvoir démontrer l'efficacité du produit sur les modèles *in vitro* (sur des cellules en culture de patients atteints de la maladie ciblée lorsque cela est possible) et *in vivo* (sur une espèce rongeur et une espèce non rongeur).

Les risques liés à ces essais pré-cliniques sont davantage liés à un surcoût ou à un retard non envisagés par la Société.

Il est à noter, qu'à ce jour, la Société sous-traite ces études pré-cliniques et peut donc être exposée à des risques liés au respect des délais impartis. Les données issues des études pré-cliniques peuvent par ailleurs donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché.

4.3.3. Risques liés aux essais cliniques

Les phases cliniques concernent les essais menés sur des êtres humains. Tout au long de ces essais cliniques, qui se déroulent généralement en trois phases, la Société doit pouvoir démontrer la qualité du traitement et le fait qu'il ne présente aucun risque d'effets secondaires lourds et dangereux pour les êtres humains. Dans la plupart des cas, un essai de Phase I est mené sur un nombre limité de volontaires sains afin de démontrer la non-toxicité du traitement. Puis, au cours de la Phase II, cette absence de toxicité sera démontrée sur des patients atteints de la maladie ciblée. Ensuite et toujours dans cette Phase II, l'effet relatif du traitement sera démontré sur des patients de la maladie ciblée à petite échelle. Enfin des essais plus larges seront menés en Phase III afin de démontrer à une échelle statistiquement pertinente l'efficacité relative du traitement en comparaison d'un traitement disponible sur le marché ou, en l'absence de tout traitement pour la maladie ciblée (placebo).

La Société ne peut être assurée qu'elle sera autorisée à réaliser l'ensemble des essais cliniques nécessaires avant l'obtention de l'AMM sur ses produits et dans les pays visés. La réalisation des essais cliniques dépend effectivement de l'indication thérapeutique visée, de la taille de la population affectée, de la nature du protocole clinique, de la proximité des patients et des sites cliniques, de critères d'éligibilité aux essais, de la concurrence pour le recrutement des patients et de la conformité aux normes réglementaires. L'incapacité de la Société à mener à bien ses essais cliniques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

En outre, les données issues des essais cliniques peuvent donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter ou empêcher l'AMM.

Enfin, il est à noter qu'à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il existe un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du candidat médicament (mauvaise tolérance du produit, bénéfice thérapeutique insuffisant, effets secondaires, etc.).

A noter par ailleurs que la Société externalise la conduite de la totalité de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (voir également paragraphe 4.4.3 du présent document « Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques »). Au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2007, le montant des dépenses de sous-traitance liées aux essais cliniques et pré-cliniques s'élevait à 1 552 milliers d'euros, contre 598 milliers d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2006. Ce montant de dépenses de sous-traitance liées aux essais pré-cliniques et cliniques devrait ainsi continuer de s'accroître pour les années à venir, notamment avec le développement de la Société et de ses candidats médicaments.

A ce titre, il convient par ailleurs de noter une décroissance régulière des essais cliniques de nouveaux médicaments menés en France. C'est ainsi que des difficultés d'organisation du monde hospitalier français et une certaine lenteur dans le recrutement de patients conduisent à une réduction progressive des essais cliniques réalisés en France (1 000 essais cliniques réalisés en 2007 contre 1 148 en 2006, selon l'AFSSAPS - Agence Française de Sécurité

Sanitaire des Produits de Santé). Cette situation conduit ainsi à une certaine concurrence des différents programmes de recherche menés dans le domaine médical auprès des différents acteurs susceptibles de participer, pour le compte de la Société, à des essais cliniques. La Société et ses sous-traitants pourraient de fait connaître certaines difficultés dans la conduite des essais cliniques souhaités par HYBRIGENICS. Il convient toutefois de relativiser ce risque compte tenu du positionnement de la Société sur des pathologies malheureusement relativement courantes (grand nombre de personnes atteintes par le cancer de la prostate) et du manque cruel de médicament aujourd'hui pertinent pour traiter ces patients (le seul espoir de ces patients étant de participer à la recherche de médicaments dans le domaine).

Conformément au Code de la santé publique, la Société a souscrit à un contrat d'assurance relatif à la conduite de ses essais cliniques de Phase II concernant l'inécalcitol et couvrant sa responsabilité civile.

4.3.4. Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (« AMM »)

Afin d'obtenir une AMM pour l'un de ses produits, la Société doit être en mesure de démontrer, par de multiples essais cliniques coûteux, que l'utilisation de ses produits est efficace et sans danger pour l'homme.

La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser un quelconque de ses produits ou qu'elle obtiendra les enregistrements dans chacune des zones géographiques convoitées. Les produits de la Société sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modifications.

Les activités de recherche et de développement, notamment les tests pré-cliniques, les essais cliniques, les installations, la fabrication, la commercialisation des produits font l'objet d'une réglementation étendue en France, dans les autres pays de l'Union Européenne, aux Etats-Unis et dans les autres pays. La FDA (Food and Drug Administration), l'AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et l'EMA (Agence Européenne des Médicaments), ainsi que des organismes comparables dans d'autres pays, imposent des exigences contraignantes pour le développement, la fabrication, l'enregistrement et la commercialisation des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il est impossible pour toute société d'accéder au marché nord-américain, marché qui constitue le plus grand marché pharmaceutique du monde.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose ainsi à la Société de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données pré-cliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication thérapeutique. Il est par ailleurs à noter que les organismes réglementant les activités d'HYBRIGENICS sont susceptibles d'exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles relatifs à la qualité de la fabrication des produits (voir également paragraphe 4.3.1. du présent document « Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société »).

Il est à noter que les réglementations varient d'une zone géographique à une autre, bien que des commissions d'harmonisation aient été créées depuis de nombreuses années entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Toutefois, l'émergence de nouvelles technologies et de nouveaux traitements poussent les différentes autorités réglementaires à modifier sensiblement leurs règlements. Ces modifications pourraient augmenter les contraintes pesant aujourd'hui sur la Société en l'obligeant à multiplier les essais complémentaires coûteux.

Si la Société n'était pas en mesure de respecter son calendrier de développement ou si elle ne parvenait pas à mener à bien l'ensemble des essais cliniques imposés par la réglementation applicable dans chacune des zones géographiques visées dans les délais convenables, ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être affectés défavorablement de manière significative.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra plus particulièrement des éléments ci-dessous :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui sont dans des phases cliniques non achevées, ou de faire passer des produits en phase pré-clinique à un stade clinique ;
- le fait qu'elle parvienne à mener à bien, dans les délais impartis, les essais cliniques, avec les ressources et dans les conditions prévues initialement ;
- la capacité de la Société à trouver des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de ses produits, notamment aux Etats-Unis et en Asie ;
- le fait que les essais de la Société démontrent effectivement l'efficacité et l'innocuité de ses produits ;
- le fait que les produits de la Société soient autorisés pour une indication thérapeutique donnée ;
- la capacité de la Société à annoncer des résultats cliniques plus prometteurs que ceux de ses concurrents.

4.3.5. Risques liés aux effets indésirables éventuels des produits

La réussite commerciale des produits de la Société dépendra essentiellement de l'acceptation par le public et le corps médical des médicaments développés. Cette acceptation peut être influencée par des effets indésirables dus aux produits développés par HYBRIGENICS. Ces effets indésirables pourraient amener les autorités réglementaires à restreindre, voire interdire l'utilisation de ces produits, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

4.3.6. Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

Un grand nombre de pays, et notamment la France, dispose de procédures de fixation des prix de vente des médicaments dépendant directement des décisions prises par des commissions et des organismes publics (voir également paragraphe 4.3.1 du présent document « Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société »).

Par ailleurs, de nombreux pays industrialisés ont initié des actions visant à réduire leurs dépenses de santé. Ainsi, de nombreuses autorités de tutelle responsables de la fixation des prix de vente des produits de santé limitent les prix de vente des produits innovants, traditionnellement élevés afin de compenser le poids de l'investissement antérieur.

Le coût de développement des produits de la Société (et notamment le coût des essais imposés à ses produits) ainsi que l'accueil qui leur sera réservé par les autorités sanitaires constituent des facteurs de risques susceptibles d'affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société au regard du prix qui sera déterminé par les autorités sanitaires. En effet, le prix fixé par les autorités pourrait limiter ou freiner l'acceptation des produits de la Société par le marché.

La capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la vente de ses produits dépendra donc en partie de leur niveau de prise en charge par les autorités publiques de santé, par les assurances privées de couverture maladie, par les organisations de gestion des soins et autres organisations. Ainsi, si certains produits de la Société n'obtenaient pas un niveau de remboursement approprié, elle pourrait ne pas être en mesure de commercialiser ses produits.

4.4. Risques liés à l'organisation de la société

4.4.1. Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés

Le capital humain de la Société est un élément essentiel pour la Société HYBRIGENICS.

L'activité de la Société est fortement dépendante de la qualité et du niveau d'expertise de son personnel scientifique ainsi que de son personnel d'encadrement. La dépendance de la Société à l'égard de son équipe scientifique et de direction constitue un enjeu essentiel dans l'analyse de ses perspectives de croissance. La poursuite de la croissance de la Société dépend ainsi de sa capacité à attirer, motiver et conserver un personnel hautement qualifié. Ainsi, dans les prochaines années, la Société devra accélérer son recrutement de personnel hautement qualifié capable de mener des activités de recherche et développement ou des activités commerciales à haute valeur ajoutée.

L'incapacité de la Société à attirer et à retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.4.2. Risques liés à l'absence de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution

La Société ne dispose pas à ce jour de structure de commercialisation devant soutenir l'activité issue de la vente des produits en cours de développement au sein de l'entité HYBRIGENICS Pharma. Pour permettre le succès de la vente à grande échelle de ses nouveaux produits, la Société devra s'entourer de partenaires stratégiques pour permettre leur commercialisation. La dépendance de la Société vis-à-vis de tiers pouvant remplir cette fonction de commercialisation pourrait affecter sa capacité à réaliser cette étape dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir qu'elle parvienne à conclure ce type de partenariats pour la vente et le marketing de l'inécalcitol ou d'un autre futur produit, et ce dans des conditions économiquement acceptables. En outre, si la Société est amenée à conclure des accords de vente et de marketing avec d'autres sociétés partenaires, ses revenus éventuels dépendront des conditions de ces accords.

4.4.3. Risques liés au recours à l'externalisation des essais cliniques

Afin d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation d'un candidat médicament, la Société doit conduire des essais pré-cliniques et des études cliniques afin d'en démontrer la sécurité et l'efficacité.

HYBRIGENICS Pharma, qui correspond à la partie recherche et développement de la Société, a pour missions principales le développement clinique et la recherche de partenariats pharmaceutiques. La Société ne dispose pas en interne des compétences et des ressources nécessaires pour lui permettre de conduire des essais cliniques elle-même. Par conséquent, elle a externalisé ses essais cliniques auprès d'entreprises spécialisées (*Contract Research Organizations* ou « CROs »).

La réalisation d'un essai clinique comporte un certain nombre d'étapes et de tâches :

1^{ère} étape : Conception et préparation de l'étude : Conception de l'étude, rédaction du protocole de l'étude, formalités administratives.

2^{ème} étape : Conduite de l'étude : monitoring de l'étude, pharmacovigilance (gestion administrative des effets indésirables), data management (enregistrement des données dans une base informatique), analyse statistique et rédaction du rapport d'étude.

Pour mener à bien ses programmes de développement clinique, HYBRIGENICS pilote ses projets au travers d'une équipe de recherche et développement clinique interne légère et fera largement appel à l'externalisation auprès de sociétés spécialisées (CRO) pour la conduite des études.

Ainsi, en ce qui concerne la phase II de l'inécalcitol qu'HYBRIGENICS est en train de mener, la conception de l'étude, la rédaction du protocole de l'étude et les formalités administratives ont été réalisées en interne, l'ensemble des autres tâches étant externalisées.

Les sociétés pharmaceutiques telles qu'HYBRIGENICS sont en concurrence pour recruter les services de ces entreprises et la Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance ou de renouveler ses relations existantes avec ces entreprises spécialisées à des conditions commerciales et de délais satisfaisantes. Les contrats conclus par la Société avec ces entreprises contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie qu'il sera difficile pour la Société d'obtenir un dédommagement du manque à gagner éventuel qu'elle risquerait de subir en cas de violation de ses engagements par l'entreprise concernée.

Ainsi, de manière générale, la dépendance de la Société vis-à-vis de tiers devant assumer ces phases de développement pourrait affecter sa capacité à développer ses produits dans des délais raisonnables. En outre, il est précisé que cette dépendance devrait s'accroître, les dépenses de sous-traitance de la Société relatives aux essais cliniques devant augmenter dans les années à venir au fur et à mesure du développement de la Société et de ses produits.

Enfin, il est possible que les résultats de ces essais réalisés par des tiers ne soient pas satisfaisants ou concluants pour la Société. Dans cette hypothèse, HYBRIGENICS pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement réalisé jusqu'à cette date, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires alors engagées permettent d'aboutir.

4.4.4. Risques liés aux partenariats

La signature de partenariats et de collaborations avec des sociétés commerciales ou des institutions académiques pour la recherche, le développement ou la commercialisation de produits ou de services fait partie intégrante de la stratégie de la Société.

Ainsi, depuis 2000, la Société collabore activement avec les Laboratoires Servier sur différents programmes de recherche. Les partenariats successifs intervenus avec les Laboratoires Servier constituent des accords majeurs et stratégiques pour HYBRIGENICS.

Le développement et la commercialisation de certains produits de la Société pourraient être affectés si celle-ci n'était pas en mesure de conclure les partenariats nécessaires à des conditions acceptables, ou de maintenir le ou les accords existants.

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

4.5. Risques liés à l'absence de bénéfices générés par la Société

4.5.1. La Société est déficitaire et pourrait ne jamais réaliser de bénéfices

La Société est déficitaire depuis qu'elle a débuté ses activités en 1997. Au 31 décembre 2008, le déficit de la Société s'est élevé à 6 366 milliers d'euros. Ainsi, après affectation du résultat de l'exercice, le report à nouveau au 31 décembre 2008 sera négatif à hauteur de 50 920 milliers d'euros.

Ces déficits traduisent le fait que, depuis sa création, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation supérieures à son chiffre d'affaires, même si celui-ci a progressé depuis 2003, notamment avec le lancement des activités de services de criblage double hybride. Ses dépenses d'exploitation concernent effectivement l'activité de développement de sa technologie de criblage double hybride et la commercialisation de ce service, mais également l'activité de recherche et développement en oncologie, activité de recherche qui ne génère aujourd'hui qu'un très faible chiffre d'affaires au travers de partenariats et licences. Ainsi, les résultats de la Société demeurent globalement déficitaires.

Dans les prochaines années, les dépenses d'exploitation devraient continuer de croître, notamment du fait :

- de la poursuite des essais cliniques de Phase II concernant l'inécalcitol ;
- de la mise en place des essais cliniques de Phase III concernant l'inécalcitol ;
- de l'augmentation des besoins d'approvisionnement en inécalcitol compte tenu de la mise en place des essais cliniques ;
- de l'éventuel développement de son portefeuille de brevets, et de l'entretien des brevets existants ;
- de la volonté de la Société d'accroître son portefeuille de produits.

Ainsi, en dépit d'un chiffre d'affaires de 3,6 millions d'euros réalisé au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008, la Société ne peut assurer qu'elle deviendra profitable à court ou moyen terme.

4.5.2. La Société pourrait ne pas être en mesure de générer une capacité d'autofinancement suffisante ou de trouver des financements adéquats pour financer son développement et sa stratégie

Depuis qu'elle a débuté ses activités, la Société a enregistré des dépenses d'exploitation importantes. Ainsi, au cours des trois derniers exercices, elle a dégagé des flux de trésorerie liés à ses activités d'exploitation négatifs, respectivement de 2 720 milliers d'euros, de 5 298 milliers d'euros et de 5 406 au titre des exercices clos les 31 décembre 2006, 31 décembre 2007 et 31 décembre 2008.

Dans les années à venir, les besoins en capitaux de la Société devraient s'accroître notamment afin de financer la poursuite de ses travaux de recherche et de développement, et le renforcement de ses capacités réglementaires, commerciales et administratives. Les besoins financiers de la Société dépendront de nombreux facteurs (amplitude des programmes de recherche et développement, résultats des études cliniques sur l'inécalcitol, délais et coûts nécessaires pour l'obtention des autorisations réglementaires adéquates, sa capacité de conclure des accords de partenariats notamment en ce qui concerne la distribution de ses produits, les coûts de préparation, de dépôt, et de maintien de ses demandes concernant ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle), et la Société ne peut garantir qu'elle parviendra à générer les flux de trésorerie escomptés ou qu'elle disposera des fonds nécessaires aux moments opportuns pour financer ces besoins.

Dans une telle situation, la Société devrait recourir à d'autres sources de financement, en particulier à de nouvelles augmentations du capital dilutives pour les actionnaires qui n'y souscriraient pas, ou à l'endettement, qui pourrait s'accompagner de « covenants » restrictifs imposés par les établissements prêteurs.

Dans l'hypothèse où la Société ne serait pas en mesure d'obtenir les financements nécessaires, elle pourrait être obligée de retarder, réduire ou abandonner certains programmes de recherche et de développement, de céder certains éléments d'actifs, voire le cas échéant d'envisager la cessation totale de ses activités.

La survenance d'un ou plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

4.6. Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique d'intéressement et de motivation de ses dirigeants, employés et consultants, la Société a procédé à l'émission d'options de souscription d'actions et à l'attribution d'actions gratuites.

La Société pourrait enfin procéder à l'avenir à l'émission ou à l'attribution d'instruments donnant accès au capital (voir également le paragraphe 21.1.1 du présent document sur le capital autorisé non émis), notamment dans un souci de motivation de ses dirigeants et salariés.

L'exercice de ces instruments donnant accès au capital, ainsi que toutes émissions ou attributions nouvelles, entraîneraient une dilution significative des actionnaires de la Société.

La participation des actionnaires de la Société serait également diluée si la Société devait lever des capitaux par émission de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (voir également le paragraphe 21.1.1 du présent document sur le capital autorisé non émis).

4.7. Risques financiers

4.7.1. Risques de liquidité

Historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentation de capital. Elle n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de l'obligation de rembourser le capital d'un emprunt à son terme ou de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

4.7.2. Risques de taux d'intérêt

Compte tenu de son endettement bancaire nul, la Société n'est pas soumise à ce risque en ce qui concerne les éléments de passif.

En ce qui concerne les actifs susceptibles d'être affectés par une éventuelle évolution des taux d'intérêt, la trésorerie de la Société s'élevait à 2,3 millions d'euros au 31 décembre 2008, entièrement déposée sur des comptes courants. Une baisse des taux d'intérêt n'aurait ainsi aucune conséquence pour la trésorerie de la Société.

4.7.3. Risques de change

La Société dispose d'une large base de clientèle au niveau géographique. Elle réalise donc des facturations en dollar américain et en livre sterling, ses clients de la zone asiatique étant facturés au travers de son distributeur japonais en euros. Les achats, charges d'exploitation, dépenses d'investissement, actifs et passifs sont comptabilisés en euros. Certains paiements se font en dollars, en livre sterling et exceptionnellement en franc suisse.

Pour certains contrats importants, la Société dispose d'instruments de couverture de change (vente de devises à terme) qu'elle peut mettre en place à tout moment.

4.7.4. Risques sur actions

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement déposée sur comptes courants, toutes les positions détenues dans des instruments de placement (SICAV monétaires pures) ayant été soldées à la fin de l'année.

La Société n'est donc pas exposée à un risque sur actions.

4.7.5. Risques liés à la crise économique

La crise économique actuelle, démarrée en 2007 aux Etats-Unis par la crise liée aux « subprimes » a gagné l'Europe en 2008. Cette crise étant devenue mondiale, et affectant la crédibilité des établissements financiers, un effondrement des bourses mondiales et une forte diminution de l'accès au crédit ont considérablement détérioré l'environnement économique international.

Face à cette situation, l'activité de la Société a été préservée en 2008, puisque le chiffre d'affaires réalisé est en forte progression, et qu'aucune défaillance n'a été détectée chez les clients d'HYBRIGENICS.

Cependant, cette crise a eu pour conséquence d'empêcher la Société de chercher de nouvelles sources de financement. En effet, le développement des différents programmes de recherche nécessite de continuer à lever des fonds, ce qui s'est révélé totalement impossible sur 2008, l'ensemble des fonds d'investissement et des marchés étant fermés à toute nouvelle prise de participations.

Début 2009, le contexte économique reste incertain, la Société ne peut ainsi donc pas se prononcer sur les conséquences de cette crise sur ses activités opérationnelles au titre de l'exercice 2009. Par ailleurs, l'incertitude demeure quant à la capacité pour la Société de lever à nouveau des fonds pour financer ses programmes de développement.

4.8. Assurances et couverture des risques

HYBRIGENICS estime que les polices d'assurances qu'elle a souscrites couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques appliquées dans son secteur d'activité. Les polices d'assurance souscrites par la Société l'ont été auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société.

La Société ne peut, cependant, garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera son activité.

L'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils étaient couverts par ses polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter son activité et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursements par les compagnies d'assurances, des dépassements de plafonds de garantie et enfin du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

Les assurances en cours couvrent les multirisques industriels, les locaux, la responsabilité civile et pénale des dirigeants, la responsabilité civile professionnelle et d'exploitation, les essais cliniques, les véhicules des collaborateurs pendant leurs déplacements professionnels, l'assistance des personnes en cas de maladies ou blessures graves ou bien même de décès selon des conditions habituellement appliquées dans la profession.

À noter par ailleurs que la Société, afin de couvrir tout risque technique informatique, réalise des sauvegardes informatiques journalières de chacun de ses serveurs informatiques, ces sauvegardes étant externalisées mensuellement auprès d'une société spécialisée.

Polices en vigueur à la date du présent document

Nature de la police d'assurance	Assureur Courtier	Objet	Montant de la couverture
Responsabilité des dirigeants	AIG	- Responsabilité civile des dirigeants, remboursement de la société souscriptrice, défense civile et défense pénales des dirigeants.	Garantie : 5.000.000 €
Multirisques industriels	Generali Assurance	Multirisques industriels couvre : - agencements et embellissements - mobilier et matériel	4.104.963 € 2.385.435 €
Assurance professionnelle des véhicules lors de déplacements professionnels	AGF	Assurance professionnelle des véhicules, Responsabilité Civile Automobile, Protection juridique automobile, Dommage tous accidents, Vol & Incendie, Bris de glaces, Catastrophes naturelles, Attentats	Dommages corporels : Sans limitation Dommages matériels et immatériels : 100.000.000 €
Responsabilité civile	Generali Assurance	TOUS DOMMAGES CONFONDUS Ce plafond englobe les limites particulières suivantes :	7.622.450 € non indexés par sinistre
		1. Dommages corporels garantis et dommages immatériels qui en résultent	1.524.490 € / sinistre 1.000.000 € / année d'assurance
		2. Dommages matériels garantis et dommages immatériels qui en résultent	1.524.490 € / sinistre
		3. Dommages immatériels et non consécutifs à un dommage corporel ou matériel ET dommages immatériels consécutifs à un dommage corporel ou matériel non garanti	1.524.490 € / sinistre
		4. Atteintes à l'environnement d'origine accidentelle causant des dommages corporels, matériels et immatériels en résultant directement	304.900 € / période d'assurance
Assistance aux personnes (maladie, assistance en cas de décès, assistance voyage)	Europ Assistance	Assistance si maladie ou blessure	Frais réels 152.500 €
		Assistance en cas de décès	Frais réels 2.300 €
		Assistance voyage	30.500 €
Responsabilité civile exploitation et professionnelle	Generali Assurance	TOUS DOMMAGES CONFONDUS	3.048.980 € / période d'assurance
Assurance RC Promoteur de recherche médicale	Gerling France	Etude de phase II de recherche de dose d'inecalcitol en association avec le docetaxel et la prednisonne dans le cancer de la prostate hormono-résistant (allant du 1er octobre 2007 au 1er avril 2009)	6.000.000 € / protocole 1.000.000 € / victime

Vie des polices

Ces polices sont annuelles et sont des contrats prévoyant des tacites reconductions année par année. La Société estime que la nature des risques couverts par ces assurances est conforme à la pratique retenue dans son secteur d'activité.

Au titre de l'exercice 2008, le montant des primes d'assurance versées par la Société, compte tenu des contrats précisés ci-dessus, s'élevait à 64 milliers d'euros hors taxes.

4.9. Risques liés à l'absence de distributions de dividendes

La Société n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur d'entreprise. La Société n'envisage donc pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir (2009, 2010 et 2011). Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

4.10. Faits exceptionnels et litiges

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de litige, fait exceptionnel ou risque juridique susceptible d'avoir ou ayant eu dans le passé récent une incidence significative sur la situation financière, le résultat, l'activité et le patrimoine de la Société et du Groupe.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. Histoire et évolution de la société

5.1.1. Raison sociale et siège social de l'émetteur

5.1.1.1. Dénomination sociale (article 2 des statuts)

La dénomination de la Société est HYBRIGENICS.

5.1.1.2. Siège Social (article 4 des statuts)

Le siège social est fixé au :
3-5 Impasse Reille
75014 PARIS

Tel : +33 1 5810 3800
Fax : +33 1 5810 3849

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

La Société est enregistrée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris, sous le numéro 415.121.854.

5.1.3. Date de constitution et durée de vie de la société

5.1.3.1. Date de constitution

La Société HYBRIGENICS S.A a été constituée le 29 décembre 1997.

5.1.3.2. Durée de vie (article 5 des statuts)

La durée de la Société est fixée à quatre-vingt-dix-neuf années, à compter de la date de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, sauf prorogation décidée dans les conditions prévues par les statuts et sauf les cas de dissolution anticipée prévus par la loi.

5.1.4. Forme juridique et législation régissant ses activités (article 1 des statuts) et exercice social

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration. Son pays d'origine est la France.

Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de commerce, le décret n° 67.236 du 23 mars 1967 sur Sociétés Commerciales et leurs textes modificatifs, ainsi que par ses statuts.

Elle est régie par le droit français.

L'exercice social débute le 1^{er} janvier pour se terminer le 31 décembre de chaque année.

5.1.5. Historique de la Société et de ses propriétés et faits marquants

1998 : Lancement de l'activité

- Une collaboration entre les chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Institut Cochin et de l'Institut Curie est à l'origine de la création d'HYBRIGENICS en décembre 1997. Ces chercheurs s'étaient donnés un objectif commun : l'exploitation d'une nouvelle technologie de biologie moléculaire permettant l'étude à grande échelle des réseaux d'interactions entre protéines : le criblage « double-hybride » en levure. Ces chercheurs ont donc réuni leurs compétences pour ainsi fonder une plateforme technologique compétitive.

1997 – 2002 : Levées de fonds et recherche de partenaires financiers

- De sa date de création à avril 2002, HYBRIGENICS lève 47 millions d'euros, au cours de trois tours de table, notamment au travers d'émissions d'actions à bons de souscription d'actions.
- En avril 2002, les partenaires financiers de la Société sont ainsi à cette date Advent Management, Alafi Capital, Apax Partners, Auriga Partners, HealthCap, Avida Group, Kimed, La Compagnie Financière Edmond de Rothschild, Life Sciences Partners, Lombard Odier Darier Hentsch, Medicis KG and Rendex NV.

2003 : Une stratégie de développement autour de deux pôles d'activités distincts : Pharma et Services

- Après cinq années de développement, d'industrialisation et de constitution d'une base de données expérimentales d'interactions protéine-protéine, HYBRIGENICS adopte, à partir du mois de septembre 2003, une stratégie reposant sur la commercialisation systématique de cribles double-hybride en direction de tous les acteurs potentiels des sciences de la vie. Grâce à ce service, la Société offre à ses clients la possibilité d'identifier les protéines qui interagissent avec leur protéine-cible d'intérêt. De plus, HYBRIGENICS fournit les domaines réels concernés par ces interactions et les données statistiques liées à cette protéine, ce qui permet d'évaluer la qualité des résultats. HYBRIGENICS propose également à ses clients un outil informatique appelé le PIMRider® conçu par le département bioinformatique de la Société pour leur permettre de visualiser leurs résultats sous la forme d'une carte d'interactions entre protéines. Il s'agit d'une plate-forme bioinformatique habituellement hébergée chez HYBRIGENICS, interrogeable à distance selon une connexion sécurisée et ne nécessitant aucune installation préalable chez les clients de la Société.
- En parallèle, le choix stratégique est fait de focaliser la recherche et le développement internes d'HYBRIGENICS sur l'obtention de candidats médicaments, à partir de l'identification de cibles grâce à la plate-forme double-hybride, mais également en saisissant les opportunités extérieures d'accélérer la constitution d'un portefeuille de projets/produits pharmaceutiques.
Dans ce cadre, en avril 2003, HYBRIGENICS fait l'acquisition, auprès de la société de capital risque Life Sciences Partners, également actionnaire d'HYBRIGENICS, de la société Semaia Pharmaceuticals Holding BV, entreprise hollandaise de biotechnologie. Cette société a été valorisée 5 millions d'euros et le paiement s'est effectué en actions. Les principales activités de Semaia étaient focalisées dans la recherche et le développement de petites molécules thérapeutiques capables de moduler spécifiquement certaines voies de signalisation impliquées dans le cancer et le diabète.
Dans le même temps, les recherches internes d'HYBRIGENICS se concentrent sur la régulation de la dégradation des protéines impliquées dans le cancer, un domaine directement lié à l'expertise de la Société en matière de protéines.
- Ainsi, avec ces deux orientations majeures, se dessinent les deux pôles d'activités de la Société : HYBRIGENICS Services et HYBRIGENICS Pharma, avec l'expertise en science des protéines et de leurs inter-relations comme avantage compétitif commun.

2004 : HYBRIGENICS Pharma se concentre sur l'oncologie : de nouvelles approches pour le traitement du cancer

- Dans le courant de l'année 2004, les petites molécules potentiellement anti-diabétiques de Semaia sont testées chez l'animal de laboratoire mais ne confirment pas leur potentiel thérapeutique. De même, une famille de composés anti-cancéreux présente, après évaluation approfondie, un rapport puissance/spécificité insuffisant par rapport à la concurrence. Par conséquent, deux des quatre projets de la société Semaia sont arrêtés.
En 2004, dans le même temps, les scientifiques de la Société progressent sur la relation entre dégradation des protéines et cancer, en établissant une liste de priorité parmi une classe de cibles très innovantes : les protéases spécifiques de l'ubiquitine. Considérant le potentiel de création de valeur et la situation du portefeuille R&D désormais exclusivement constitué de projets anticancéreux, HYBRIGENICS décide de retenir la cancérologie comme unique aire thérapeutique pour son activité Pharma.

2005 : HYBRIGENICS acquiert les droits mondiaux de l'inécalcitol

- En mai 2005, HYBRIGENICS annonce l'obtention de certifications mondiales pour ses Services de protéomique : ISO 9001-2000 pour l'Europe, QMI (Quality Management Institute) pour les Etats-Unis et JQA (Japan Quality Insurance) au Japon.
- En novembre 2005, HYBRIGENICS fait l'acquisition des droits mondiaux de l'inécalcitol, un analogue à la vitamine D pour toutes les indications thérapeutiques. Les analogues de la vitamine D sont réputés pour leurs propriétés antiprolifératives sur les cellules de la peau atteinte de psoriasis, mais aussi sur une large variété de cellules cancéreuses. L'inécalcitol a été découvert par une équipe de scientifiques belges de l'Université Catholique de Louvain dirigés par le Professeur R. BOUILLON, et de l'Université de Gand dirigés par les Professeurs M. VANDEWALLE et P. DE CLERCQ

2006 : Croissance et développement

- En 2006, HYBRIGENICS poursuit activement son programme de recherche axé sur les Ubiquitin Specific Proteases (USPs). Des séries de molécules inhibitrices d'USPs ont été découvertes et des demandes de brevets déposées pour les protéger. La Société a également mené à bien une étude pilote sur le programme USP à la demande des Laboratoires Servier.

Le développement de l'inécalcitol a consisté à réaliser les essais pré-cliniques réglementaires pour lancer, le 19 décembre 2006, la première étude clinique de phase I de l'inécalcitol chez des volontaires sains par voie orale. L'objectif est de développer l'inécalcitol par voie orale dans l'indication du cancer de la prostate.

- A la fin de l'année 2006, et après seulement trois années de commercialisation, HYBRIGENICS Services a offert ses prestations à plus de 450 clients provenant de 29 pays différents.

2007 : Essai clinique de Phase I et de phase II de l'inécalcitol et introduction en bourse

- La phase I de l'inécalcitol chez le volontaire sain de décembre 2006 à juillet 2007 montre que la prise unique même à forte dose (320 µg) d'inécalcitol par voie orale est très bien tolérée et autorise la réalisation de l'étape suivante dans le développement de l'inécalcitol. C'est ainsi que la Phase II de tolérance chez des malades atteints de cancer de la prostate a été engagée à partir du mois de novembre 2007.

Cette phase II menée avec l'inécalcitol en association avec le docetaxel, traitement de référence du cancer de la prostate hormonorésistant, se déroule en France dans 6 centres spécialisés dans le traitement du cancer. A fin avril 2008, 18 patients répartis dans cinq cohortes sont en cours de traitement et notamment à la posologie de 160 µg par jour par voie orale pendant 18 semaines.

- Au mois de juin 2007, la dissolution de Semaia et de ses filiales est décidée, après la cession de ses deux derniers projets à Kiadis Pharma, car jugés moins intéressants que l'inécalcitol ou les USPs. Le 16 août 2007, Semaia Pharmaceuticals Holdings BV. et ses filiales ont été mises en liquidation.
- En décembre 2007, dans un contexte de marché difficile, la Société est introduite en bourse sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris après être parvenue à lever environ 6,2 millions d'euros sous la forme d'une émission d'actions à bons de souscription d'actions. La première cotation a lieu le 17 décembre 2007.

2008 – 2009 : Essai clinique de Phase II de l'inécalcitol et croissance de l'activité de services scientifiques

- L'étude clinique de Phase II de tolérance de l'inécalcitol menée chez des patients souffrant de cancer de la prostate réfractaire aux traitements anti-hormonaux s'est poursuivie à un rythme soutenu, avec un total de 42 patients traités à fin avril 2009, soit 24 de plus en un an. Le fait remarquable est l'excellente tolérance démontrée par l'inécalcitol aux doses de 300, 600 et 1 000 µg par jour pendant 18 semaines en association avec la chimiothérapie de référence à base de Taxotere® (Sanofi-Aventis). Une indication préliminaire de présomption d'efficacité a de plus été observée avec un taux de réponse au traitement combiné très élevé (87 % des 34 premiers patients ayant terminé leurs cycles de traitement). Cet essai clinique a par ailleurs reçu le soutien d'Oséo Innovation avec l'obtention en septembre 2008 d'une avance remboursable de 1,4 million d'euros. L'ensemble du dossier pharmaceutique et préchimique ainsi que le plan de développement clinique de l'inécalcitol ont été soumis à la "Food and Drug Administration" américaine qui les a revus et approuvés en février 2009.
- La collaboration de recherche avec les Laboratoires Servier dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine impliquées dans le cancer a été renouvelée à deux reprises et pour des montants en hausse : 600 000 euros pour 2008 et 800 000 euros pour 2009. Par ailleurs, HYBRIGENICS a vu deux de ses propres brevets d'inhibiteurs à large spectre de protéases spécifiques de l'ubiquitine délivrés de manière définitive en Europe et aux États-unis (fin 2008 et début 2009) et a déposé un nouveau brevet d'inhibiteurs spécifiques de la protéase spécifique de l'ubiquitine n°7.
- La commercialisation des services de découverte, validation et inhibition des interactions entre protéines a progressé de 24 % avec un chiffre d'affaires de 3,03 millions d'euros en 2008 par rapport à 2,45 millions d'euros en 2007.

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés durant la période couverte :

La Société a choisi, dans le cadre de ses activités, de travailler avec des partenaires externes et notamment en ce qui concerne :

- les activités de développement (études cliniques) ;
- la production de ses principes actifs et produits ;
- la commercialisation et la distribution de ses produits.

De ce fait, les activités de la Société sont peu capitalistiques, les principaux investissements corporels concernent notamment son activité HYBRIGENICS Services (matériel de laboratoire, maintien et développement de sa plateforme de criblage double-hybride, matériel informatique). Les investissements corporels réalisés au titre de l'exercice 2008 se sont élevés à 164 milliers d'euros, car un certain nombre de matériels devaient être renouvelés.

La majorité de l'actif immobilisé de la Société concerne les immobilisations incorporelles relatives aux brevets et licences détenus par la Société. Ainsi, en 2005, la Société a procédé à l'acquisition des droits relatifs à l'inécalcitol pour 1 million d'euros auprès de Théramex et de l'Université de Louvain. Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2006, des versements complémentaires relatifs aux droits acquis sur l'inécalcitol ont été effectués pour 496 milliers d'euros (le solde des investissements incorporels de l'exercice correspondant à des licences sur des logiciels acquis).

Durant l'exercice 2007, de nouveaux versements pour un montant total de 604 milliers d'euros ont été effectués au titre de cette même licence. La Société a en outre procédé au versement de 125 milliers d'euros dans le cadre de la signature d'un nouvel accord de licence avec Théramex concernant les méthodes de synthèse de l'inécalcitol. Enfin, l'accroissement du niveau des investissements incorporels est marqué, pour un montant de 300 milliers d'euros, par l'acquisition, auprès de DualSystems, de licences relatives à une technologie de criblage de protéine membranaire complémentaire à la technologie de criblage double hybride de la Société. Le solde des investissements incorporels (environ 16 milliers d'euros) concerne le poste Logiciels.

Le tableau ci-dessous indique les investissements réalisés par HYBRIGENICS sur les exercices 2006, 2007 et 2008 :

En K €	31/12/2006 (12 mois)	31/12/2007 (12 mois)	31/12/2008 (12 mois)
Investissements incorporels	512	1 046	119
Investissements corporels	92	70	164
Investissement financiers	0	0	0
TOTAL	604	1 116	283

5.2.2. Principaux investissements en cours

Les investissements en cours concernent principalement la poursuite des programmes actuellement en cours de développement par la Société, financés par fonds propres.

Il n'est, à ce jour, pas prévu d'investissement lourd donnant lieu à des immobilisations (voir également les comptes clos au 31 décembre 2008 et leurs annexes au chapitre 20 du présent document).

5.2.3. Politique future d'investissements

HYBRIGENICS ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs, en dehors de ses programmes de recherche actuels, pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes.

Les besoins en capitaux de la Société devraient continuer à augmenter au fur et à mesure que ses investissements dans les candidats médicaments constituant aujourd'hui son pipeline augmenteront.

La Société pourrait avoir besoin de lever des fonds supplémentaires importants en raison de nombreux facteurs, tels que :

- les progrès et l'ampleur des programmes de développement des candidats médicaments ou l'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- les délais et les coûts élevés liés au développement des candidats médicaments, ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires ;
- les coûts liés au maintien des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- les coûts liés à une montée en puissance de la fabrication suivant l'évolution des phases cliniques des candidats médicaments de la Société et à une commercialisation efficace des produits ;
- l'incertitude relative à la capacité de la Société à établir, maintenir et honorer les futurs accords de collaboration.

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1. Présentation de la Société et de ses activités

6.1.1. Présentation générale d'HYBRIGENICS

HYBRIGENICS est une société cotée sur le marché Alternext (NYSE-Euronext) à Paris qui présente deux pôles d'activités :

- la recherche et le développement de nouveaux médicaments anticancéreux,
- la commercialisation et la réalisation d'études scientifiques pour identifier, valider et inhiber les interactions entre protéines.

6.1.1.1. HYBRIGENICS Services

La prestation de services scientifiques résulte directement de l'exploitation de la plateforme technologique ayant suscité la création d'HYBRIGENICS en 1997. Cette activité a représenté un chiffre d'affaires de plus de 3 millions d'euros en 2008, en croissance de 24 % par rapport à 2007. La technologie, issue de l'Institut Pasteur, repose sur le "criblage double-hybride en levure" appliqué à grande échelle. Elle intéresse tous les chercheurs en sciences de la vie, qu'elle soit animale, végétale ou microbiologique : dès qu'un génome d'une nouvelle espèce vivante est déchiffré, ou même juste défriché, le criblage double-hybride peut s'appliquer pour étudier les interactions entre les protéines de cette même espèce.

Les protéines sont les produits de l'expression des gènes et représentent donc les constituants finaux du monde vivant. Les gènes portent et perpétuent l'information biologique mais n'accomplissent aucune autre tâche que celle d'être exprimés en protéines. Ce sont ces protéines qui remplissent concrètement *in fine* les fonctions biologiques les plus variées, comme la multiplication cellulaire, la contraction musculaire, la digestion et l'absorption des aliments, la sécrétion des hormones, la calcification des os, la coloration de la peau, etc... En revanche, les protéines sont incapables de se renouveler par elles-mêmes : elles sont dégradées de manière plus ou moins rapide, inéluctablement, et seule une nouvelle synthèse à partir de leur gène propre permet de les régénérer.

A une époque où l'étude du génome et de ses mutations, la « génomique », était, et demeure encore dans une large mesure, le sujet principal des recherches biologiques, l'originalité d'HYBRIGENICS a donc consisté à se positionner d'emblée sur les questions que posent et continueront de poser les découvertes génomiques, à savoir comment celles-ci se traduisent concrètement au niveau des fonctions biologiques des protéines, c'est-à-dire sur la « protéomique fonctionnelle ».

La technologie "double-hybride" industrialisée par HYBRIGENICS répond à des normes strictes de maîtrise de faux positifs et de faux négatifs, de reproductibilité et de prédiction de pertinence biologique. L'ensemble de la chaîne allant de la commercialisation à la facturation en passant par les expérimentations en laboratoire et la gestion des projets avec les clients est certifiée ISO 9001-2000 depuis 2004. La qualité des prestations a satisfait 93 % des plus de 700 clients servis à ce jour depuis le lancement de l'activité à des fins commerciales en 2003. Ces clients proviennent des laboratoires de recherche publique ou privée, des universités ou des instituts de recherche ou des industries pharmaceutique, cosmétique ou agronomique, tant en France qu'à l'Étranger. En 2008, 41 % du chiffre d'affaires a été réalisé en France, 33 % dans le reste de l'Europe, 21 % en Amérique du Nord et 5 % en Asie-Pacifique.

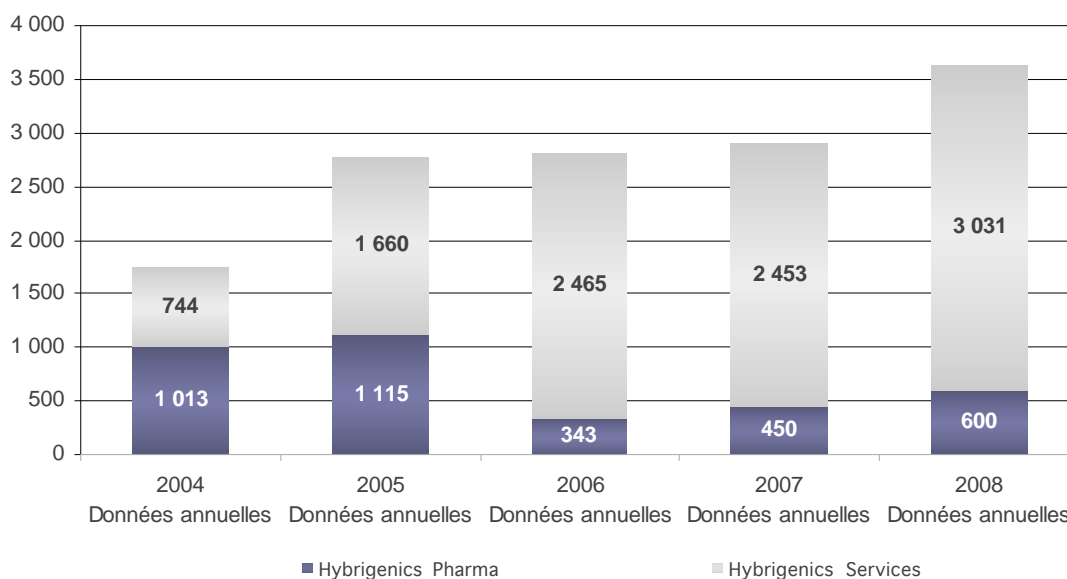
6.1.1.2. Recherche et Développement pharmaceutique

La R&D pharmaceutique d'HYBRIGENICS est focalisée contre le cancer, avec un programme de développement clinique basé sur l'inécalcitol et un programme de recherche de pointe sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine spécialement impliquées dans les processus cancéreux.

L'inécalcitol est un agoniste du récepteur de la vitamine D, optimisé chimiquement pour être un inhibiteur plus puissant de la prolifération des cellules cancéreuses, et pour être moins toxique sur le calcium sanguin ou urinaire. HYBRIGENICS a acquis les droits exclusifs mondiaux pour toutes les indications thérapeutiques potentielles de l'inécalcitol. Pour le moment, l'inécalcitol est développé par voie orale quotidienne contre le cancer de la prostate au stade avancé, réfractaire aux traitements antihormonaux, en association avec la chimiothérapie de référence ayant recours au Taxotere® (Sanofi Aventis). Par la suite, l'association avec les traitements anti-hormonaux sera testée au stade hormono-dépendant du cancer de la prostate. A plus long terme, l'ajout du potentiel cytostatique de l'inécalcitol aux traitements déjà bien établis d'autres cancers, à base de dérivés des taxanes ou du platine notamment, représente une perspective de développement tout indiquée.

Les protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP, pour "ubiquitin specific proteases") sont des enzymes responsables du recyclage des protéines en général. Dans le cas des onco-protéines, c'est-à-dire les protéines responsables des processus cancéreux, ce recyclage est néfaste et l'inhibition des USP le catalysant est une stratégie anticancéreuse judicieuse. HYBRIGENICS a retenu les USP n°7 et n°8 (parmi les 60 % USPs connus dans le génome humain) comme prioritaires dans la recherche d'inhibiteurs spécifiques susceptibles de devenir des candidats médicaments. Des familles de brevets d'inhibiteurs d'USPs ont été déposées et pour certains déjà délivrés. L'objectif est de sélectionner le meilleur d'entre eux pour le faire entrer en développement préchimique. Par ailleurs, l'expertise spécifique d'HYBRIGENICS dans le domaine des USPs a amené Laboratoires Servier à confier à la Société l'identification et la validation d'autres USPs que les USP7 et 8 impliquées dans le cancer dans le cadre d'un contrat de collaboration de recherche renouvelé à trois reprises depuis 2006, pour des montants toujours plus élevés à chaque fois.

Répartition du chiffre d'affaires par activité (en milliers d'euros)



Stratégie de la Société

La stratégie d'HYBRIGENICS consiste à capitaliser sur chacun des deux pôles d'activités : services et R&D pharmaceutique.

La création de valeur maximale repose à moyen et long terme sur les succès cliniques de l'inécalcitol suscitant d'abord des partenariats de co-développement, avec des paiements d'étapes, puis le partage des revenus correspondant à sa commercialisation sous forme de royalties. L'ambition est identique pour les inhibiteurs d'USPs issus de la recherche HYBRIGENICS Pharma : amener un candidat médicament aux phases précoces du développement clinique et nouer des accords de licence pour le reste du développement et la commercialisation future.

A court terme, les revenus récurrents des activités de services vont continuer à être optimisés à la fois en termes de croissance organique et de rentabilité propre, au sein d'une organisation dédiée de plus en plus autonome. Des opérations de croissance externe ou de consolidation pourraient accélérer l'atteinte d'une masse critique pour la Société, soit un objectif de chiffre d'affaires d'environ 10 millions d'euros.

Le financement de cette stratégie revêt deux aspects :

- l'autofinancement de la branche dédiée aux services scientifiques,
- l'investissement proprement dit réservé à la R&D pharmaceutique.

Le développement de l'inécalcitol arrive bientôt au terme d'une phase clinique aboutissant à la détermination de la dose maximale tolérée par les patients atteints de cancer de la prostate. En parallèle, les démarches réglementaires auprès des agences du médicament française et américaine ont permis d'affiner un plan de développement clinique en vue de l'enregistrement et de la mise sur le marché de l'inécalcitol dans cette première indication thérapeutique.

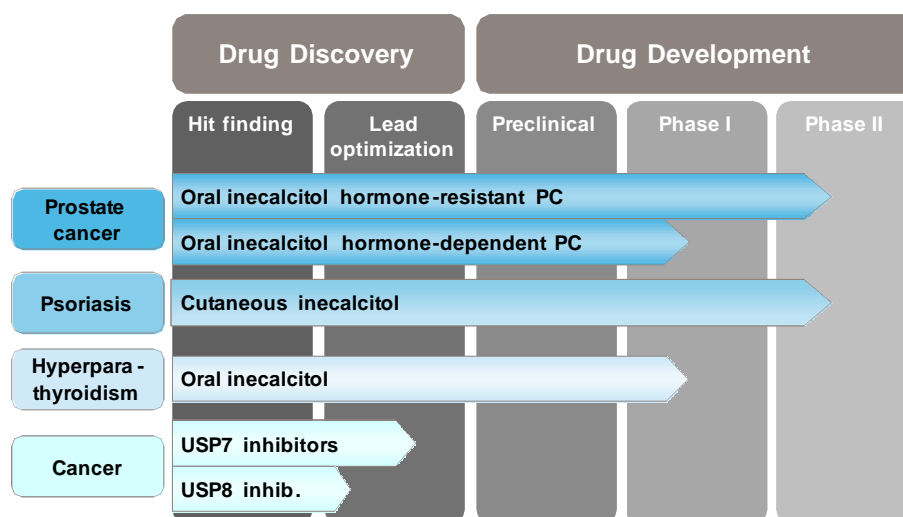
Ce qui signifie qu'une première étape importante d'investissements s'achève, et qu'en conséquence les besoins d'HYBRIGENICS pourraient se réduire pendant la préparation de la suite du développement de l'inécalcitol, dans l'attente d'une deuxième vague d'investissements.

Les ressources financières envisagées proviendraient en priorité du paiement initial ("upfront") et des paiements d'étapes ("milestones") découlant d'un accord de co-développement de l'inécalcitol avec un partenaire pharmaceutique, qui présenterait l'avantage d'en réduire d'autant la part des coûts à la charge de la Société.

6.1.2. **HYBRIGENICS Pharma : la découverte et le développement de médicaments contre le cancer**

6.1.2.1. Pipeline de recherche et développement d'HYBRIGENICS Pharma

HYBRIGENICS Pharma a pour objectifs de découvrir, développer et commercialiser des médicaments innovants contre le cancer. En effet, la cancérologie présente des besoins médicaux non satisfaits de première importance, tant en termes de prolongation de la survie des malades que de tolérance aux différents traitements déjà existants. Comme l'équipe R&D dispose d'une réelle expertise et d'un important savoir-faire dans ce domaine, l'entreprise focalise ses efforts sur des projets anti-cancéreux.



HYBRIGENICS Pharma dispose actuellement d'un projet de médicament au stade de développement clinique mettant en œuvre l'inécalcitol, un analogue de vitamine D, dans l'indication du cancer de la prostate, ce qui est novateur pour cette classe de produits. L'inécalcitol a été développé initialement en pommade dans le psoriasis, une maladie non cancéreuse de la peau. HYBRIGENICS Pharma a acquis les droits mondiaux exclusifs de l'inécalcitol pour toutes ses applications, dans le but spécifique de l'utiliser par voie orale dans des indications anti-cancéreuses en général, et en priorité dans le cancer de la prostate. L'inécalcitol pourrait également se révéler actif et utile dans l'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale, toujours par voie orale. Toutefois, HYBRIGENICS Pharma se focalisant sur le cancer ; le psoriasis et l'hyperparathyroïdisme secondaire étant des indications dans lesquelles aucun développement supplémentaire ne sera réalisé, mais pour lesquelles des partenaires sous licence sont recherchés.

Le programme de recherche d'HYBRIGENICS Pharma s'appuie sur l'expertise de toute l'entreprise pour ce qui a trait aux protéines et, en l'occurrence, sur la régulation de leur dégradation. Mécanisme complexe de compréhension récente, ayant fait l'objet du prix Nobel 2004, cette régulation comporte entre autres éléments clés, des enzymes appelées « Ubiquitin-Specific Proteases » (USP) qui recyclent des protéines impliquées dans la genèse et l'évolution des cancers : les onco-protéines. HYBRIGENICS Pharma a identifié et validé deux de ces USPs comme particulièrement importantes dans certaines cellules cancéreuses : USP7 et USP8. Des petites molécules chimiques ont été criblées contre ces deux cibles thérapeutiques très innovantes et quelques-unes d'entre elles ont servi de point de départ à la synthèse de trois séries originales d'inhibiteurs d'USPs protégés par autant de dépôts de brevets. Contre USP7, le meilleur inhibiteur a fait la preuve d'une activité anti-tumorale chez la souris en collaboration avec le National Cancer Institute aux Etats-Unis, et la série est en bonne voie d'optimisation chimique. Contre USP8, de nouvelles têtes de série sont apparues dans les criblages les plus récents.

6.1.2.2. L'inécalcitol, un puissant analogue de la vitamine D

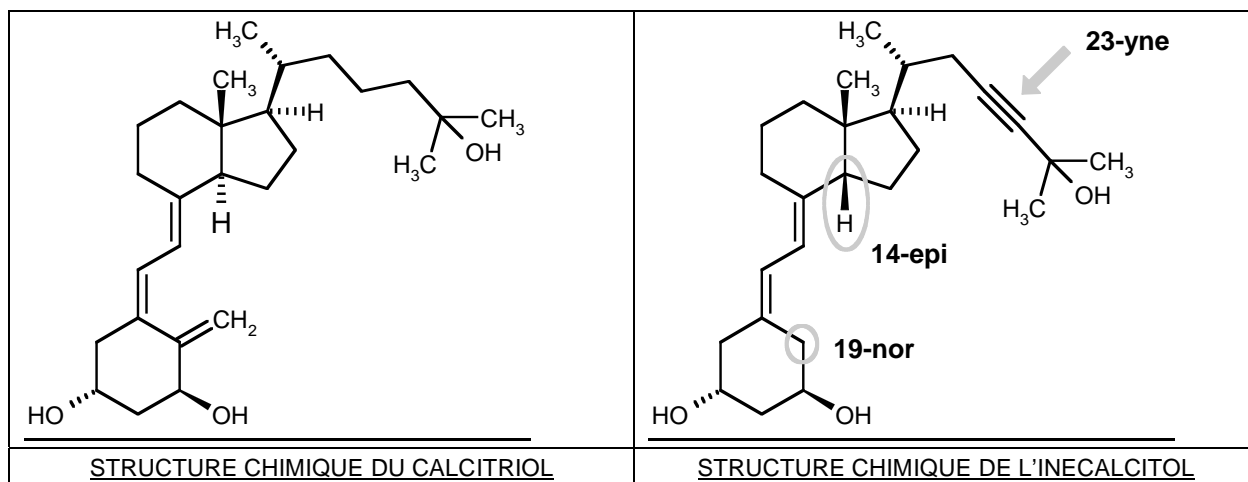
✓ Structure chimique et profil pharmacologique de l'inécalcitol

L'inécalcitol est un analogue optimisé du calcitriol la forme active de la vitamine D3 naturelle. Tous les deux activent les récepteurs de la vitamine D (VDR) présents particulièrement dans l'intestin, les os, les reins ou la peau. Les VDR sont aussi retrouvés dans de nombreuses tumeurs cancéreuses telles que le cancer de la prostate, du sein, de l'ovaire ou du colon.

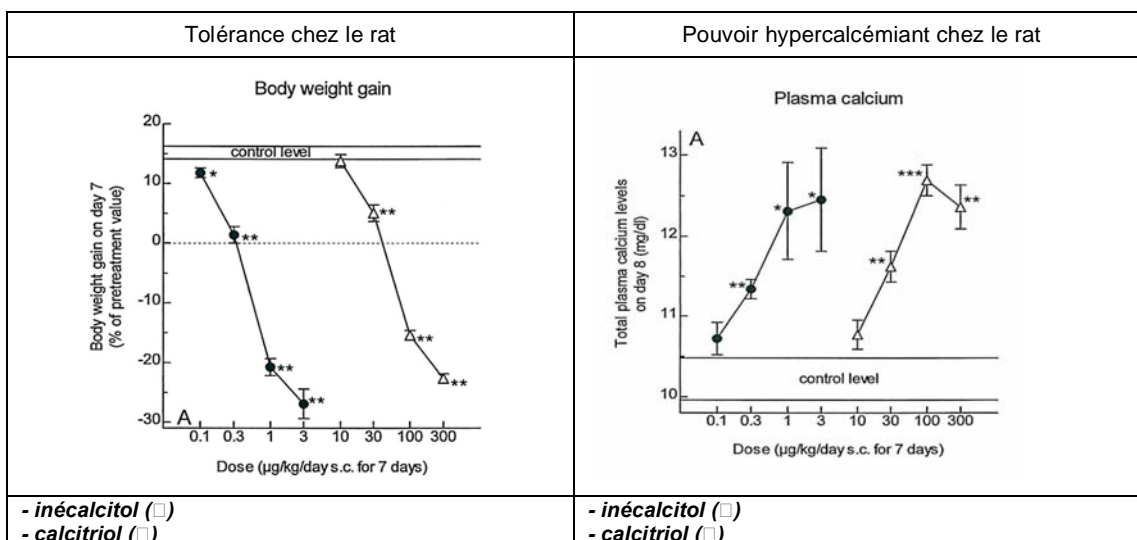
Les effets principaux de la vitamine D, via le calcitriol et les VDR, consistent à favoriser l'absorption et la rétention de calcium par l'organisme, rôle bien connu pour prévenir le rachitisme depuis les années 1930, mais aussi à freiner la multiplication des cellules, rôle identifié au stade expérimental dans les années 1980. En effet, le calcitriol et ses analogues inhibent la prolifération de nombreux types de cellules humaines en culture, cancéreuses ou non-cancéreuses, comme les cellules de l'épiderme par exemple. Dans le cas des cellules tumorales, le calcitriol et ses analogues peuvent induire leur mort programmée (apoptose) et potentialiser l'effet anticancéreux de certains médicaments chimiothérapeutiques tels que les taxanes (docétaxel, paclitaxel) et les dérivés organiques du platine (cisplatine et carboplatine).

Ces propriétés anti-prolifératives ont été mises à profit avec succès dans des applications non cancéreuses comme le psoriasis, par voie locale, limitée à l'application directe sur la peau sous forme de crèmes ou pommades. Mais l'impact toxique du calcitriol ou de ses analogues sur la régulation du calcium a pour le moment freiné le développement de traitements anti-cancéreux par voie générale, par administration orale en particulier.

La vitamine D3, qu'elle soit fabriquée par l'organisme sous l'effet de l'exposition au soleil, ou apportée par l'alimentation, doit subir deux modifications successives de sa structure (« hydroxylations » : fixation d'un groupement OH) pour acquérir une activité biologique : la première par le foie sur le carbone 25, la seconde par le rein sur le carbone 1, d'où l'abréviation usuelle du calcitriol : 1,25-(OH)₂-D3. L'inécalcitol possède lui aussi ces deux hydroxylations, mais il diffère du calcitriol par d'autres caractéristiques de structure chimique qui lui confèrent des propriétés pharmacologiques particulières.



L'inécalcitol a des propriétés antiprolifératives *in vitro* sur des cultures de cellules cancéreuses environ 10 fois supérieures à celle du calcitriol, et présente chez l'animal une meilleure tolérance caractérisée par une toxicité et un pouvoir hypercalcémiant 100 fois inférieurs à ceux du calcitriol.



✓ **La protection industrielle**

a) *La propriété intellectuelle*

L'inécalcitol, molécule originale et nouvelle, est protégé par une famille de brevets délivrés en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, au Japon, en Chine, en Russie, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ces brevets sont la propriété d'un consortium universitaire belge entre les universités de Louvain et de Gand, avec lequel HYBRIGENICS a signé en novembre 2005 un accord de licence exclusive de développement et de commercialisation de l'inécalcitol pour toutes ses applications thérapeutiques et pour le monde entier. Les brevets protégeant l'inécalcitol lui-même expirent en juillet 2013.

Un procédé original, plus rapide et moins coûteux, de synthèse chimique de l'inécalcitol, qui comporte plus de vingt étapes différentes, a été mis au point et breveté par Théramex, filiale du groupe Merck-Serono. La protection de cette voie de synthèse court jusqu'en décembre 2019. En mars 2007, HYBRIGENICS a signé avec Théramex un accord de licence exclusive avec option d'achat de cette famille de brevets pour l'exploitation commerciale de ce procédé de fabrication, applicable à l'inécalcitol, mais aussi à certains autres analogues de vitamine D.

b) *Protections complémentaires*

Le brevet de corps de l'inécalcitol peut faire bénéficier les médicaments qui en contiendront de Certificats Complémentaires de Protection (CCP) selon les modalités européennes dans les pays de l'Union Européenne où ils seront commercialisés. La durée supplémentaire de protection dépend de la date de première mise sur le marché et ne peut donc pas être calculée précisément à la date d'aujourd'hui, mais représente en général deux à cinq années au-delà de la validité du brevet de corps.

Le brevet de procédé de synthèse représente jusqu'en 2019 une barrière à l'accès à l'inécalcitol en tant que principe actif pharmaceutique à la qualité (>99,9 % de pureté) et aux spécifications qui figureront dans les dossiers d'AMM déposés par HYBRIGENICS. De plus, une inscription volontaire aux Pharmacopées Européenne et Américaine avec des normes très élevées peut constituer au-delà de 2019 une difficulté insurmontable pour les concurrents à fabriquer eux-mêmes de l'inécalcitol conforme à ces exigences.

Enfin, le mécanisme de protection le plus efficace pour les médicaments à base d'inécalcitol résidera dans l'exclusivité des données de développement ayant permis leur enregistrement auprès de l'EMA en Europe et de la FDA aux Etats-Unis. En effet, l'inécalcitol est un nouveau principe actif qui n'a jamais été commercialisé en tant que médicament. A ce titre, il bénéficiera de 5 années aux Etats-Unis pendant lesquelles aucun générique d'inécalcitol ne pourra être commercialisé. Si une indication pédiatrique, par exemple le traitement d'un cancer chez l'enfant, venait à être développée et enregistrée, 6 mois d'exclusivité supplémentaires seraient accordés.

En Europe, un dispositif identique mais encore plus favorable a été adopté : pendant 8 ans après la première mise sur le marché pharmaceutique d'un nouveau principe actif, aucun génériqueur n'a le droit d'effectuer la moindre étude de bioéquivalence avec lui, puis pendant 2 années supplémentaires, des dossiers de génériques peuvent être montés, soumis et approuvés, mais la commercialisation demeure interdite. Dans le cas de l'existence d'une indication pédiatrique, cette interdiction est prolongée d'une année. Cette directive européenne est communément désignée « règle des 8 + 2 + 1 ».

✓ **La production de l'inécalcitol**

La production d'analogues de vitamine D est une spécialité chimique que peu de fournisseurs au monde maîtrisent et commercialisent en raison du grand nombre d'étapes de synthèse, des faibles quantités produites par lot (le kilogramme est déjà une taille très significative) et de la toxicité potentielle de telles quantités.

L'inécalcitol est produit selon un procédé exclusif et breveté par Thérames, une filiale monégasque du groupe Merck-Serono. Un contrat de développement chimique, afin d'optimiser encore les rendements de la méthode de synthèse, a été signé avec Thérames en mars 2007.. Un objectif majeur d'HYBRIGENICS consiste à sécuriser et à pérenniser cette source d'approvisionnement, dans le cadre d'une coopération plus étroite si nécessaire.

6.1.2.3. *L'inécalcitol dans le traitement de la prostate*

✓ **Le cancer de la prostate : un enjeu de santé publique**

L'incidence croissante du cancer de la prostate avec l'âge et la multiplication par quatre du nombre d'hommes de plus de 65 ans d'ici 2050, expliquent la place prépondérante que va prendre ce cancer dans le monde. Avec 600.000 nouveaux cas dans le monde en 2007, le cancer de la prostate est actuellement le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la deuxième cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux. On estime que 16 % des hommes naissant actuellement aux Etats-Unis (soit un homme sur 6) se verront révéler un cancer de la prostate au cours de leur vie et que 3 % en décéderont.

Bien qu'à la hausse partout dans le monde, son incidence varie énormément d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, il est diagnostiqué 3 fois plus souvent qu'en Europe et 10 fois plus souvent qu'en Asie. 220.000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2007 aux Etats-Unis et 28.000 décès ont été enregistrés. En France, le cancer de la prostate représente environ 45.000 nouveaux cas et 9.000 décès en 2006.

✓ **Panorama des traitements actuels contre le cancer de la prostate : hormono-dépendance ou hormono-résistance**

Quand le cancer est diagnostiqué à un stade confiné à la prostate, un traitement potentiellement curatif est appliqué. La prostatectomie radicale, qui consiste à enlever la prostate et les vésicules séminales qui lui sont associées, est le traitement chirurgical habituel. La radiothérapie, à base de rayons X, est une alternative ou un complément à la chirurgie selon l'âge du malade ou la nature de la tumeur détectée. Cependant, un certain pourcentage des patients vont récidiver dans les 5 ans : environ 7 % après prostatectomie radicale ou 24 % après radiothérapie seule.

Dans ces cas de rechute après un traitement à visée curative, ou lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade d'emblée disséminé hors de la prostate, le traitement est palliatif sans espoir de guérison. En première intention, un traitement anti-hormonal est mis en place pour contrecarrer l'effet stimulant des hormones mâles, les androgènes, sur les cellules cancéreuses.

La thérapeutique anti-hormonale met en œuvre deux classes de médicaments :

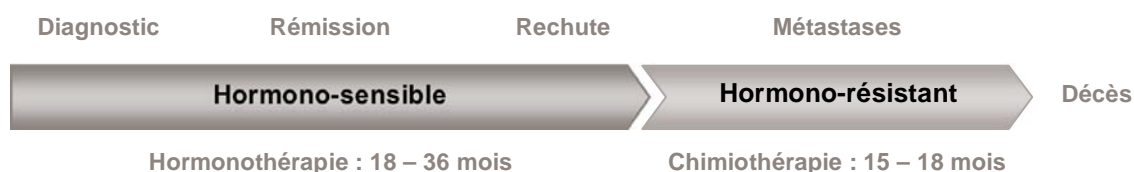
- les analogues de la Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LH-RH),
- les anti-androgènes.

Les analogues de la LHRH sont des médicaments qui miment l'activité de la LH-RH, hormone naturelle qui contrôle au niveau central la régulation de la sécrétion de la testostérone. Délivrés à faible concentration mais en continu pendant plusieurs mois à partir d'implant ou d'injection de microsphères biodégradables, les analogues de LH-RH finissent par totalement assécher la sécrétion de la testostérone, le principal androgène physiologique produit par les testicules : on parle de « castration chimique » simple.

Les anti-androgènes sont des molécules qui rentrent en compétition avec la testostérone au niveau des récepteurs des androgènes, sur des organes cibles périphériques, tels que prostate, vésicules séminales, follicules pileux, muscles,... Le traitement par les anti-androgènes a pour but d'empêcher les androgènes d'exercer leur stimulation sur les cellules de cancer de la prostate qui y sont restées sensibles. L'association des anti-androgènes avec les analogues de la LH-RH réalise ce qu'on appelle un « blocage androgénique complet ».

Habituellement, le traitement anti-hormonal est efficace dans 80 % des cas, car les cancers de la prostate sont « hormono-dépendants » dans leur grande majorité à ce stade précoce de l'évolution de la maladie, qui peut ainsi être contrôlée pendant plusieurs mois, parfois même plusieurs années. Cependant, au bout d'un certain temps, la plupart des cancers de la prostate deviennent capables de croître en l'absence de toute stimulation par les hormones mâles. Cette transition est appelée « échappement hormonal » et se traduit par la reprise de l'évolution du cancer.

Elle survient en moyenne dans un délai de 18 à 36 mois après le début du traitement anti-hormonal. Le cancer est alors qualifié d'« hormono-résistant ».



L'apparition d'une résistance à l'hormonothérapie pose un problème majeur parce qu'elle concerne toutes les formes de traitement anti-hormonal, et qu'environ 50 % des patients décèdent dans les 18 mois qui suivent cet « échappement hormonal ». Le cancer de la prostate au stade hormono-résistant est donc une maladie incurable pour laquelle les options thérapeutiques se résument à un traitement palliatif, dont la chimiothérapie ne représentait qu'une d'entre elles.

Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant est resté longtemps confidentiel jusqu'à la publication en 2004 dans le prestigieux « New England Journal of Medicine » de deux études internationales de grande ampleur. Leurs résultats ont montré, pour la première fois, une augmentation de la survie globale dans le groupe de patients traités par une chimiothérapie associant le docétaxel (Taxotere®, de Sanofi-Aventis) administré en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m², et la prednisone à la dose orale quotidienne de 5 mg matin et soir. Grâce aux résultats de ces deux études, le docétaxel a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis. Depuis, cette association est devenue le traitement de référence du cancer de la prostate hormono-résistant.

Cependant le gain de survie est encore modeste : trois mois, qui s'ajoutent aux 16 mois environ obtenus avec les traitements antérieurs après « échappement hormonal ». Il existe donc un réel besoin médical pour augmenter encore l'espérance de vie de ces malades avec de nouvelles approches thérapeutiques. Quelques produits sont en cours d'expérimentation en association avec le traitement de référence par docétaxel et prednisone.

✓ **L'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant**

Plus puissant et moins toxique que le calcitriol, son association avec le docétaxel (Taxotere®) permettrait d'en augmenter l'efficacité dans le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant

Le programme de développement clinique de l'inécalcitol a débuté par la réalisation d'une étude de Phase I chez les volontaires sains entre décembre 2006 et juillet 2007 ; il se poursuit actuellement par un essai de Phase II de tolérance chez des malades, puis comportera une étude visant à évaluer son efficacité.

Phase I inécalcitol :

Une étude de Phase I par administration orale unique a été réalisée chez 54 volontaires sains de décembre 2006 à juillet 2007 et a montré que même la plus forte dose testée de 320 microgrammes (µg) d'inécalcitol est très bien tolérée, sans modification du niveau de calcium, ni dans le sang, ni dans les urines. Ce résultat a permis de concevoir l'étape suivante du développement clinique de l'inécalcitol.

Phase II inécalcitol :

L'initiation de l'étude de Phase II a été officiellement autorisée le 6 septembre 2007 par l'AFSSAPS et a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes d'Ile-de-France n°7.

Dans cet essai, la tolérance et l'efficacité de doses croissantes d'inécalcitol par voie orale une fois par jour sont évaluées en association avec une perfusion intraveineuse de docétaxel toute les 3 semaines.

Cette étude est menée en France dans des centres spécialisés de référence les hôpitaux Georges Pompidou, Saint-Joseph, Beaujon et l'Institut Curie à Paris, le Centre Antoine Lacassagne à Nice et le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Besançon

Le traitement du premier malade a eu lieu en novembre 2007, au 31 décembre 2008, 35 patients ont été traités pendant 18 semaines sans signe d'intolérance et notamment sans modification du calcium sanguin ou urinaire.

✓ **Les autres traitements du cancer de la prostate hormono-résistant en cours de développement clinique**

Il y a encore quelques années, le cancer de la prostate hormono-résistant était considéré comme inaccessible à toute thérapeutique et les patients ne recevaient que des traitements à visée symptomatique. Les études ayant conduit à l'enregistrement du docétaxel dans cette indication ont montré que le cancer de la prostate hormono-résistant pouvait être sensible à la chimiothérapie et ont ouvert la voie au développement clinique de plusieurs molécules dans la même indication. L'objectif est d'augmenter le bénéfice de survie relativement modeste (entre 2,5 et 3 mois) observé avec le docétaxel, mais qui lui vaut désormais une utilisation généralisée comme traitement de référence du cancer de la prostate hormono-résistant. Plusieurs médicaments sont en développement en association avec le docétaxel notamment dans cette indication. Les résultats :

- Asentar®, calcitriol, analogue de vitamine D,
- Avastin®, bevacizumab, anticorps anti-angiogénique,
- Provenge®, sipuleucel-T, vaccin thérapeutique,
- GVAX®, vaccin thérapeutique,
- ZD 4054, antagoniste des récepteurs de l'endothéline-1
- Afliberceptanti-angiogénique
- Sprycel® Dasatinib, inhibiteur de la protéine kinase.

Les résultats des études de phase 3 des produits les plus avancés : Asentar®, Provenge®, et GVAX n'ont montré aucune amélioration sur la survie. Les données de l'étude conduite avec l'Avastin sont attendues fin 2009. Les données de survie des derniers produits entrés en phase 3, ZD 4054, Aflibercept et Sprycel® sont attendus courant 2012-2013.

Asentar®, calcitriol

Les propriétés antiprolifératives du calcitriol observées à forte concentration sur des cellules cancéreuses en culture ont justifié son étude chez l'homme. Les fortes concentrations auxquelles ont été observées les propriétés anticancéreuses du calcitriol n'ont pu être atteinte en prise quotidienne en raison de la survenue d'hypercalcémie majeure. Les études de Phase I/II ont établi la dose maximale tolérée du calcitriol par voie orale à 45 µg une seule fois par semaine. Au-delà de cette faible quantité, ou si l'administration de calcitriol est plus fréquente, le calcium risque de s'élever au delà de 12,5 mg/l dans le sang, seuil d'une hypercalcémie inacceptable. Une étude de phase III (ASCENT-2), a été lancée en 2006 pour confirmer sur un plus grand échantillon de 1200 patients les résultats observés dans une étude préliminaire. Alors qu'en mai 2007, Novacea avait signé un partenariat de choix avec le laboratoire pharmaceutique Schering-Plough pour un co-développement et une commercialisation mondiale d'Asentar®, Novacea a annoncé en novembre 2007 après une analyse intermédiaire portant sur 900 patients l'arrêt de l'essai en raison de résultats de survie globale dans le groupe associant le docétaxel et le calcitriol administré tous deux d'une façon hebdomadaire inférieurs à ceux de docétaxel seul administré une fois toutes les 3 semaines. Ces résultats confirment la moindre efficacité du docétaxel hebdomadaire par rapport au docétaxel administré une fois toutes les 3 semaines observée dans l'étude d'enregistrement de docétaxel. Le calcitriol n'a pas réussi à inverser ces résultats.

Finalement, alors que des données complémentaires à ces essais sont toujours attendues par les scientifiques, Schering-Plough a annoncé début mai 2008 l'arrêt de sa collaboration avec Novacea sur ces développements.

Ainsi la Société considère à ce stade que les annonces récentes ne sont pas de nature à remettre en cause, d'un point de vue scientifique, la poursuite du développement de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate hormono-résistant.

Avastin®, bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor = VEGF), protéine naturelle qui joue un rôle clé dans l'angiogénèse, c'est-à-dire la croissance des vaisseaux sanguins. La vascularisation apporte les nutriments et l'oxygène dont tous les tissus, sains ou tumoraux, ont besoin. Le bevacizumab est un médicament développé par Genentech, un laboratoire américain filiale de Roche, et commercialisé sous le nom d'Avastin® dans les indications de cancer métastatique du colon et de cancer du poumon.

Une étude de phase III évaluant l'association du docétaxel toutes les 3 semaines avec des injections d'Avastin® est actuellement en cours dans le cancer de la prostate hormono-résistant. Cette étude est conduite sous l'égide du « Cancer and Leukemia Group B (CALGB) », un groupe de recherche clinique institutionnel américain, et porte le code CALGB 90401. La survie sera évaluée chez 1 020 patients en Amérique du Nord.

Provenge®, sipuleucel-T

Provenge® est un vaccin thérapeutique développé par Dendreon Corporation. Le vaccin est fabriqué à l'aide de certaines cellules immunitaires extraites du sang du patient, qui subissent un traitement biologique pour stimuler une réaction immunitaire contre une protéine prostatique : la phosphatase acide spécifique de la prostate. Les cellules activées sont réinjectées au malade par perfusion en une heure, à trois reprises.

Deux essais cliniques de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de Provenge® sur de faibles effectifs : D9901 sur 127 patients et D9902A sur 98 patients, ont montré un gain de survie de quelques mois. Cependant, l'autorité réglementaire américaine, la FDA a considéré ces résultats non probant et a demandé qu'une autre étude de phase III compare cette fois-ci Provenge® à un placebo dans le cancer de la prostate hormono-résistant. Cette étude est en cours.

GVAX®

GVAX® est un vaccin thérapeutique mis au point par les chercheurs du centre médical de l'Université Baylor de Dallas et dont le développement clinique est assuré par Cell Genesys, un laboratoire pharmaceutique américain. GVAX® est composé de cellules tumorales entières de deux lignées cellulaires, irradiées et modifiées génétiquement pour sécréter le GM-CSF (Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor), facteur destiné à stimuler la multiplication des cellules responsables de l'immunité non spécifique. Une fois injectées, ces cellules modifiées peuvent déclencher une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales du malade. GVAX® est en cours d'évaluation dans deux essais cliniques de phase III : VITAL-1 et VITAL-2, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant. VITAL-1 compare GVAX seul au docétaxel combiné à la prednisone chez des patients à un stade plus précoce du cancer de la prostate hormono-résistant, c'est à dire chez des malades n'ayant pas de symptômes (douleur), tandis que VITAL-2 compare l'association GVAX-docétaxel à l'association docétaxel-prednisone chez des patients symptomatiques représentant la majeure partie des atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant.

En avril 2008, Cell Genesys a annoncé la signature d'un accord significatif avec le groupe japonais Takeda dans le cadre du développement du GVAX®. C'est ainsi que Taketa paierait 50 millions de dollars up front et jusqu'à 270 millions de dollars complémentaires sous forme de milestones pour disposer d'une licence mondiale exclusive en vue de la commercialisation de ce produit.

En Août 2008, Cell Genesys a annoncé après une analyse intermédiaire portant sur 408 patients l'arrêt de l'essai VITAL- 2 en raison d'un nombre de décès plus important dans le groupe de patients traités avec l'association Gvax + docétaxel. Ainsi que l'arrêt l'étude VITAL-1 en raison de la faible probabilité (<30%) d'atteindre les objectifs d'amélioration de la survie des patients traités par GVAX.

Aflibercept

L'aflibercept (VEGF-Trap) est une molécule qui cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). C'est un puissant inhibiteur de l'angiogénèse qui lie VEGF-A de façon plus forte qu'un anticorps monoclonal. Découvert et développé initialement par Regeneron, société biopharmaceutique américaine, son développement clinique se poursuit en collaboration avec Snofi-Aventis dans divers type de cancer. Une étude portant sur 1200 patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-résistant est en cours . les résultats sont escomptés en 2012

SPRYCEL®

Le principe actif de SPRYCEL, le dasatinib, fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéine kinase. Ces composés agissent en bloquant des enzymes appelés protéines kinases. Le dasatinib agit principalement par le blocage de la protéine kinase appelée kinase «Bcr-Abl». Sprycel est enregistré dans le traitement de certain type de la leucémie. Le développement de Sprycell dans le cancer de la prostate a débuté en 2006, une étude de phase 3 va prochainement démarrer. Sprycell est développé par les laboratoires Bristol-Myers Squibb.

ZD 4054

Le ZD 4054 est une molécule développée par les laboratoires Astra-Zeneca. Cette molécule ciblant le récepteur de l'endothéline-1. L'endothéline est une protéine synthétisée par les cellules épithéliales qui inhibe l'apoptose (mort cellulaire programmée). Ses autres interventions se font au niveau de l'angiogénèse, du modelage ostéoblastique ainsi que de la régulation des effets nociceptifs (mécanisme de la douleur). On observe une augmentation de l'expression de l'endothéline-A dans le cancer de la prostate. Le ZD 4054 s'est avéré prometteur dans une première étude portant sur plus de 300 patients atteints de métastases et en échec du traitement hormonal. Le ZD 4054 est actuellement évalué dans le cadre de 2 études cliniques de phase 3 portant sur plus de 1500 patients chacune ; la première chez des patients ayant une atteinte osseuse de leur cancer de la prostate, et la seconde pour des patients n'ayant pas d'atteinte osseuse.

En cas d'échec au traitement par docétaxel et prednisone en première intention, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité et, de ce fait, aucun n'est actuellement officiellement enregistré dans l'indication de deuxième ligne dans le cancer de la prostate hormono-résistant. Le satraplatine est le dernier produit à avoir réalisé un essai clinique de phase III à des fins d'enregistrement dans cette indication. Les résultats de l'étude de phase 3, annoncé en novembre 2007, n'ont montré aucune augmentation significative de la survie globale dans le groupe de patients traités par le satraplatine. Il est donc hautement improbable que le satraplatine puisse être enregistré en seconde ligne dans le cancer de la prostate hormono-résistant sur la base de ces résultats.

Depuis, plusieurs autres produits sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase 2.

6.1.2.4. *Les autres indications thérapeutiques de l'inécalcitol*

✓ **L'inécalcitol dans le psoriasis**

Le psoriasis est une affection dermatologique bénigne de faible gravité mais portant atteinte à la qualité de la vie sociale des patients qui représentent 2 % à 3 % de la population, tant en Europe, aux Etats-Unis qu'au Japon. Le psoriasis se caractérise par une desquamation, un épaissement et une rougeur de la peau, souvent accompagnés de démangeaisons. Certaines formes étendues sur une grande proportion de la surface du corps présentent un caractère de plus grande gravité.

L'épaississement de la peau et les squames sont dus à la prolifération incontrôlée, de kératinocytes cellules de l'épiderme qui forment la couche superficielle kératinisée protectrice de la peau, qui ne se différencient plus suffisamment. Les propriétés anti-prolifératives et pro-différenciantes des analogues de la vitamine D sur les kératinocytes ont conduit à les utiliser comme médicaments en application directe cutanée pour le traitement du psoriasis. Trois dérivés de la vitamine D sont commercialisés depuis plusieurs années dans cette indication dermatologique : le calcitriol, le calcipotriol et le tacalcitol. Il a été démontré que l'efficacité des analogues de la vitamine D est similaire à celle de préparations très puissantes à base de dérivés de la cortisone sur la prolifération des kératinocytes. L'avantage des analogues de vitamine D est d'exercer en plus une activité de différenciation qui restaure plus complètement l'intégrité de la peau.

Dans cette indication anti-psoriatique, une pommade à base d'inécalcitol a été développée jusqu'en Phase IIa par Théramex. Les premiers indices d'efficacité ont été observés mais la posologie optimale reste à déterminer dans une étude de Phase IIb. Un partenaire est activement recherché afin de poursuivre le développement de l'inécalcitol dans cette indication.

✓ **Hyperparathyroïdisme secondaire**

Les glandes parathyroïdes sécrètent la parathormone (PTH) qui joue un rôle important dans la régulation de la concentration de calcium dans le sang (calcémie). Quand elle tend à baisser, la sécrétion de PTH augmente pour contrebalancer cette hypocalcémie en stimulant la mobilisation du calcium à partir des réserves constitutives des os et en augmentant la réabsorption de calcium par le rein. Dans le cas d'insuffisance rénale chronique, ce dernier mécanisme fonctionne peu ou pas du tout, ce qui conduit à une tendance persistante à l'hypocalcémie contre laquelle une sécrétion accrue et prolongée de PTH tend à lutter aux dépens de la charge minérale des os. Cette situation pathologique s'appelle l'hyperparathyroïdisme secondaire, et a des conséquences néfastes sur le squelette, ce qui justifie la mise en œuvre d'un traitement.

Les dérivés de la vitamine D, naturels comme le calcitriol, ou optimisés chimiquement comme le paricalcitol (analogue de la vitamine D2, et non pas D3), ont démontré leur efficacité par voie intraveineuse et par voie orale pour diminuer le niveau de PTH, et ses conséquences sur le squelette. L'inécalcitol est un dérivé du calcitriol ; son impact est moindre sur le métabolisme du calcium, mais son activité directe sur la sécrétion de PTH n'a jamais été investiguée. Il se pourrait que, comme le paricalcitol, l'inécalcitol puisse être utilisé dans l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Cette indication nécessiterait des études cliniques spécifiques chez l'homme, ce qui ne correspond pas aux priorités de développement d'HYBRIGENICS Pharma. En revanche, ce domaine d'application pourrait intéresser des partenaires spécialisés en néphrologie.

6.1.2.5. *Positionnement thérapeutique de l'inécalcitol*

L'objectif d'HYBRIGENICS est de mettre à profit les propriétés optimisées de l'inécalcitol pour réaliser un succès commercial dans un nouveau champ d'application des analogues de la vitamine D : la cancérologie.

La compétition dans le psoriasis et l'hyperparathyroïdisme secondaire étant plus fermement établie avec des analogues déjà optimisés dans leur indication, est laissée à l'appréciation et à l'initiative de partenaires spécialisés en dermatologie ou néphrologie.

6.1.2.6. *La recherche au cœur des activités de la société*

Depuis quelques années, la Recherche d'HYBRIGENICS est complètement orientée vers la découverte et le développement de médicaments contre le cancer. Pour cela, un programme de 'Drug Discovery' axé sur le système ubiquitine-protéasome est en cours de développement.

HYBRIGENICS Pharma a pour objectifs de découvrir, développer et commercialiser des médicaments innovants contre le cancer. En effet, la cancérologie présente des besoins médicaux non satisfaits de première importance, tant en termes de prolongation de la survie des malades que de tolérance aux différents traitements déjà existants. Comme l'équipe R&D dispose d'une réelle expertise et d'un important savoir-faire dans ce domaine, l'entreprise focalise ses efforts sur des projets anti-cancéreux.

Le programme de recherche d'HYBRIGENICS Pharma s'appuie sur l'expertise de toute l'entreprise pour ce qui a trait aux protéines et, en l'occurrence, sur la régulation de leur dégradation. Mécanisme complexe de compréhension récente, ayant fait l'objet du prix Nobel 2004, cette régulation comporte entre autres éléments clés, des enzymes appelées « Ubiquitin-Specific Proteases » (USP) qui recyclent des protéines impliquées dans la genèse et l'évolution des cancers : les onco-protéines.

- *Introduction*

Les traitements anti-cancéreux les plus prometteurs sont les traitements dits ciblés. Ces traitements, à la différence des chimiothérapies classiques, agissent spécifiquement sur les protéines responsables des cancers. Comme ils sont ciblés, ils épargnent les cellules saines et sont donc plus efficaces et mieux tolérés par les patients.

C'est tout naturellement qu'HYBRIGENICS, en sa qualité de spécialiste du fonctionnement des protéines, a axé son principal programme de recherche interne sur les onco-protéines, c'est-à-dire sur l'une des familles de protéines impliquées dans le cancer.

Plus précisément, la recherche d'HYBRIGENICS s'est concentrée sur la façon dont les onco-protéines étaient dégradées par les cellules. Le mécanisme de dégradation des protéines est notamment régulé par une famille de protéines appelées les USP (pour Ubiquitin Specific Proteases). Dans les cellules, certaines USP empêchent la dégradation des onco-protéines.

Donc, l'une des stratégies pour combattre le cancer est de neutraliser les USP, c'est-à-dire les inhiber. L'une des façons de les inhiber est de développer une molécule chimique possédant ces propriétés ; celle-ci sera appelée un inhibiteur d'USP, et constituera en fait le futur médicament.

En résumé, HYBRIGENICS recherche des médicaments anti-cancéreux qui ont pour vocation d'inhiber les USP. Il existe 50 USP dans le corps humain et les travaux de la société ont conduit à privilégier deux d'entre elles : USP7 et USP8. HYBRIGENICS a découvert à ce jour plusieurs séries de molécules chimiques qui inhibent USP7 et USP8.

A ce stade du chapitre précisons que la dégradation des protéines dans toutes les cellules du corps humain est effectuée par un ensemble d'enzymes appelé le système ubiquitine-protéasome.

Ainsi, le système ubiquitine-protéasome sera fréquemment évoqué au cours de ce chapitre. Il n'est autre que la machinerie cellulaire responsable de la dégradation des protéines, soit, pour prendre une image plus parlante, l'usine de tri sélectif et de recyclage de la cellule.

Notre programme de recherche se positionne comme une stratégie thérapeutique anticancéreuse innovante, dans la lignée du Velcade® (Millenium Pharmaceuticals), premier médicament anticancéreux ciblant la voie de dégradation des protéines. Le Velcade® neutralise un ensemble d'activités enzymatiques (dénommé le protéasome) responsable de la dégradation de la quasi-totalité des protéines cellulaires.

Les inhibiteurs d'USP développés par HYBRIGENICS agissent sur cette même voie de dégradation des protéines, mais à un niveau différent, plus amont. Ce mode d'action permet de contrôler de manière plus sélective la dégradation des onco-protéines et devrait donc se traduire par une action ciblée sur les cellules cancéreuses et donc une tolérance accrue par rapport au Velcade®.

Autre point essentiel : les USP appartiennent à la famille des protéases, une classe de cibles thérapeutiques pour laquelle des médicaments ont été développés avec succès (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la protéase d'HIV-1,...).

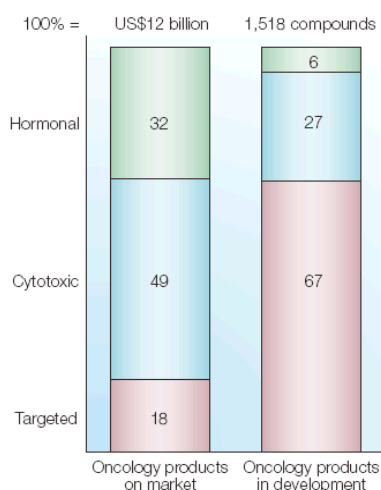
- *Rationnel scientifique et origine du programme*

Le développement de médicaments anti-cancéreux s'oriente depuis maintenant une quinzaine d'années vers des thérapies dites ciblées dont la finalité est d'agir spécifiquement au niveau des dérèglements moléculaires impliqués dans le développement et/ou l'évolution de la tumeur cancéreuse. Ces stratégies alimentées par notre connaissance de plus en plus approfondie de la biologie du cancer offrent la perspective d'être plus efficaces, plus spécifiques et donc

mieux tolérées par les patients que les chimiothérapies. Elles représentent d'ailleurs près de 70% des produits en développement en oncologie (Figure ci-dessous). L'un des exemples les plus marquants de ce type de thérapie est le Glivec®, un composé développé par la firme suisse Novartis qui cible une enzyme appartenant à la famille des protéine kinases responsable d'une forme particulière de leucémie. Ce médicament a connu un succès clinique fulgurant (ayant occasionné des problèmes de production) dans cette indication pour laquelle aucun traitement n'était jusqu'alors disponible.

De manière plus générale, les inhibiteurs de protéine kinases, dont le développement a débuté il y a environ quinze ans, représentent la classe thérapeutique de référence des approches ciblées et plus de 70 anti-kinases sont actuellement en développement ou sur le marché des anti-cancéreux. Très peu de médicaments présentant un mécanisme d'action moléculaire nouveau et ciblé ont depuis été enregistrés en oncologie.

Une exception notable est le Velcade® (bortezomib) qui a récemment été enregistré pour le traitement de certains cancers hématologiques. Il agit via un mécanisme d'action extrêmement original : il bloque la principale voie de dégradation des protéines cellulaires en inhibant l'activité d'un complexe enzymatique, le protéasome. Cette voie de dégradation, le système ubiquitine-protéasome, contrôle la stabilité de nombreuses protéines impliquées dans le cancer chez l'homme : onco-protéines et suppresseurs de tumeur. Si le Velcade® a apporté la preuve de concept que le système ubiquitine-protéasome représente une cible pertinente en oncologie, ce médicament induit néanmoins des effets secondaires dont les plus sérieux sont des neuropathies.



Accroissement du nombre de médicaments à mécanisme d'action ciblé en thérapie anti-cancéreuse (source: Nature Review Drug Discovery).

Une réflexion menée dans la société dès 2003 avec, notamment, le Dr. Richard Benarous, co-fondateur d'HYBRIGENICS et expert mondial de la voie ubiquitine-protéasome, a conduit à l'hypothèse suivante : l'une des alternatives à l'inhibition du protéasome pourrait consister à cibler d'autres acteurs de cette voie agissant en amont du protéasome et notamment les protéases spécifiques de l'ubiquitine (ou USP). En effet, à l'instar du protéasome responsable de la dégradation de la plupart des protéines cellulaires, chacune des différentes USP ne prennent en charge que quelques protéines. De ce fait, les USP offrent des cibles beaucoup plus spécifiques pour contrôler la stabilité des onco-protéines et permettraient de s'affranchir, ou tout au moins de réduire, les effets toxiques du Velcade®. Actuellement, cette classe de cibles suscite un intérêt grandissant de la part de nombreuses sociétés biopharmaceutiques.

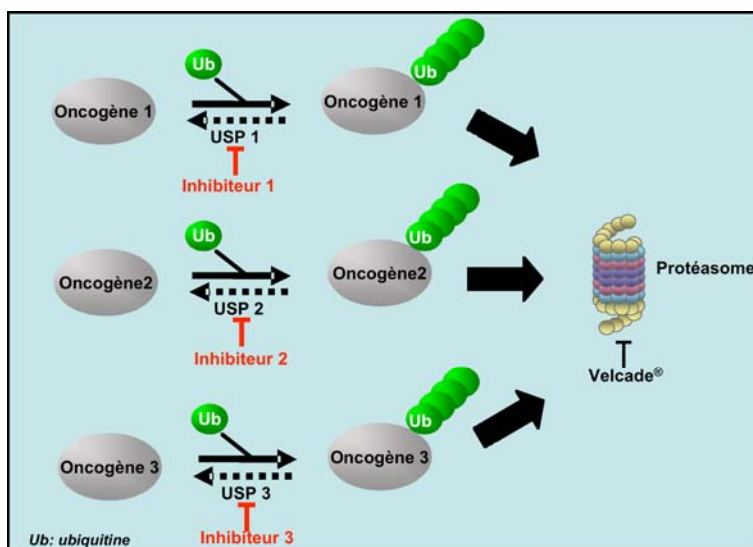
Précisons ici le mode d'action des USP: ces enzymes participent aux réactions spécifiques de retrait (ou déubiquitination) d'un petit polypeptide, l'ubiquitine, présent sur les protéines destinées à être dégradées par le protéasome. L'ajout d'ubiquitine sur une protéine cible est reconnu comme un signal spécifique pour adresser la protéine, dite ubiquitinée, vers la dégradation.

Le choix de se positionner sur les mécanismes de dé-ubiquitination et donc de cibler les USP a été motivé par deux raisons principales :

- originalité et nouveauté du concept: le domaine des USP est nouveau et apparaît en émergence exponentielle depuis 5 ans. Le mode d'action et la fonction biologique de ces enzymes en font une nouvelle classe de cibles thérapeutiques particulièrement pertinentes;

- faisabilité et 'drugabilité' : les USP sont des protéases, une classe d'enzymes dont l'histoire pharmaceutique a démontré que des inhibiteurs pharmacologiques pouvaient être développés et devenir des médicaments à succès dans des indications majeures.

Ces réflexions et observations ont conduit la société à initier dès 2003 un programme ambitieux et novateur de découverte de médicaments ayant pour thème l'inhibition des USP par des composés originaux afin de découvrir de nouveaux médicaments anti-cancéreux (Figure ci-dessous).



Représentation schématique du mode d'action d'inhibiteurs d'USP et du protéasome (ici le Velcade®).

- *Principales activités de R&D associées à ce programme*

La première phase de ce programme a consisté à identifier, parmi les 50 USP humaines, les cibles anti-cancéreuses les plus pertinentes. Dans ce but, HYBRIGENICS a construit une librairie de siRNA permettant 'd'éteindre' spécifiquement l'expression d'un gène donné (acquisition d'un total d'~150 siRNA). Cette librairie a ensuite été testée sur un échantillon de lignées cellulaires représentatif de tumeurs solides (colon, sein, poumon, prostate). Des essais de prolifération cellulaire, d'apoptose et de cycle cellulaire ont permis d'analyser finement le phénotype de chacun de ces siRNA. Ce criblage a permis l'identification de 6 USP, sur les 50 étudiées, impliquées dans la prolifération et/ou la survie de lignées cancéreuses modèles. En parallèle de cette approche cellulaire, le mode d'action moléculaire de ces USP a été investigué. Dans ce but, des cartes d'interaction protéiques ont été générées grâce à la plateforme de double-hybride de la société afin d'identifier leurs partenaires d'interaction : co-facteurs ou substrat.

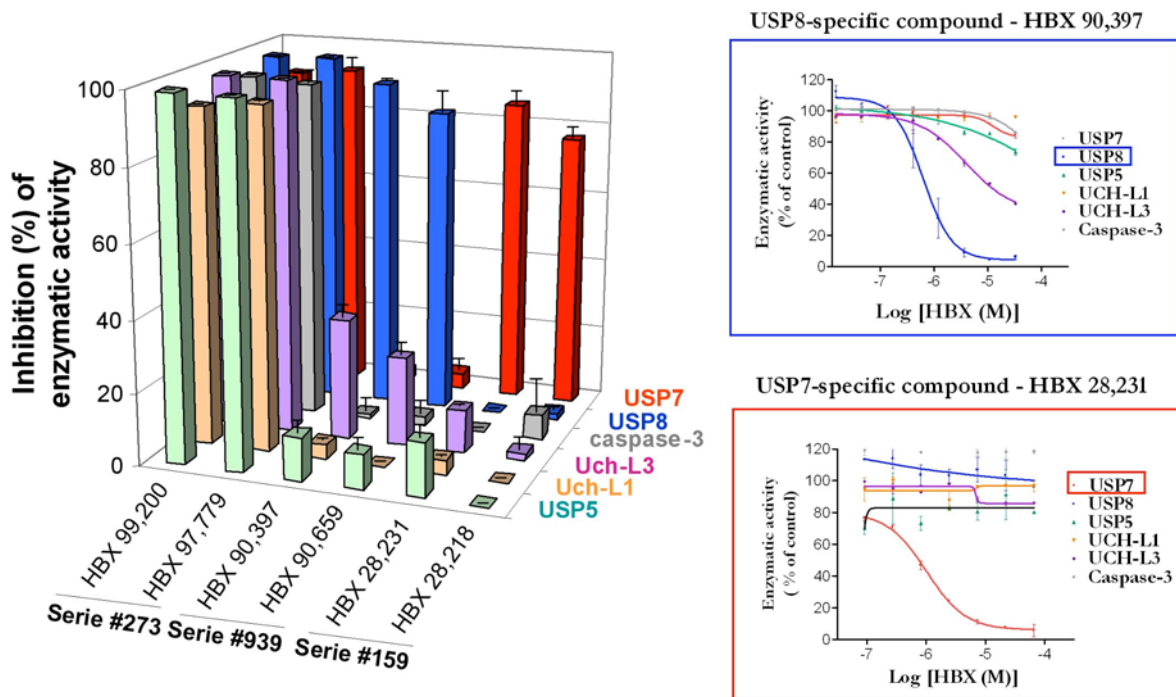
A l'issue de cette première phase du programme, HYBRIGENICS a fait le choix de concentrer ses efforts sur deux cibles prioritaires (USP7 et USP8) à la fois en validation de cibles et en identification de petites molécules à visée thérapeutique. L'étude 2008 a été essentiellement axée sur l'étude de l'efficacité *in vivo* des séries identifiées précédemment et sur l'identification et l'optimisation de nouvelles séries inhibitrices et spécifiques d'USP7 ainsi que leur caractérisation.

⇒ *Identification et caractérisation d'une nouvelle série chimique spécifique de l'enzyme USP7*

Munis d'essais biochimiques à haut débit, des criblages chimiques ont été conduits à l'aide de la chimiothèque assemblée par HYBRIGENICS à partir de différentes sources commerciales; celle-ci renferme actuellement 100.000 composés chimiquement divers et ayant des caractéristiques 'drug-like'. Les 'hits' primaires identifiés ont été optimisés afin d'en accroître la puissance, la sélectivité, l'activité cellulaire ou le profil pharmacocinétique. La chimie médicinale d'optimisation de produits actifs est supervisée par HYBRIGENICS mais est accomplie en sous-traitance par des sociétés de service (la propriété intellectuelle et industrielle est détenue à 100% par HYBRIGENICS). HYBRIGENICS travaille avec un réseau bien établi de sociétés partenaires. En parallèle de ces approches, des criblages virtuels mettant en œuvre des techniques de modélisation moléculaire sont conduits afin de guider l'optimisation des inhibiteurs (c'est-à-dire accroître leur puissance et/ou leur sélectivité) et d'identifier de nouvelles séries chimiques. Ce travail est réalisé dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire académique expert.

L'un des challenges importants dans le développement d'inhibiteurs de protéases réside dans l'identification d'inhibiteurs spécifiques de la protéase ciblée. Afin d'évaluer la spécificité des touches (ou 'hits') identifiées lors des criblages chimiques et des composés issus des programmes d'optimisation, HYBRIGENICS a développé et validé un panel de spécificité unique regroupant plusieurs USP, des enzymes de déubiquitination apparentées, ainsi que des protéases structurellement plus éloignées des USP.

L'ensemble de ces études a permis l'identification et la caractérisation d'une nouvelle série chimique (série 159) capable d'inhiber spécifiquement l'enzyme de déubiquitination USP7 *in vitro*. L'extinction d'USP7, en cellules, se traduit par un arrêt de la multiplication des cellules cancéreuses et une induction d'apoptose (ou mort cellulaire). De manière intéressante, ces effets n'ont été observés que dans les lignées cancéreuses dont la protéine suppresseur de tumeur p53 est active. En accord avec des publications récentes, il a été montré, à HYBRIGENICS, que l'inactivation d'USP7 empêche la dégradation de p53 et augmente sa concentration cellulaire. Ce sont ces événements moléculaires qui conduisent aux effets anti-prolifératifs observés. Ces données expérimentales suggèrent que la stabilisation de p53 induite par une inhibition pharmacologique d'USP7 pourrait constituer une stratégie thérapeutique extrêmement pertinente pour traiter les tumeurs porteuses d'un gène p53 fonctionnel et ceci en préservant les cellules saines beaucoup moins sensibles à cette stabilisation de p53. Des données préliminaires montrent que les composés appartenant à cette nouvelle série chimique (série 159), actifs sur USP7 de façon spécifique, sont capables d'induire le niveau de p53 endogène, d'affecter la prolifération et la viabilité cellulaire et d'induire un arrêt du cycle cellulaire à travers un bloc G0/G1 suivi d'une induction des cellules en apoptose. L'ensemble de ces effets étant très proche des effets observés après une extinction du gène USP7, ces données suggèrent donc fortement que ces composés spécifiques d'USP7 *in vitro* exercent un phénotype cellulaire à travers leurs effets sur USP7 en cellules. Ces composés sont actuellement en phase d'optimisation et ont fait l'objet d'un dépôt de brevet (EP application : 09305030.0)



Identification de séries chimiques inhibitrices d'enzymes de déubiquitination

⇒ Les inhibiteurs spécifiques d'USP8

L'inactivation de l'expression d'USP8 se traduit par un arrêt de croissance de la plupart des lignées tumorales étudiées et à leur mort, par apoptose. Au niveau moléculaire, l'extinction d'USP8 conduit à une augmentation de l'ubiquitination de l'ensemble des protéines cellulaires suggérant que cette protéase agit à une étape centrale du système ubiquitine-protéasome. Des inhibiteurs spécifiques d'USP8 ont été identifiés par HYBRIGENICS durant le programme d'optimisation de séries. Plusieurs collaborations avec différents experts au niveau de l'endocytose et au niveau de la structure des USP ont été mises en place pour mieux caractériser le mode d'action *in vitro* et en cellules de ces inhibiteurs spécifiques d'USP8.

⇒ *Propriétés anti-tumorales des molécules actives, biodisponibilité et toxicité*

Deux séries originales de composés ont été brevetées par la compagnie et les brevets ont été récemment délivrés le 15/10/2008 (brevet européen # EP1749822) et le 09/12/2008 (brevet US #US2007/0135439).

Suite aux résultats pharmacocinétiques et métaboliques obtenus précédemment, certains composés, contenus dans les brevets récemment délivrés, ont été évalués en collaboration avec le NCI américain. Cet institut prestigieux évalue ses composés dans le cadre de son programme de criblage de molécules anti-cancéreuses. Dans un premier temps, une sélection des inhibiteurs HYBRIGENICS a été évaluée *in vitro* sur un panel représentatif de 60 lignées cellulaires tumorales. Les résultats obtenus indiquent que les produits sont puissants sur différentes lignées cancéreuses et en particulier sur des cellules de mélanome et de prostate. Suite à ces premiers résultats plusieurs composés ont été sélectionnés par le NCI afin d'être testés chez l'animal. Un test réalisé sur 12 modèles tumoraux indique que l'un des composés présente une activité anti-tumorale forte qui lui a valu d'être sélectionné par le comité d'évaluation biologique du NCI pour être testé dans d'autres modèles animaux. Ce résultat est particulièrement important et encourageant puisqu'il s'agit, à la connaissance de la Société, du premier inhibiteur d'USP montrant une activité anti-cancéreuse *in vivo*. Des études de xénogreffes avec ce composé ont ensuite montré un effet anti-tumoral significatif dans un modèle de tumeur du sein. La progression constante et rapide des produits HYBRIGENICS dans le pipeline d'évaluation très sélectif du NCI valide la stratégie établie par la Société et la qualité du travail effectué et des résultats obtenus.

⇒ *La collaboration avec les laboratoires Servier : un partenariat stratégique*

HYBRIGENICS et les Laboratoires Servier, premier groupe pharmaceutique indépendant français, collaborent activement depuis plusieurs années. Notre premier contrat de partenariat remonte à 2001 et avait pour objectif de générer, grâce à la plateforme technologique de la Société, des cartes d'interaction protéiques autour d'une famille de protéines impliquées dans le cancer et ceci dans le but d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. D'une durée initiale de 3 ans, ce contrat a été renouvelé en deux occasions en 2004 et 2005. A l'issue de ce programme, plusieurs cibles avaient été identifiées et protégées par les deux compagnies. Elles font depuis l'objet de validations fonctionnelles approfondies chez notre partenaire.

En 2006 et 2007, HYBRIGENICS et Servier ont conclu un nouveau contrat de partenariat concernant une étude visant à identifier la ou les USP contrôlant spécifiquement la dégradation d'une protéine conférant aux cellules cancéreuses la capacité de résister à de nombreux traitements thérapeutiques. Les études cellulaires réalisées par HYBRIGENICS sur l'ensemble des USP humaines ont permis d'identifier des protéases montrant les propriétés attendues. Ces résultats ont conduit les Laboratoires Servier à renouveler leur confiance en HYBRIGENICS et à lui confier en 2008 une étude plus importante visant à poursuivre et approfondir l'étude réalisée en 2006 et 2007.

Ce véritable partenariat est exemplaire à plusieurs titres : fidélité de la relation de confiance depuis maintenant 8 ans, mise en commun de matériels et d'outils de recherche extrêmement précieux, partage des connaissances et des savoir-faire, et progression pragmatique et constante vers des applications industrielles, le tout dans le respect d'une confidentialité absolue.

Exploitation des résultats du programme

Notre objectif est de conclure un contrat de partenariat sur notre programme d'inhibiteur d'USP afin de pérenniser le financement des ressources internes qui y sont affectées. La signature d'une collaboration permettrait également d'accélérer le développement d'un candidat médicament et donc d'atteindre plus rapidement les jalons financiers de succès associés.

En ligne avec cet objectif, notre stratégie consiste à approcher systématiquement les sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie capables de prendre le programme à leur compte pour tout ou partie, contre 'upfront', 'milestones', 'royalties' et contribution financière aux recherches internes.

- *Expertises et avantages compétitifs*

Nos principaux points forts pour mener à bien ce programme de découverte de médicament sont les suivants :

- l'une des premières sociétés actives dans un domaine récent et en plein essor: la pharmacologie du système ubiquitine-protéasome et plus spécifiquement des USP, qui pourrait ouvrir des perspectives importantes dans le traitement des cancers mais aussi de certaines maladies virales, inflammatoires et du système nerveux central ;

- une stratégie à fort potentiel de création de valeur fondée sur le développement de candidat médicaments dits 'first in class' c'est-à-dire faisant appel à des mécanismes d'action nouveaux ;
- une stratégie ciblant la cancérologie, une aire thérapeutique dont les besoins médicaux non satisfaits sont considérables ;
- un partenariat avec les Laboratoires Servier (voir ci-dessous) qui apporte une validation de notre approche thérapeutique par un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique et qui témoigne de notre capacité à négocier et structurer des accords industriels et commerciaux ;
- une capacité avérée à gérer des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires et complexes intégrant recherche interne et sous-traitance ;
- une propriété industrielle forte issue des efforts de recherche interne de la société ;
- une équipe pluridisciplinaire de scientifiques qualifiés et expérimentés (biologiste du cancer, enzymologiste, chimiste médicinal, bioinformaticien,...) regroupant les savoir-faire et expertise scientifique et technique requis pour atteindre nos objectifs stratégiques.

Brevets d'HYBRIGENICS délivrés sur le système Ubiquitine-proteasome

- Granted European patent "Novel cysteine protease inhibitors and their therapeutic applications" filed on August 5, 2005 published under # EP1749822

Inventors: Guedat, P., Boissy, G., Borg-Capra, C., Colland, F., Daviet L., Formstecher, E., Jacq, X., Rain, J.C., Delansorne, R., Vallese, S., Colombo, M.

- Granted US patent "Novel inhibitors of cysteine proteases, the pharmaceutical compositions thereof and their therapeutic applications" filed on December 8, 2005, published under # US2007/0135439.

Inventors: Guedat, P., Boissy, G., Borg-Capra, C., Colland, F., Daviet L., Formstecher, E., Jacq, X., Rain, J.C., Delansorne, R., Peretto, I., Vignando, S.

Publications d'HYBRIGENICS sur le système Ubiquitine-proteasome

- Daviet L. and Colland F.

Targeting Ubiquitin Specific Proteases for drug discovery. *Biochimie* 2008 90(2):270-83.

- Achour M., Jacq X., Rondé P., Alhosin M., Charlot C., Chataigneau T., Jeanblanc M., Macaluso M., Giordano A., Hughes A.D., Schini-Kerth V.B. and Bronner C.

The interaction of the SRA domain of ICBP90 with a novel domain of DNMT1 is involved in the regulation of VEGF gene expression. *Oncogene*. 2008 27(15):2187-97.

- Faresse N., Colland F., Ferrand N., Prunier C., Bourgeade M.F., Atfi A.

Identification of PCTA, a TGIF antagonist that promotes PML function in TGF-beta signaling. *EMBO J* 2008 27(13): 1804-15.

Communication d'HYBRIGENICS sur le système Ubiquitine-proteasome

- Oct 18-22, 2008: **6th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology (IDDST 2008)**, Pekin, China.

"Identification of cyano-indenopyrazine derivatives as a novel series of potent USP7/HAUSP inhibitors

Invited speaker

- March 10-12, 2008: **Informa Life Sciences Conference: Drug Targets in the Ubiquitin Proteasome System**, Berlin, Germany.

"Identification and characterisation of USP small molecule inhibitors: a new class of potential cancer therapeutics".

Invited speaker

- Jan 22-25, 2008: **AACR special conference: Ubiquitin and Cancer: From Molecular Targets and Mechanism to the Clinic**, San Diego, USA.

"Identification of cyano-indenopyrazine derivatives as a novel series of potent USP7/HAUSP inhibitors".

Selected for oral presentation

6.1.3. HYBRIGENICS Services

HYBRIGENICS a été fondée à l'époque où la génomique battait son plein sur une technologie permettant d'étudier non pas les gènes mais les protéines. La connaissance du mécanisme d'action des protéines doit permettre une meilleure compréhension de la vie cellulaire et de ses éventuels dérèglements. C'est la base de la protéomique, nouvelle science particulièrement appropriée pour la mise au point de médicaments plus ciblés et pour l'amélioration des rendements de la biomasse tant pour l'alimentation humaine que pour la production de bio-énergies.

L'entité HYBRIGENICS Services propose à l'ensemble des acteurs des sciences de la vie un accès en service à ses plateformes technologiques qui regroupent les outils nécessaires à la découverte et la mise en évidence des mécanismes intimes des interactions entre protéines, à l'analyse bioinformatique des données ainsi générées afin d'en faciliter l'exploitation et à l'identification de petites molécules chimiques susceptibles d'agir sur ces interactions.

6.1.3.1. Le rôle central des protéines et de leurs interactions

✓ De l'importance des protéines dans le monde du vivant

L'âge d'or de la génomique, qui avait débuté en mai 1992 avec le séquençage complet du chromosome III de la levure de boulangerie, a culminé avec la publication de la séquence du génome humain en février 2001. La connaissance du génome humain n'a pas apporté toutes les réponses que l'on pouvait espérer sur le fonctionnement des organismes et des cellules qui les composent.

En effet, ce sont les protéines, les produits de l'expression des gènes, qui opèrent dans une cellule. Comprendre ce qu'elles font et la manière dont elles le font constitue une étape majeure pour l'avancée des sciences du vivant.

Ainsi, même si les cellules qui composent un organisme possèdent le même génome, elles n'expriment pas forcément les mêmes protéines. La chenille et le papillon qu'elle deviendra illustrent ce concept : un seul génome pour chacune des cellules de ces deux organismes très différents, mais deux protéomes. Soit l'ensemble des protéines présent dans un type cellulaire donné dans un état donné à un moment donné.



✓ La protéomique fonctionnelle

La fonction de la plupart des protéines s'établit à travers le réseau complexe de leurs interconnexions. L'ensemble des interactions physiques possibles entre les protéines d'un organisme, d'un organe ou d'une cellule caractérise son interactome. Le décryptage de l'interactome apporte des informations clés non seulement sur chaque protéine mais également sur les réseaux qu'elles constituent entre elles. Pour chaque protéine du réseau, la découverte de nouveaux partenaires donne une information propre à identifier ou à approfondir la fonction de la protéine.

HYBRIGENICS offre des services permettant le décryptage des interactomes à petite ou grande échelle.

Résoudre un interactome, revient à élucider les réactions en chaîne intervenant entre les différentes protéines d'une cellule régulant sa vie en réaction à son milieu ambiant. Comprendre la fonction et le mode de fonctionnement de chacune des protéines qui le composent, est le champ d'étude de la protéomique fonctionnelle.

La connaissance de la fonction d'une protéine et de ses interactions permet de développer de nouveaux médicaments. En effet, la cible d'un médicament est une protéine positionnée en amont (« récepteur ») ou en bout d'une chaîne de signaux impliquée dans une maladie. La connaissance spécifique de la fonction d'une protéine dans une chaîne de signaux permet ainsi de mieux prédire les effets primaires et secondaires induits lorsqu'une molécule active la ciblera. Une telle stratégie s'applique aussi à toute industrie basée sur la connaissance du vivant.

6.1.3.2. *Un savoir faire technologique unique*

✓ **La technologie du criblage double-hybride en levure**

Les méthodes biochimiques d'identification des interactions protéine-protéine sont difficiles à mettre en œuvre à haut débit et se limitent aux organismes dont la manipulation génétique est facile.

Afin d'éviter d'avoir recours à une méthode biochimique complexe, en 1989, le professeur Stanley FIELDS (SUNY, Etats-Unis) a imaginé utiliser la levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*) comme un tube à essais capable de révéler la ou les interactions entre deux protéines. Cette technique est appelée « double-hybride en levure » (« yeast two-hybrid » ou encore « Y2H »). Ainsi comme depuis plus de 4.000 ans pour la fabrication du pain, la levure est notre auxiliaire.

Pour mettre en œuvre cette technique, sont exprimées dans la levure :

- une protéine appât (celle que l'on veut étudier),
- et une protéine proie (celle que l'on veut tester comme partenaire éventuel).

Le système est fait de telle manière que si l'appât et la proie interagissent, alors la levure va pousser sur un milieu de culture approprié. Elle permet de réaliser une expérience de protéomique fonctionnelle complexe avec des outils simples de microbiologie et de génomique. La technique du double hybride est rapidement devenue une méthode de choix pour l'identification des interactions entre protéines.

✓ **La version optimisée ULTimate Y2H™**

Dans le milieu des années 90, à l'initiative de l'équipe du Dr. Pierre LEGRAIN au sein de l'Institut Pasteur de Paris, des améliorations qualitatives et quantitatives de la technique ont été réalisées et ont été le point de départ de la plateforme de protéomique fonctionnelle d'HYBRIGENICS.

En utilisant le croisement (« mating » en anglais) entre cellules de levure de type sexuel opposé, le nombre de tests d'interactions binaires réalisables en une seule expérience a été augmenté de 10 à 50 fois. Ainsi chaque expérience réalisée par HYBRIGENICS met en présence de la protéine à étudier quelques 97 millions de partenaires potentiels en moyenne. La profondeur de cette analyse rend possible l'utilisation de banques de fragments protéiques de très grande complexité. L'ensemble du protéome devient alors accessible à l'analyse. Le criblage exhaustif de la banque permet une saturation génétique du processus de criblage et une analyse statistique des résultats. De plus, cette technologie permet à HYBRIGENICS Services d'obtenir directement en sortie de cribles l'identification du domaine d'interaction entre les partenaires. Il s'agit d'une information fonctionnelle déterminante pour étudier de manière détaillée la fonction des partenaires protéiques. Ce domaine d'interaction, appelé SID® (Selected Interacting Domain), est également un point d'entrée pour l'analyse structurale et pour la construction d'essais biologiques visant à rechercher des inhibiteurs d'interaction entre protéines.

La qualité de ce travail a été validée par la publication de nombreux articles scientifiques par HYBRIGENICS, ses collaborateurs et ses clients depuis 2001. Pour exploiter au mieux cette capacité de criblage, HYBRIGENICS a développé une technique très performante de construction de banques de domaines de protéines permettant l'expression de ces domaines dans la levure (plus de 10 millions de clones primaires sont générés pour chaque banque). La constitution d'un outil industriel qui permet l'identification et l'analyse du nombre important de clones obtenus est venue compléter le dispositif. Il constitue notre plateforme de génération de carte d'interaction protéine-protéine (Protein Interaction Map, PIM®, Cf paragraphe 6.1.4.4 du présent document).

6.1.3.3. *Les plateformes de production*

✓ **Une plateforme automatisée**

A partir d'expériences conduites à l'échelle du laboratoire, HYBRIGENICS a mené un travail de développement de procédés afin de standardiser l'ensemble des processus mis en œuvre et de les optimiser. Ce travail a été conduit en 2001 et 2002 afin d'augmenter la qualité, la productivité et de réduire les coûts des consommables pour la réalisation de chaque expérience de criblage double hybride. HYBRIGENICS a notamment conduit l'automatisation des étapes d'identification des proies qui sont réalisées en plaque de 96 et 384 puits, sur des robots de pipetage en micro-volume. Ces étapes sont tracées et contrôlées par un système de code barre. Un système automatisé de contrôle qualité a par ailleurs été établi. Celui-ci est réalisé par analyse parallèle d'un certain nombre de clones et confrontation des résultats avant livraison.

Pour mener à bien cette étape d'industrialisation, HYBRIGENICS a conçu une plateforme informatique (PIMBuilder®) dédiée à l'identification des interactions entre protéines. Ce LIMS (Laboratory Information Management System) assure un suivi complet de la production des données biologiques. Il permet une traçabilité de l'ensemble des expériences menées sur chaque clone, génère et contrôle les codes à barre.

Bien au-delà de la gestion de la production des données, PIMBuilder® est aussi un outil d'analyse et de gestion des données d'interactions entre protéines. Il permet la conduite des expériences depuis la phase de définition des projets (cribles) jusqu'à l'analyse des résultats et la production des livrables clients. En particulier, grâce à la redondance et à la saturation génétique (procédé ULTImate), HYBRIGENICS a construit un modèle de probabilité ainsi qu'une heuristique d'analyse propriétaires qui permettent d'assigner un score qualitatif de confiance à chaque interaction. Ce score, le PBS® (Predicted Biological Score), a été validé par des publications et articles scientifiques dans des revues internationales de grande renommée. Il offre aux chercheurs d'HYBRIGENICS à ses clients une présélection des protéines identifiées qui s'avère décisive dans le processus de découverte de nouvelles fonctions biologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

✓ **Une plateforme ISO 9001 version 2000**

Lorsque le choix a été fait de proposer la plateforme d'identification d'interactions d'HYBRIGENICS sous forme d'activité de service, le positionnement retenu a été celui de prestations de haute qualité, à forte valeur ajoutée pour les clients. Pour valoriser les efforts constants réalisés sur la qualité de ses services, HYBRIGENICS Services a souhaité obtenir une certification reconnue internationalement. La norme ISO 9001 : 2000 a été privilégiée, norme très orientée vers la satisfaction du client et qui convient ainsi parfaitement à une activité commerciale à très fort contenu scientifique. Pour obtenir cette certification internationale, un système de management de la qualité (SMQ) qui s'appuie sur plus de 200 procédures et modes opératoires a été mis en place. Au-delà du processus de production qui porte sur la réalisation des expériences pour les clients, la certification s'étend à l'ensemble de la relation client (vendre et livrer) ainsi qu'à tous les processus supports (Préparations des milieux, Production des banques, Ressources Humaines, Métrologie et Bioinformatique). Des audits internes périodiques permettent de piloter le progrès et de s'assurer du bon fonctionnement du SMQ. De plus chaque année la Direction passe en revue l'ensemble des éléments du SMQ et établit les orientations de la politique qualité pour l'année à venir. La certification est délivrée pour trois ans avec un contrôle annuel par un organisme certificateur. HYBRIGENICS est l'une des rares sociétés de services de biotechnologie disposant de la certification ISO 9001 : 2000.

Pour le renouvellement de la certification en 2008, HYBRIGENICS Services a amélioré son SMQ en utilisant un système informatique WIKI alliant réactivité et traçabilité. Ce système qualité est également le garant de la pérennité de la plateforme de services. Mais au-delà du référentiel et de la certification, la satisfaction client s'établit à plus de 91 %, ce qui est exceptionnel pour une activité de services. Ce taux de satisfaction est la marque du haut niveau de service proposé et de la qualité des résultats obtenus.

✓ **Les outils et la plateforme de criblage chimique**

- *Le développement d'essais biologiques*

La Société a construit une suite d'outils permettant d'établir très rapidement à partir d'une interaction choisie dans une PIM® (Protein Interaction Map) un test de criblage de petites molécules. Ce test peut être établi :

- soit dans une souche de levure de double-hybride perméable (propriété d'HYBRIGENICS) et dédiée au criblage de petites molécules
- soit *in vitro*. Pour les tests *in vitro* les SID® sont produits et les interactions sont détectées par une méthode de transfert de fluorescence en temps résolu.

- *L'évaluation et la valorisation des hits identifiés*

Cette étape comprend aussi bien la réalisation d'essais biochimiques et cellulaires, que la gestion de sous-traitance / conseil pour les aspects de chimie médicinale, pharmacocinétique, toxicologie et études *in vivo*.

- *Les spécificités de notre chimiothèque*

HYBRIGENICS a constitué une chimiothèque diversifiée (banque de molécules chimiques et naturelles) pour ses propres efforts de recherche interne. Il a été décidé de l'optimiser à 100.000 composés et de la compléter par une chimiothèque de substances naturelles afin d'offrir aux clients d'HYBRIGENICS Services un maximum de « hits » par nombre de composés criblés et donc de réduire les coûts de réalisation de l'opération.

Un des avantages compétitifs de la chimiothèque d'HYBRIGENICS Services est qu'elle est constituée uniquement de composés issus de sources commerciales et donc non biaisée par de la chimie propriétaire. Afin d'optimiser la sélection parmi les millions de composés d'origine commerciale, HYBRIGENICS a développé avec des partenaires extérieurs des méthodes de sélection très innovantes pour sa chimiothèque généraliste. Par ailleurs un sous-groupe représentatif de 10.000 composés (parmi les 100.000) a été constitué afin de proposer une offre intermédiaire.

HYBRIGENICS a très tôt adossé à la plateforme technologique de criblage à haut débit (HTS) de petites molécules, une plateforme conçue et réalisée par le Département Bioinformatique, en charge d'une partie de l'automatisation, du suivi qualité et de la traçabilité des lots de composés en plaques. Cette plateforme, DiscoverHit™, héberge toute une panoplie d'outils facilitant notamment l'intégration de composés dans notre base de données propriétaire HitDB et autorise également la recherche par sous-structure. Le cœur du système abrite surtout les algorithmes et procédures responsables des différentes étapes de traitement statistique qui permettent de révéler les « hits » en partant des données brutes provenant des cribles.

6.1.3.4. Les outils et produits bioinformatiques : des facteurs clés de succès

La bioinformatique est au cœur des projets d'HYBRIGENICS. En réunissant des expertises dans l'ingénierie d'applications informatique et en bioinformatique, HYBRIGENICS a développé des concepts et des outils nécessaires à l'analyse et la compréhension de données complexes produites en masse. Elle a permis de mener à bien l'industrialisation de ses plateformes technologiques et soutient la réalisation de ses projets internes.

✓ Le LIMS PimBuilder : la production Y2H service

L'amélioration continue de notre processus de production Y2H Ultimate est soutenue par un LIMS qui est lui-même en maintenance évolutive continue pour intégrer des nouveaux produits de notre production comme le Dual Membrane. Le LIMS est la clé de voûte du suivi de la production des Y2H Ultimate®. Constitué d'une base de données relationnelles, il permet un contrôle qualité de premier ordre (indicateurs de production, statistiques) et a été moteur dans l'obtention puis les renouvellements successifs de notre certification ISO9001. Une étape supplémentaire sera bientôt franchie en terme de sécurité avec la certification de la plate-forme en ISO27001 par la mise en place d'un Système de Management de la Sécurité de l'Information (SMSI).

✓ La collection de PIMs d'HYBRIGENICS : un actif important et riche d'interactions inédites

Les milliers de cribles réalisés par HYBRIGENICS constituent aujourd'hui une réelle avancée au grand projet d'établissement des interactomes, notamment humain. En testant plus de 300 milliards d'interactions potentielles, HYBRIGENICS est un acteur majeur du domaine de la protéomique. HYBRIGENICS a répertorié et stocké plus de 500.000 clones abritant des couples d'interactants avérés et représentatifs pour la plupart d'un domaine d'interaction (ou «SID®») particulier constituant une des plus grandes collections de domaines d'interactions clonés (51 000 interactions humaines). L'approche « criblage d'une banque de fragments » associée à notre technique nous permet d'obtenir des interactions protéine-protéine à l'échelle du domaine de la protéine. La construction progressive de 47 banques de cDNA représentant une très grande diversité d'organisme (Homo sapiens, souris, bactéries, levures, virus, plantes) nous permet de toucher l'ensemble des problématiques des sciences du vivant tant dans le domaine pharmaceutique que dans le domaine agricole et agro-alimentaire.

✓ L'annotation fonctionnelle des gènes : un enrichissement de nos résultats

La bioinformatique à HYBRIGENICS contribue à parfaire la connaissance des gènes déjà répertoriés en leur adjoignant une information sur leur capacité de nouer des interactions avec d'autres protéines. Près de 28.000 gènes, référencés dans la base de données d'HYBRIGENICS, sont connectés par l'une ou plusieurs de ces 80.000 interactions. Cette sociologie des protéines est une clé de la compréhension des systèmes biologiques constitués de réseaux d'interaction. Une des caractéristiques appréciées de nos clients est le calcul d'un score de confiance associé (Predicted Biological Score®) à l'interaction. Cette hiérarchisation des résultats Y2H est devenue vite indispensable au biologiste client de nos services.

Pour aller plus loin dans l'organisation hiérarchique et la validation des protéines d'intérêt, nous proposons à nos clients l'annotation fonctionnelle des partenaires obtenus dans un crible. La plateforme PIMBuilder® abrite des procédures automatiques en charge de l'annotation des gènes de notre référentiel, effectué en croisant nos résultats avec des bases de données publiques correspondant aux informations recherchées : Genbank (le catalogue des gènes et protéines), PubMed (base de données de références bibliographiques), OMIM (maladies génétiques), InterPro (base de domaines fonctionnels des protéines d'interactions connus) et GO («Gene Ontology»). HYBRIGENICS a récemment élargi cette recherche à la signification structurale des domaines d'interactions identifiés (les SID®) en recherchant des motifs similaires au sein de la PDB (Protein Data Bank) qui recense les structures 3D des protéines.

- ✓ ***PIMRider® : l'outil dédié à l'exploration fonctionnelle des PIMs et des réseaux métaboliques ou de signalisation.***

HYBRIGENICS, pour sa propre recherche ou dans le cadre de partenariats et de collaborations, a construit de grandes cartes d'interactions (PIM®). C'est par exemple le cas de la PIM sur le cancer (partenariat avec Servier), sur l'interactome du muscle (Généthon) et la voie de déubiquitination en oncologie (programme de recherche interne des USP). La complexité de ces PIM qui peuvent regrouper plusieurs centaines de cribles et par conséquent des milliers d'interactions et autant de gènes impliqués, nous a conduit à doter le biologiste d'outils performants et conviviaux. Le département Bioinformatique d'HYBRIGENICS a donc imaginé et développé la plateforme PIMRider® pour accompagner le scientifique dans l'exploration fonctionnelle et la visualisation des réseaux d'interactions. Les interactions, les gènes annotés, les PBS® ou les SIDs sont restitués à travers des interfaces spécialisées : graphique comme PIMviewer® ou interactive comme le DomainViewer® avec l'affichage simultané des domaines fonctionnels InterPro et des SID illustrant ainsi la cartographie fonctionnelle des SID. Ajoutons également que la capacité de travailler sur plusieurs PIMs permet des comparaisons inter-espèces ou croisées entre plusieurs banques.

Le PIMRider® est une plateforme bioinformatique hébergée à HYBRIGENICS, consultable à distance selon une connexion distante sécurisée sans nécessiter aucune installation préalable par nos clients. Toutefois, le PIMRider peut être installé chez le client pour une garantie optimale de services. La famille des services liés au PIMRider est aujourd'hui déclinée suivant une ligne de produits dépendant de son mode d'hébergement, la période de validité de sa licence, la fréquence de mise à jour des données.

- ✓ ***Interface service production et commercial***

Pour accroître notre productivité, nous finalisons la mise en place d'une CRM qui permettra la gestion de la relation client de manière bien plus encadrée et efficace. Cette CRM aura également la vertu de finaliser l'objectif d'intégrer sur toute la chaîne du LIMS Pimbuilder le processus de production. Les développements d'interface entre le PimBuilder et la CRM seront particulièrement bénéfiques pour mettre en place une relation client de grande qualité.

6.1.3.5. *L'offre « HYBRIGENICS Services »*

L'offre de services d'HYBRIGENICS a pour ambition d'offrir aux chercheurs des sciences du vivant des outils pour leurs programmes de recherche.

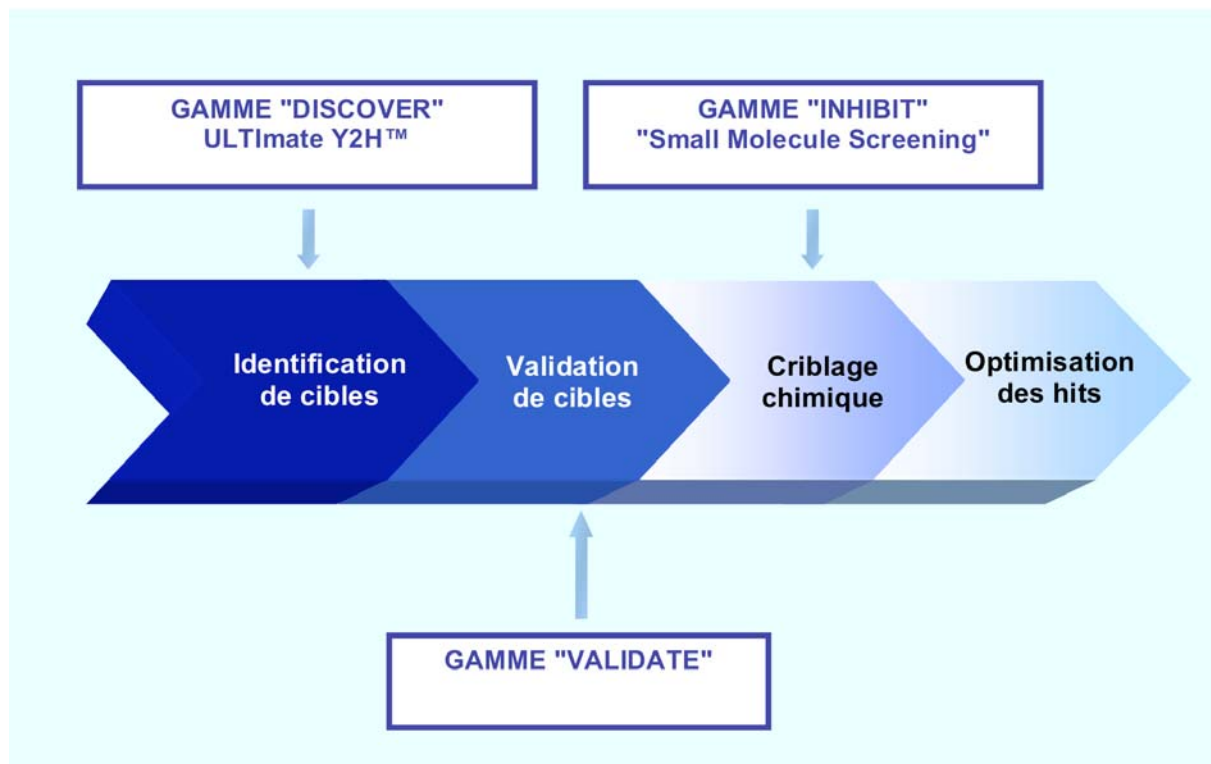
Pour les clients de l'industrie pharmaceutique, cela revient à les aider à identifier de nouvelles interactions entre protéines qui serviront de « cibles » thérapeutiques mais également à chercher de nouvelles molécules chimiques pour inhiber ces cibles.

Ainsi, HYBRIGENICS Services propose trois gammes de services dans le but de :

- 1- Découvrir de nouvelles interactions entre protéines (gamme « Discover »)
- 2- Caractériser une interaction existante (gamme « Validate »)
- 3- Inhiber une interaction entre deux protéines (gamme « Inhibit »)

Historiquement, HYBRIGENICS Services a démarré en 2003 l'activité de service sur la base de la gamme « Discover » qui représente encore aujourd'hui une large part de notre chiffre d'affaires. En 2005, HYBRIGENICS a lancé la gamme « Validate » qui sert de pont entre la gamme « Discover » et la gamme « Inhibit » lancée en 2006.

Ci-dessous sont illustrées les différentes étapes de la découverte d'un nouveau médicament.



✓ **Discover : une gamme pour découvrir de nouvelles interactions**

L'objectif de cette gamme est de répondre à la question suivante : « quelles sont les protéines qui interagissent avec ma protéine d'intérêt ? ». Pour ce faire, HYBRIGENICS Services met à la disposition des chercheurs du monde entier une technologie révolutionnaire de criblage d'interactions protéines à haut débit.

HYBRIGENICS Services a débuté ses activités au mois de septembre 2003. Le premier service à être commercialisé, et qui constitue encore aujourd'hui le service phare d'HYBRIGENICS Services, est ULTImate Y2H (Cf 6.1.4.2. du présent document). Ce service représente plus de 80 % du chiffre d'affaires réalisé au titre de l'exercice 2008. Il appartient désormais à la gamme Discover.

✓ **Validate : une gamme pour valider fonctionnellement une interaction**

A partir de son expertise développée dans la validation des interactions trouvées dans ses propres programmes de recherche, l'entité HYBRIGENICS Services a mis en place cette gamme afin de répondre aux demandes et attentes de ses clients. Les outils ainsi proposés permettent de valider par l'intermédiaire de technologies indépendantes les interactions trouvées en double hybride. La finalité de cette validation est de permettre soit de réaliser de nouveaux cribles double hybride afin d'affiner l'approche d'un réseau de protéines, soit d'orienter les recherches vers le criblage de petites molécules, afin d'identifier des inhibiteurs potentiels des interactions d'intérêt. La gamme « Validate » est le trait d'union qui permet à HYBRIGENICS Services d'accompagner ses clients tout au long de leurs programmes de recherche.

✓ **Inhibit : une gamme pour inhiber une interaction entre deux protéines**

A partir de son expertise biologique, HYBRIGENICS Services développe pour ses clients des essais biochimiques à façon. HYBRIGENICS maîtrise des techniques de fluorescence pour l'identification de petites molécules chimiques actives, en vue de la recherche de nouveaux médicaments.

HYBRIGENICS assure la miniaturisation et l'automatisation de ces essais, en vue de réaliser pour ses clients, grâce à sa plateforme robotisée, des campagnes de criblage à haut débit de chimiothèques de plus de 100.000 composés.

A la suite des criblages, les scientifiques d'HYBRIGENICS accompagnent et conseillent leurs clients pour la mise en place de leur stratégie de « Drug Discovery ».

6.1.3.6. *Les avantages compétitifs*

✓ ***Pour la gamme Discover***

- Une plateforme de recherche des interactions unique au monde qui a exigé des investissements importants matériels comme humains. Les résultats obtenus qualitativement et quantitativement sont très supérieurs aux résultats obtenus avec des techniques classiques ;
- une technologie protégée par un brevet exclusif détenu par l'Institut Pasteur et pour lequel HYBRIGENICS bénéficie d'une licence mondiale exclusive ;
- une plateforme industrielle complète associant les outils de bioinformatique les plus puissants et l'expertise en biologie moléculaire d'HYBRIGENICS. La Société dispose d'outils informatiques facilitant la visualisation et l'interprétation des résultats ;
- une plateforme automatisée qui permet de bénéficier d'économies d'échelle et de produire à grande échelle pour les projets les plus vastes ;
- un service axé sur la qualité et certifié ISO 9000-2001 ;
- une équipe Marketing et Ventes renforcée par la présence de chercheurs de haut niveau.

✓ ***Pour la gamme Validate***

- Les outils développés dans cette gamme ont d'abord été conçus pour les besoins de la recherche interne d'HYBRIGENICS et sont donc particulièrement complémentaires des technologies proposées dans la gamme Discover.

✓ ***Pour la gamme Inhibit***

- HYBRIGENICS Services dispose d'une chimiothèque originale, très diversifiée, construite pour identifier rapidement des « hits », c'est-à-dire des composés actifs, points de départ de nouveaux candidats médicaments ;
- une position de niche sur le cœur de métier de la société, c'est à dire axée sur la découverte de molécules chimiques capables d'inhiber les interactions entre protéines ;
- un portefeuille de clients existants déjà conquis par la gamme Discover.

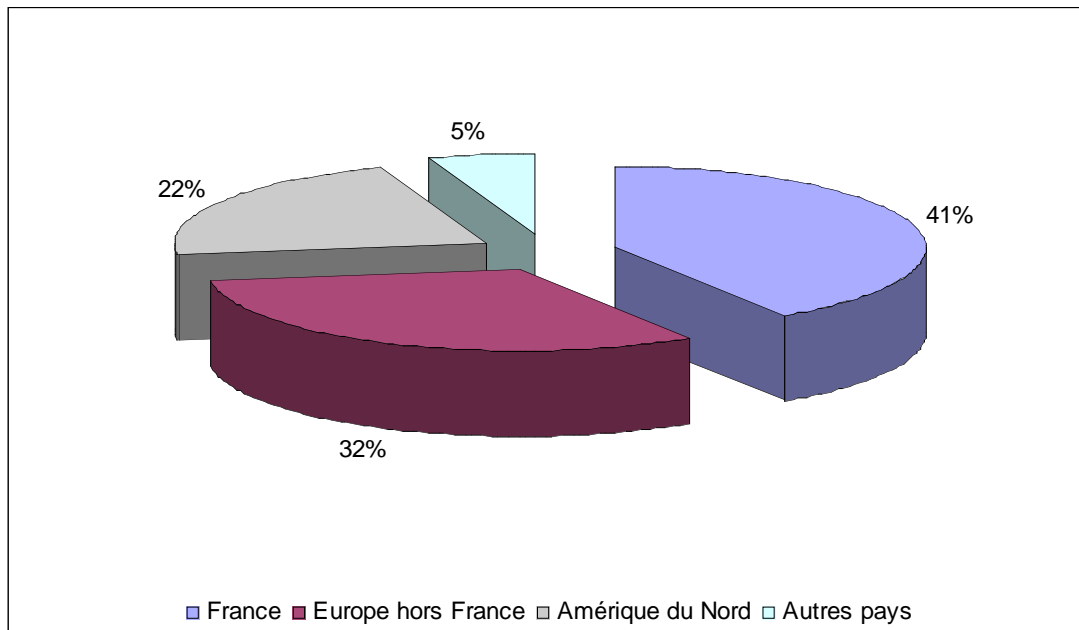
6.1.3.7. *Les clients*

Depuis sa création fin 2003, HYBRIGENICS Services a convaincu plus de 700 clients à travers le monde. 30 % de nos nouveaux clients sont recommandés par d'anciens clients, et un tiers des projets confiés en 2008 l'ont été par d'anciens clients. Ces deux chiffres témoignent de la satisfaction de nos clients : 91% d'entre eux se disent satisfaits ou très satisfaits des services fournis et des résultats obtenus.

Historiquement, l'activité a démarré grâce au réseau scientifique d'HYBRIGENICS, composé des instituts fondateurs : Institut Pasteur, Institut Curie et Institut Cochin. De par la localisation sur le sol français et la forte notoriété de la société dans les milieux académiques, le marché a surtout crû en France en 2004 et 2005.

Depuis 2006, les ventes se sont considérablement développées à l'international, conduisant HYBRIGENICS à réaliser environ 60 % de son activité à l'export en 2008. Aujourd'hui, HYBRIGENICS Services commercialise ses produits dans plus d'une vingtaine de pays.

Le marché nord-américain est depuis 2007 le troisième marché de la Société en valeur et il dispose d'un énorme potentiel de croissance. HYBRIGENICS Services a réalisé en 2008 plus de 20 % de son chiffre d'affaires sur cette zone géographique.



✓ **Origine institutionnelle des clients d'HYBRIGENICS**

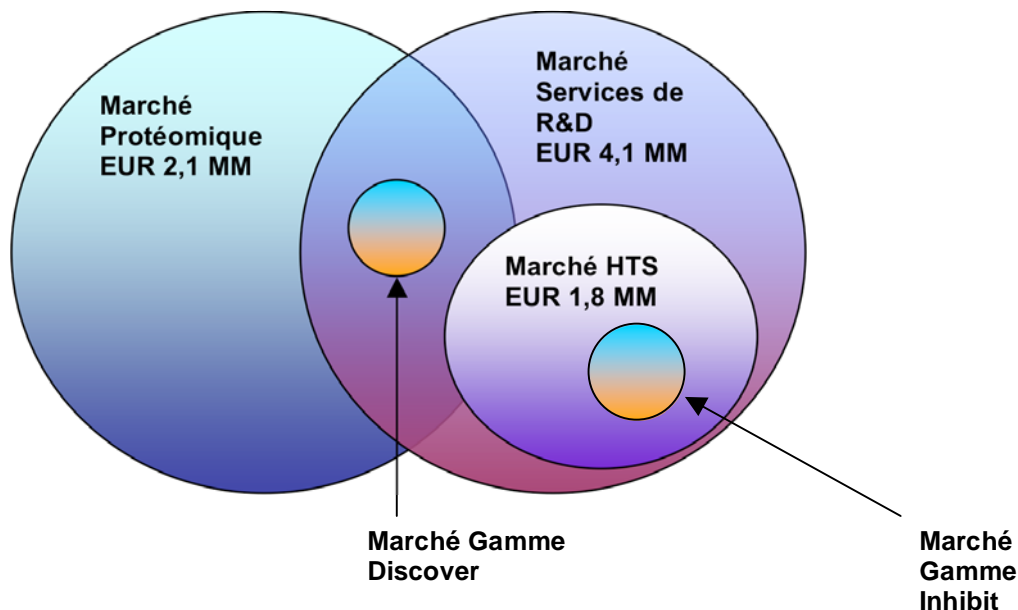
La majorité des clients est issue de la filière académique, principalement universitaire. Ils représentent environ 80 % des clients.

Les clients industriels proviennent de l'industrie pharmaceutique, de la cosmétique et de l'agroalimentaire.

Il est attendu que la part du chiffre d'affaires provenant de ces industries croisse dans les années à venir, notamment par l'intermédiaire de la gamme Inhibit.

6.1.3.8. *Les marchés*

Les activités d'HYBRIGENICS Services ciblent des niches au sein de la protéomique (2 milliards d'euros) et du marché des services de R&D (4 milliards d'euros, selon Kalorama).



✓ **Le marché des Services de R&D**

Selon une étude de Kalorama, le marché des services en Recherche et Développement, qui est estimé à 4,1 milliards de dollars, devrait connaître une forte croissance pour atteindre une valeur de 7 milliards de dollars en 2009.

✓ **Le marché de la Protéomique**

Selon l'étude « Proteomics – A global strategic business report 07/06 » le marché de la protéomique devrait connaître une croissance forte au cours des quatre prochaines années, en moyenne de 14 % par an, passant de 2,1 milliards d'euros en 2006 à 3,7 milliards d'euros en 2010.

Au sein de ce marché, le segment de la protéomique fonctionnelle dans lequel se situe le marché de la gamme Discover devrait connaître une très forte croissance de 25 % par an en moyenne sur les 4 prochaines années. Le marché de la protéomique fonctionnelle qui était estimé à environ 167 millions d'euros en 2005 devrait dépasser les 500 millions d'euros en 2010.

Ces perspectives de croissance sont confirmées par plusieurs tendances :

- Le nombre de protéines cibles de médicaments avoisine les cinq cents alors que le nombre de protéines en relation avec des maladies et qui peuvent être des cibles potentielles pour de nouveaux médicaments est estimé à dix mille. Ce qui signifie que ce marché est encore largement inexploité.
- Les chercheurs sont convaincus qu'une meilleure connaissance du fonctionnement des protéines doit permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques et tout particulièrement dans le domaine du cancer.
- La protéomique est soutenue par un très important effort financier à l'échelle internationale et notamment aux Etats-Unis.

✓ **Le marché du High-Throughput Screening (HTS) en service**

Selon l'étude Kalorama, le marché du HTS en service représentait 450 millions de dollars en 2005 et devrait atteindre 565 millions de dollars en 2009, avec un taux de croissance annuel de 6 %.

Ce marché est plus mature, les acteurs plus nombreux et la compétition plus intense. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi un positionnement de niche pour l'aborder.

6.1.3.9. *La compétition*

✓ **Sur la gamme Discover**

HYBRIGENICS Services est à notre connaissance la seule société commerciale française à proposer les services disponibles dans la gamme Discover. A l'international, les compétiteurs sont nombreux. Il peut s'agir de grands groupes (Invitrogen, Etats-Unis), mais majoritairement ce sont de petites sociétés qui proposent ces services : Dualsystems (Suisse), Panbionet (Corée du Sud), ProteinLinks (Etats-Unis). Il peut s'agir également de plateformes académiques, comme le Yeast Model Systems Genomics Group – Duke University (Etats-Unis) ou la Yeast Two Hybrid Core Facilities – Université d'Helsinki (Finlande). Il peut s'agir encore des plateformes intégrées aux laboratoires pharmaceutiques, qui réalisent pour leurs propres recherches des criblages double hybride 'maison'.

✓ **Sur la gamme Inhibit**

La concurrence sur ce marché à croissance molle est exacerbée en raison du très grand nombre d'acteurs présents. HYBRIGENICS Services propose une forte différenciation par une approche ciblée sur la recherche d'inhibiteurs d'interactions protéine-protéine. HYBRIGENICS Services souhaite utiliser son image très forte dans le domaine du double hybride pour se constituer une autre niche sur ce marché.

Parmi les principaux concurrents d'HYBRIGENICS Services, on peut citer : Evotec (Allemagne), Cerep (France), Cetek (Etats-Unis), ProteinLinks (Etats-Unis).

6.1.4. Le capital humain : un atout majeur de la Société

Les ressources humaines d'HYBRIGENICS constituent un atout majeur pour la Société, qui a adopté une politique de fidélisation et de recrutement en accord avec ses exigences. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'HYBRIGENICS reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses chercheurs.

Le personnel de la Société est en moyenne très qualifié puisqu'il comprend, à fin avril 2008, 11 docteurs en science sur un effectif de 43 personnes et 25 ingénieurs et diplômés de l'enseignement supérieur bac+3 et bac +4/5. Les effectifs sont constitués en majorité de personnel cadre, 33 cadres sont présents dans l'entreprise, très largement en CDI.

Afin de conserver et de fidéliser son personnel clé, la Société a par ailleurs mis en place de nombreux outils de fidélisation de ses salariés. Les effectifs sont constitués à hauteur de près de 50 % par des salariés recrutés dans les premières années de la société entre 1998 et 2001 et ils constituent aujourd'hui l'ossature managériale de la société.

L'ensemble des salariés (cadres et non-cadres) bénéficie de primes sur des objectifs annuels et individuels. Pour le personnel de production ces primes sont mensuelles et calculées en fonction de la quantité de cribles produits. Le niveau de ces primes est au minimum de 10 % de la rémunération brute annuelle et peut aller jusqu'à 20 % pour les commerciaux, en dehors des membres du comité exécutif. Des entretiens annuels d'évaluation sont organisés chaque fin d'année ; ils permettent de faire un bilan individuel de la performance du salarié sur l'année écoulée et à fixer les objectifs pour l'année à venir.

Depuis sa création la société a mis en place une politique de distribution de valeurs mobilières comme les BSPCE et les stock-options. Plus récemment la société a mis en place son premier plan d'actions gratuites, autorisé par l'Assemblée Générale des actionnaires du 20 juin 2006. Depuis cette date, plus d'une trentaine de salariés de la Société ont pu bénéficier d'actions gratuites témoignant de la volonté de la direction de fidéliser toutes les catégories de salariés.

La communication interne est également un facteur contribuant à l'implication et à la motivation des salariés et à ce titre, elle fait l'objet de beaucoup d'attention. Des réunions réunissant l'ensemble du personnel sont organisées chaque trimestre afin de faire le point sur les activités de la société. Des réunions thématiques interactives sont également organisées pour approfondir des sujets précis. Une lettre électronique interne est diffusée sur une base trimestrielle et l'intranet fournit une information à jour très utile notamment pour les personnes qui viennent d'être recrutées.

6.2 Évènements exceptionnels

Les éléments fournis au paragraphe 6.1. du présent document n'ont pas été influencés par des évènements exceptionnels.

6.3 Dépendance à l'égard de brevets ou licences, de contrats ou de nouveaux procédés de fabrication

Le succès commercial d'HYBRIGENICS dépend, en partie, de sa capacité à obtenir des brevets, en France, en Europe, aux États-unis et ailleurs dans le monde, pour assurer la protection de ses procédés et technologies. HYBRIGENICS recherche donc, à chaque fois que cela est possible, la protection de ses procédés, produits et technologies pour leurs applications notamment en oncologie. HYBRIGENICS cherche également à étendre son portefeuille de produits en accédant, au moyen de collaborations ou d'accords de licence, à de nouveaux brevets, savoir-faire ou technologies sur lesquels des tiers pourraient avoir des droits.

La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés. Même si la Société cherche à obtenir une exclusivité ou négocier des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, ces dispositions peuvent ne pas lui apporter une protection suffisante.

Lorsque la Société conclut un accord de collaboration, elle court le risque que son partenaire mette fin unilatéralement à l'accord ou décide de ne pas commercialiser le produit, et ce même s'il pense que ce produit pourrait être un succès.

7 ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe

A la date du présent document, HYBRIGENICS ne dispose d'aucune filiale et ne fait partie d'aucun groupe.

A noter toutefois que la société Semaia Pharmaceuticals Holding BV, ancienne filiale à 100 % de la Société (ainsi que ses deux filiales à 100 %, les sociétés Semaia Pharmaceuticals Nederland BV et Kylix BV), ont été mises en liquidation en date du 16 août 2007. Le délai correspondant aux éventuels recours suite à cette procédure de liquidation est aujourd'hui purgé et aucune demande n'a été reçue par la Société. Le processus de liquidation est ainsi terminé et plus aucun risque ne subsiste au niveau d'HYBRIGENICS.

7.2 Principales filiales de l'émetteur

A la date du présent rapport annuel, il est indiqué que la Société ne compte aucune filiale.

Il est en effet rappelé que la liquidation de Semaia Pharmaceuticals et ses filiales a été effective au 23 avril 2008.

Pour mémoire, Semaia Pharmaceuticals était une filiale détenue à 100 % par HYBRIGENICS depuis le mois d'avril 2003. Fin 2006, les actifs de Semaia et de ses filiales, composés essentiellement de brevets, ont été vendus pour partie à une société néerlandaise KIADIS et pour partie au professeur Jan BOS. Au mois de juin 2007, la dissolution de Semaia et ses filiales est décidée. L'ensemble des passifs a été couvert et les actifs composés de quelques créances ont été encaissés.

Il n'existe aucun risque d'action en comblement de passif dans le cadre de la liquidation de cette société.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 Propriétés immobilières louées

Implantation	Adresse	Activité sur le site	Superficie	Propriétaire	Informations sur modalités de location		
					Durée	Date de signature	Montant annuel du loyer (HT)
HYBRIGENICS S.A.	3/5 Impasse Reille 75014 PARIS	Recherche fondamentale et appliquée, industrialisation de procédés ou de matériels analytiques, soutien scientifique et technique.	3.180 m ²	Externe	9 ans (renouvelable) dont 6 ans ferme	30-nov.-00	1 075 K€

Ce contrat de location contient des clauses d'indexation du loyer prévoyant que ce dernier sera indexé sur l'Indice National du coût de la Construction publié trimestriellement par l'INSEE base 100 au troisième trimestre 1953. Le montant du loyer assumé par la Société au cours de l'exercice comptable clos au 31 décembre 2008 est de 1 075 milliers d'euros. Les conditions de location des locaux sont conformes à celles appliquées dans les contrats de bail de droit commun.

Il est à noter que ce contrat de location autorise la Société à procéder à la sous-location de tout ou partie des locaux loués par elle. HYBRIGENICS a ainsi procédé à la sous-location d'une partie de ses locaux, en considération de ses besoins. Les contrats de sous-location suivants ont été signés au profit de sociétés exerçant leurs activités dans le domaine de la biotechnologie. Il est à noter qu'en vertu du contrat de bail principal, toute sous-location ne pourra l'être au maximum que pour la durée restant à courir du bail principal.

Au cours de l'année 2008, la Société a donc formé les contrats de sous-location avec les sociétés suivantes: Biocortech, Hera Diagnostics, Neovacs, Sepal Pharma, Time Reversal Communications et Vaxon Biotech.

8.2 Actifs opérationnels liés à l'activité de la Société

8.2.1 Description des laboratoires de Recherche

Au sein d'HYBRIGENICS, l'activité de Recherche est répartie au niveau :

- de deux laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie,
- d'un laboratoire de culture cellulaire,
- d'un laboratoire d'analyse,
- et d'un laboratoire de préparation et de trois laboratoires de stockage.

✓ Laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie

Dans les laboratoires de biologie moléculaire et de biochimie, des plateformes dédiées à des manipulations spécifiques ont été aménagées. C'est notamment le cas des plateformes dédiées à la manipulation de protéines (purification de protéines, identification de protéines, dosage enzymatique), des plateformes dédiées à la manipulation d'ARN (purification et quantification d'ARN) et à la manipulation in vitro de composés inhibiteurs (profilage biochimique de composés sélectionnés, caractérisation enzymatique).

✓ Laboratoire de culture cellulaire

Le laboratoire de culture cellulaire est de niveau L2, c'est-à-dire qu'il a pour but de garantir la sécurité des travailleurs, des tiers et de protéger l'environnement en prévenant une contamination extérieure. Dans ce laboratoire, des lignées de tumeurs humaines sont utilisées comme modèles dans des expériences de validation de cibles thérapeutiques (par surexpression ou par extinction de gènes) et dans des expériences de pharmacologie (en particulier de profilage cellulaire de composés inhibiteurs). Une dizaine de lignées de tumeurs humaines sont couramment utilisées.

✓ **Laboratoire d'analyse**

L'analyse phénotypique de ces lignées, notamment l'état du cycle cellulaire, de la prolifération et de l'apoptose cellulaire, est réalisée à l'aide d'un appareil de cytométrie en flux localisé dans le laboratoire d'analyse.

✓ **Laboratoires de préparation et de stockage**

Enfin quatre laboratoires sont utilisés pour la Recherche et la Production et sont constitués de :

- un laboratoire de préparation, équipé d'un lave-vaisselle, de deux autoclaves, d'un four Pasteur et d'un auto préparateur de boîtes de Pétri fournissant l'ensemble des tampons et des milieux,
- trois laboratoires de stockage permettant de conserver à différentes températures (+4°C, -20°C, -80°C, -196°C) le matériel utilisé et généré après chaque expérimentation.

8.2.2. Description des laboratoires de Production

Trois laboratoires sont dédiés à l'activité d'HYBRIGENICS Services:

- un laboratoire de biologie microbiologie et de biologie moléculaire équipé d'incubateurs / agitateurs pour la croissance des levures, de centrifugeuses et de spectrophotomètre pour mesurer la croissance des levures,
- un laboratoire de biologie moléculaire où sont préparées les expériences de séquence et de réaction en chaîne par polymérase (PCR) ;
- une pièce robot dans laquelle est réalisé l'ensemble des expériences d'identification des clones ainsi que le criblage de petites molécules.

8.3 Question environnementale

La réglementation applicable aux activités de la Société ainsi que les risques environnementaux auxquels elle pourrait être confrontée sont décrits au paragraphe 4.1.5 « Risques industriels et liés à l'environnement » du présent document.

9 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

L'examen de la situation financière de la Société se base sur les états financiers correspondant aux comptes sociaux d'HYBRIGENICS au titre des 3 derniers exercices (2006, 2007 et 2008).

Il est à noter, pour rappel, que dans le cadre de l'établissement des comptes au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2007, les tableaux de flux de trésorerie au 31 décembre 2006 et au 31 décembre 2005 avaient été retraités de la façon suivante : les variations du poste « Fournisseurs d'immobilisations » ont été transférées des flux nets d'exploitation aux flux nets d'investissements. Le niveau de ces reclassements en particulier au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2006 est de 1 079 milliers d'euros.

9.1 Situation financière

<i>En milliers d'euros</i>	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)	<i>2008 vs 2007</i>
Chiffre d'affaires net	2 808	2 904	3 642	25,4%
Autres produits d'exploitation	984	473	688	45,5%
Total Charges d'exploitation	7 728	9 691	11 520	18,9%
Résultat d'exploitation	-3 937	-6 314	-7 190	13,9%
Résultat financier	235	75	226	201,3%
Résultat courant avant impôt	-3 703	-6 239	-6 964	11,6%
Résultat net	-3 547	-6 002	-6 366	6,1%

Il est précisé que les autres produits d'exploitation correspondent pour l'essentiel à :

- des reprises sur amortissements et provisions,
- des subventions d'exploitation,
- des produits liés à la sous-location des locaux occupés par HYBRIGENICS complétés par les facturations des services administratifs et logistiques mis à disposition des sous-locataires.

9.1.1 Chiffre d'affaires

<i>En milliers d'euros</i>	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)	<i>2008 vs 2007</i>
Hybrigenics Pharma	343	450	600	33%
Hybrigenics Services	2 465	2 453	3 042	24%
<i>dont export</i>	1 206	1 564	1 796	15%
Chiffre d'affaires net	2 808	2 904	3 642	25%

Exercice 2006

Le chiffre d'affaires d'HYBRIGENICS a connu une très légère progression au cours de l'année 2006 (hausse de 1,2%), avec un niveau d'activité de 2 808 milliers d'euros, contre 2 774 milliers d'euros en 2005. Au cours de l'exercice, le chiffre d'affaires de l'unité Pharma a en effet lourdement chuté (baisse de près de 70 %), évolution compensée par la progression rapide de l'unité HYBRIGENICS Services (hausse de près de 48,5 %).

Durant l'année 2006, le chiffre d'affaires de l'entité HYBRIGENICS Pharma a représenté 343 milliers d'euros, contre 1 115 milliers d'euros au cours de l'exercice précédant. Cette activité, réduite, correspond pourtant à la poursuite des travaux de recherche de la Société menés en partenariat avec les Laboratoires Servier pour un montant d'un peu plus de 300 milliers d'euros (signature d'un contrat pilote correspondant à un nouveau programme de développement) ainsi qu'à la vente de brevets.

Au cours de cet exercice 2006, HYBRIGENICS a toutefois largement bénéficié de la performance de son unité dédiée aux services, HYBRIGENICS Services enregistrant ainsi une nouvelle croissance de son chiffre d'affaires à 2 465 milliers d'euros, contre 1 660 milliers d'euros (hausse de 48,5 %). Même si l'activité à l'international a été moins dynamique que lors des exercices précédents (croissance de 22,1 % à l'export), cette progression de l'activité était alors le résultat d'une évolution à la hausse des volumes de cribles réalisés (hausse de près de 36 %) mais également d'une hausse du prix moyen des prestations (hausse de 9,6 %).

Exercice 2007

Au cours de l'exercice 2007, le chiffre d'affaires de la Société s'est inscrit en légère hausse, de près de 3,5 %, à 2 904 milliers d'euros. Comme cela est le cas depuis maintenant plusieurs exercices, l'essentiel de ce chiffre d'affaires est réalisé par l'entité HYBRIGENICS Services, cette activité ayant toutefois enregistré un niveau d'activité stable en 2007 par rapport à l'exercice précédant. Alors que l'activité avait été plutôt encourageante au cours du 1^{er} semestre 2007, à 1 206 milliers d'euros, en hausse de près de 40 % par rapport à l'exercice 2006, l'activité au cours du 2^{ème} semestre a été en recul par rapport à 2006. C'est ainsi qu'HYBRIGENICS a enregistré un chiffre d'affaires stable à 2 453 milliers d'euros sur cette activité services.

La tendance des activités d'HYBRIGENICS Services reste toutefois très favorable à l'étranger, avec des niveaux d'activités en hausse de près de 30 % par rapport à l'année 2006. Les ventes de la Société ont ainsi atteint hors de France 1 564 milliers d'euros, soit environ 64 % de l'activité Services d'HYBRIGENICS.

L'entité HYBRIGENICS Pharma a enregistré un chiffre d'affaires de 450 milliers d'euros, en croissance de près de plus de 30 % par rapport à l'activité enregistrée en 2006. Ce chiffre d'affaires correspond principalement (à hauteur de 225 milliers d'euros) aux premiers versements relatifs à un nouvel accord conclu avec les Laboratoires Servier dans le cadre d'un programme de recherches menées par HYBRIGENICS Pharma.

Exercice 2008

2008 a été une très bonne année pour HYBRIGENICS, avec une forte progression de son chiffre d'affaires, tant dans l'activité Services (+24 %), que dans la Recherche (+ 33 %).

Le chiffre d'affaires réalisé par la branche Services représente 84 % du chiffre d'affaires total. Cette importante progression s'est essentiellement réalisée sur le deuxième semestre, l'activité de la Société subissant toujours (au même titre que les années précédentes) une certaine saisonnalité : le premier semestre représente en effet un tiers de l'activité en général, et le second semestre les deux tiers restant. On constate que la part des ventes réalisées à l'étranger reste forte, à environ 60 %, en légère baisse par rapport à 2007 (64 %).

HYBRIGENICS Pharma voit ses ventes également fortement augmenter, passant de 450 à 600 milliers d'euros. Cette progression correspond à l'intensification de la collaboration avec le Groupe Servier, dans le cadre de la poursuite des travaux de recherche sur une USP confidentielle.

9.1.2 Charges opérationnelles courantes et résultats d'exploitation

Charges d'exploitation (en K€)	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)	2008 vs 2007
Achats de marchandises	5	2	1	-50,0%
Achats de matières premières et approvisionnements	518	673	822	22,1%
Autres achats et charges externes	3 288	4 516	5 926	31,2%
Impôts, taxes	95	95	79	-16,8%
Charges de personnel	2 951	3 471	3 628	4,5%
Dotations Amort & Provisions	757	856	901	5,3%
Autres charges	114	80	162	102,5%
TOTAL Charges d'Exploitation	7 728	9 691	11 520	18,9%
% Autres achats et charges externes / CA	117,1%	155,5%	162,7%	-
% Charges de personnel / CA	105,1%	119,5%	99,6%	-
% Charges d'exploitation / CA	275,2%	333,7%	316,3%	-

Détail des autres achats et charges externes

En milliers d'euros	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)	2008 vs 2007
Sous traitance générale	663	1 791	2 717	51,7%
Locations	1 131	1 235	1 190	-3,7%
Entretien et réparation	216	228	230	0,7%
Assurances	214	51	77	50,9%
Rémunérations d'interm. et hono.	520	542	1 169	115,6%
Divers	544	669	544	-18,6%
TOTAL	3 288	4 516	5 926	31,2%

Exercice 2006

Les différents postes de charges de la Société HYBRIGENICS ont relativement peu évolué entre les exercices 2006 et 2005. Ainsi, les achats et autres approvisionnements (après prise en compte des variations de stock), les autres achats et charges externes ainsi que les charges de personnel n'ont pas subi de changement significatif. Le total de ces charges évoluait toutefois à la hausse pour un montant limité d'environ 260 milliers d'euros.

Au cours de cet exercice 2006, le point important concernait alors l'évolution des dotations aux amortissements et provisions, après les niveaux exceptionnels observés au cours de l'exercice 2005. Ainsi, en 2006, les dotations ont atteint un montant de 757 milliers d'euros contre 1 767 milliers d'euros en 2005.

L'ensemble des charges d'exploitation s'élevaient à un montant de 7 728 milliers d'euros au cours de l'exercice 2006 contre 8 447 milliers d'euros en 2005. Cette évolution, accompagnant la légère progression des produits enregistrés par la Société, ont permis ainsi au résultat d'exploitation de se réduire à - 3 937 milliers d'euros contre - 4 853 milliers d'euros en 2005.

Exercice 2007

L'exercice 2007 a été marqué par une croissance notable des charges d'exploitation, en hausse globale de plus de 25 % alors que l'activité était relativement stable sur la même période.

La hausse des charges correspond essentiellement à la hausse des frais de personnel compte tenu du renforcement des équipes réalisé durant l'exercice (conduisant à une progression des charges de salaires d'environ 520 milliers d'euros) et du recours plus important à des prestataires extérieurs dans le cadre des recherches engagées par la Société sur le produit Inecalcitol (hausse des charges de sous-traitance de 1 128 milliers d'euros).

Le total des charges au cours de l'exercice 2007 atteint ainsi 9 691 milliers d'euros, contre 7 728 milliers d'euros, soit une hausse de 25 % entre les deux exercices 2007 et 2006. La hausse de l'activité, trop limitée, a conduit la Société à enregistrer un résultat d'exploitation de - 6 314 milliers d'euros, contre - 3 937 milliers d'euros au cours de l'exercice 2006.

Exercice 2008

L'exercice 2008 a vu une augmentation des charges d'exploitation, qui passent à 11 520 milliers d'euros contre 9 691 milliers d'euros en 2007, soit une hausse de 19 %.

Cette hausse des charges s'explique principalement par les dépenses engagées dans la Phase II de l'inecalcitol, démarrée en novembre 2007. Ces dépenses concernent les études de toxicologie, de stabilité, ainsi que les coûts de collaboration avec l'organisme de recherche clinique impliqué dans le suivi des patients inclus dans l'étude proprement dite, pour un total de 1 372 milliers d'euros

La Société a dû faire appel à différents consultants, ainsi qu'à une forte hausse de ses coûts de commissariat aux comptes d'où la forte progression du poste "Rémunérations d'intermédiaires et honoraires".

La Société a également dû reconstituer en cours d'année son stock d'inecalcitol, afin justement d'alimenter les prestataires extérieurs réalisant les différentes études mentionnées ci-dessus, d'où une charge de 200 milliers d'euros sur l'exercice.

Enfin, la masse salariale a légèrement progressé, passant de 3 471 milliers d'euros en 2007 à 3 628 milliers d'euros en 2008, représentant une hausse de 243 milliers d'euros, soit 7 %.

9.1.3 Résultat financier et résultat exceptionnel

Le résultat financier, depuis 2006, est toujours positif, bénéficiant des produits de cessions enregistrés sur les instruments financiers de placement de la Société : 235 milliers d'euros en 2006, 75 milliers en 2007 et 226 milliers en 2008, la société ayant soldé toutes ses positions à la fin de l'année.

Aucun élément exceptionnel n'est à signaler au titre de l'examen du compte de résultat affiché par la Société au cours de la période 2006 à 2007, en dehors du résultat exceptionnel de l'exercice 2006 s'expliquant principalement par la cession de brevets et licences détenues par les anciennes filiales de la Société à KIADIS BV.

En 2008, les titres de l'ancienne filiale Semaia ont été annulés dans les comptes, suite à la liquidation de la société. La provision constituée en 2005 a également été reprise, d'où un impact nul sur le résultat exceptionnel.

Enfin, la licence Dualsystems qui avait fait l'objet d'une immobilisation a été totalement dépréciée, les perspectives de commercialisation de cette technologie ne correspondant plus à la stratégie de développement de la Société. La dépréciation s'élève à un montant total de 267 milliers d'euros.

9.1.4 Résultat net

Les résultats nets affichés par la Société au cours des exercices 2006, 2007 et 2008 s'élèvent respectivement à - 3 547 milliers d'euros, à - 6 002 milliers d'euros, et à - 6 366 milliers d'euros.

D'un point de vue opérationnel, l'ensemble des charges assumées par la Société demeure supérieur au niveau d'activité, la Société affichant en conséquence des résultats négatifs. Cette situation reste relativement habituelle pour une société impliquée dans la recherche et le développement en biotechnologies, l'objectif des efforts engagés par la Société devant représenter des revenus à moyen terme au travers d'accords de licences ou de partenariats relatifs à la réussite de l'un ou l'autre de ses programmes de recherche et à la mise sur le marché de médicaments ainsi développés.

9.2 Facteurs de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique pouvant influencer sensiblement les opérations de la Société

A l'exception des aspects réglementaires qu'HYBRIGENICS se doit de respecter dans le cadre de ses activités (voir paragraphe 4.5.1. du présent document « Cadre réglementaire applicable aux activités de la Société » et paragraphe 4.6 du présent document « Risques liés à la réglementation applicable et à son évolution »), aucun autre facteur de nature gouvernementale, économique, budgétaire, monétaire ou politique n'a eu ou n'est susceptible d'influer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations d'HYBRIGENICS.

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 Capitaux propres de l'émetteur

Les évolutions des postes composant les capitaux propres de la Société HYBRIGENICS sont détaillées ci-dessous :

Variation des Capitaux Propres <i>(en milliers d'euros)</i>	(en	Capital Social	Prime d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	TOTAL
Bilan au 31 décembre 2005		906	48 511		(29 021)	(5 984)	14 412
Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles							
Exercice de BCE							
Exercice de BSA							
Affectation résultat exercice précédent					(5 984)	5 984	
Bilan au 31 décembre 2006		906	48 511		(35 005)	(3 547)	10 865
Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles		71	6 091				6 162
Frais d'émission liés à l'introduction en bourse			(862)				(862)
Exercice de BCE							
Exercice de BSA							
Affectation résultat exercice précédent					(3 547)	3 547	
Bilan au 31 décembre 2007		977	53 740		(38 552)	(6 002)	10 164
Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles		34	(34)				0
Exercice de BSA		3	65				68
Affectation résultat exercice précédent					(6 002)	6 002	
Bilan au 31 décembre 2008		1 014	53 771		(44 553)	(6 366)	3 866

Au cours de l'exercice 2007, la Société a bénéficié de l'opération d'introduction en bourse sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, opération menée sous la forme d'une augmentation de capital par émission d'actions à bons de souscription d'actions. L'opération a représenté une levée de fonds de près de 6,2 millions d'euros. Par ailleurs, à chaque action était attaché un Bon de Souscription d'Actions (BSA), dont l'exercice donne droit à souscrire 3 actions.

Ce sont une infime partie de ces BSA qui ont été exercés au cours de l'exercice 2008, tandis qu'une émission d'actions nouvelles était également décidée, les actions étant attribuées gratuitement par prélèvement sur la prime d'émission. En l'absence de fiancement au cours de l'année 2008 les capitaux propres s'élèvent désormais à 3 866 K€.

La Société n'a pas recours à l'endettement dans le cadre du financement de ses activités, le montant total de la dette financière affiché au bilan au 31 décembre 2008, pour 98 milliers d'euros, représente les fonds reçus en dépôt de garantie de la part des sous-locataires.

<i>En milliers d'euros</i>	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)	2008 vs 2007
Capitaux propres	10 865	10 164	3 866	-62,0%
Dettes financières	72	445	98	-78,0%
Autres dettes	2 345	3 115	2 827	-9,2%
Actif Immobilisé	3 697	4 051	3 221	-20,5%

L'actif immobilisé est principalement représenté par les actifs incorporels (1 633 milliers d'euros au 31 décembre 2008, soit principalement les licences relatives à l'inécalcitol) et les actifs corporels (1 346 milliers d'euros au 31 décembre 2008, correspondant à des matériels et outillages, des agencements, du matériel de bureau et informatique).

10.2 Sources et montants de flux de trésorerie

Pour rappel, dans le cadre de l'établissement des comptes au 31 décembre 2007, le tableau de flux de trésorerie au 31 décembre 2006 a été retraité de la façon suivante : les variations du poste « Fournisseurs d'immobilisations » ont été transférées des flux nets d'exploitation aux flux nets d'investissements. Le niveau de ces reclassements au 31 décembre 2006 est ainsi de 1 079 milliers d'euros.

<i>Données en milliers d'euros - Comptes sociaux</i>	Comptes sociaux 31/12/2006 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2007 (12 mois)	Comptes sociaux 31/12/2008 (12 mois)
Flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation	-2 720	-5 298	-5 406
- dont Marge brute d'autofinancement	-2 910	-5 143	-6 222
- dont Variation du besoin en fonds de roulement	190	-155	816
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-1 683	-972	-248
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	0	5 300	95
Augmentation (diminution) de la trésorerie	-4 403	-969	-5 559
Trésorerie à l'ouverture	13 298	8 895	7 926
Trésorerie à la clôture	8 895	7 926	2 367

Exercice 2006

✓ Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation

L'exercice 2006 affichait une réduction du besoin en fonds de roulement de la Société. La hausse du poste clients est ainsi plus que compensée par la réduction des actifs non courants et l'accroissement des dettes fournisseurs. La variation du besoin en fonds de roulement s'établit ainsi à 190 milliers d'euros au titre de l'exercice 2006. Par ailleurs, la marge brute d'autofinancement restait marquée par les pertes opérationnelles affichées par la Société, celle-ci s'élevant à - 2 910 milliers d'euros en 2006. Au total, les flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation s'établissaient ainsi à - 2 720 milliers d'euros au titre de l'exercice 2006.

✓ Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement

L'année 2006 marquait en termes d'investissements la poursuite des paiements par HYBRIGENICS de la licence inécalcitol, pour un montant de 496 milliers d'euros. D'autres investissements en matériels et logiciels plus marginaux ont également été effectués durant cette période. Au total, les flux de trésorerie provenant des activités d'investissement se portaient à - 1 683 milliers d'euros sur l'exercice 2006.

✓ Flux de trésorerie provenant des activités de financement

Aucune opération de financement n'était à signaler au cours de l'année 2006.

Lors de l'exercice 2006, la variation de trésorerie enregistrée par HYBRIGENICS était à nouveau négative, à hauteur de 4 403 milliers d'euros, réduisant ainsi la trésorerie à la clôture à 8 895 milliers d'euros au 31 décembre 2006, contre 13 298 milliers d'euros au 31 décembre 2005.

Exercice 2007

✓ Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation

L'année 2007 reste marquée par un alourdissement des charges opérationnelles de la Société (salaires et charges externes liées à la poursuite du programme de développement de l'inécalcitol). En conséquence, la marge brute d'autofinancement demeure largement négative à - 5 143 milliers d'euros. Dans le même temps, HYBRIGENICS doit faire face à une évolution défavorable de son besoin en fonds de roulement pour un montant de 155 milliers d'euros.

Au total, les flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation s'établissent ainsi à – 5 298 milliers d'euros au titre de l'exercice 2007.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement*

Au cours de l'exercice 2007, en plus de la poursuite des contrats de partenariat conclus en 2005, un nouvel accord a été finalisé avec Theramex dans le cadre des méthodes de synthèse de l'inécalcitol. HYBRIGENICS enregistre ainsi un investissement complémentaire sur ce thème de l'ordre de 179 milliers d'euros, complété par l'acquisition pour 303 milliers d'euros de la licence Dualsystems, ces éléments constituant la majeure partie des investissements réalisés au cours de l'exercice 2007 par la Société.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités de financement*

HYBRIGENICS bénéficie au cours de l'exercice 2007 de la réussite de l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de son admission sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris. La Société bénéficie ainsi d'un flux correspondant aux opérations de financement de 5 300 milliers d'euros, montant correspondant à l'augmentation de capital déduit des frais liés à l'opération.

A noter que ces flux de financement sont complétés à la clôture au 31 décembre 2007 par des concours bancaires et autres découverts de 374 milliers d'euros, conduisant la Société à afficher une trésorerie globale de 8 300 milliers d'euros à cette date.

Au global, la consommation de trésorerie par la Société au titre de l'exercice 2007 s'établit à 970 milliers d'euros, ou légèrement inférieure à 600 milliers d'euros après prise en compte des concours bancaires et autres découverts accordés. La trésorerie affichée par HYBRIGENICS atteint ainsi 7 925 milliers d'euros, après déduction de ces concours et découverts.

Exercice 2008

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation*

L'exercice 2008 consolide la situation en termes de charges opérationnelles : elles demeurent en effet élevées, afin de poursuivre le programme de développement de l'inécalcitol. La marge brute d'autofinancement reste donc négative, à – 6 222 milliers d'euros, contre -5 143 milliers d'euros sur 2007.

Néanmoins, un gros effort a été entrepris dans la gestion du BFR, notamment avec la mise en place d'un contrat d'affacturage afin de réduire les délais de paiement, d'où une évolution favorable du BFR de 816 milliers d'euros.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement*

Les investissements réalisés en 2008 sont principalement liés au renouvellement du matériel, pour 180 milliers d'euros, ainsi qu'à la mise en place d'un logiciel intégré de gestion commerciale, en cours d'immobilisation au 31 décembre 2008 pour 50 milliers d'euros.

✓ *Flux de trésorerie provenant des activités de financement*

Aucune opération de financement n'a été entreprise au cours de l'année 2008. Néanmoins, quelques actionnaires ont exercé leurs bons de souscription d'actions (BSA), générant ainsi un flux de trésorerie de 68 milliers d'euros.

10.3 Conditions d'emprunts et structure de financement

Les besoins de liquidités de la Société incluent principalement le financement du développement de ses activités et le démarrage de ses projets de R&D (besoin en fonds de roulement et investissements).

Les principales ressources financières de la Société sont constituées de capitaux issus des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et le public, ainsi que de subventions et avances remboursables d'organismes publics et enfin de remboursement du Crédit Impôt Recherche.

10.4 Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux

Il n'existe aucune restriction portant sur l'utilisation de ses capitaux par la Société.

10.5 Sources de financement attendues, nécessaires pour honorer les engagements

Historiquement, la Société s'est toujours financée par fonds propres auprès d'investisseurs institutionnels au moyen d'émission d'actions ordinaires, d'actions de préférence, et d'exercice de bons de souscription d'actions émis à l'occasion de certaines de ces levées de fonds. Au 31 décembre 2008, le montant de sa trésorerie s'élève à 2,367 millions d'euros.

La Société ne dispose pas à ce jour de ressources financières significatives de type bancaire et ce, principalement en raison de la nature même de ses activités, dont le financement est assuré uniquement en fonds propres.

La crise que traverse l'économie mondiale depuis 2007 a pesé sur le financement de la Société, puisque aucune levée de fonds n'a été possible sur 2008. De même, l'année 2009 s'annonce difficile, d'où une restructuration des BSA décidée en assemblée générale en décembre 2008.

Néanmoins, HYBRIGENICS ne prévoit pas de difficulté de trésorerie sur l'année 2009, notamment en raison de dépenses en diminution du fait de l'arrivée en fin d'étude de la phase IIa sur l'inecalcitol.

Pour ce qui concerne la commercialisation future de ses produits, la Société a pour ambition de trouver des partenaires disposant d'une réelle connaissance des marchés de la Société. Des partenariats pourraient également être mis en place dans le cadre de concessions, par la Société, de licences d'exploitation lui permettant de partager certains coûts de développement. Le choix de mettre en place des alliances stratégiques dépendra de l'évaluation de l'incidence en termes de perte de revenus futurs, en comparaison avec les risques pour la Société de supporter seule les coûts et les aléas du développement et de la commercialisation des produits.

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Activité de recherche et développement

HYBRIGENICS est une société biopharmaceutique spécialisée dans la recherche de nouveaux médicaments. Sa spécificité est qu'elle dispose par ailleurs d'une activité de prestations de services au travers de la commercialisation d'une plateforme de criblage double-hybride, technologie biologique développée en interne. La recherche et le développement constituent ainsi le cœur d'activité de la Société.

La plupart des dépenses engagées par la Société, depuis sa création, concerne le développement de sa technologie, le développement de nouveaux médicaments et l'acquisition et l'enregistrement de licences et brevets protégeant ses activités.

11.2 Frais de recherche et développement

HYBRIGENICS comptabilise ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur. La Société a ainsi pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat de la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Le montant des dépenses de recherche et développement au titre de l'exercice 2008 s'établit à 4 704 milliers d'euros, répartis comme suit :

- dépenses de recherche	943 milliers d'euros
- dépenses de développement clinique	3 761 milliers d'euros

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge et ne sont pas activés en immobilisations, étant donné que les chances de réussite technique et de rentabilité commerciale ne sont pas avérées au titre de l'exercice 2008.

11.3 Brevets et licences concédées

Le succès commercial d'HYBRIGENICS dépendra en partie de sa capacité à obtenir des brevets en France, en Europe, aux Etats-Unis et ailleurs dans le monde, pour assurer la protection de ses technologies, ses procédés et ses produits. HYBRIGENICS cherche également à étendre son portefeuille de technologies et de produits en accédant, par le biais de collaborations et d'accords de licences, à des éléments de technologies ou produits sur lesquels des tiers pourraient avoir des droits. Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle constituent en effet des éléments fondamentaux pour la Société.

HYBRIGENICS s'appuie par ailleurs sur des accords de confidentialité pour protéger sa technologie, ses candidats médicaments et l'ensemble de ses secrets commerciaux.

Pour assurer la pérennité de sa politique de recherche et développement, HYBRIGENICS détient le portefeuille de brevets suivant :

Brevets en pleine propriété

Intitulé	Description	Demande/dépôt	Publication	Inventeurs
Substrats pour évaluer l'activité d'enzymes de déubiquitination	Brevet protégeant une nouvelle technologie d'essai biologique pour la réalisation de criblage de protéines sur des cibles innovantes telles que les protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP).	US 11/652,658 du 12.01.2007 avec priorité au 13/01/2006	US 2007/0166778	Jacq, Rain
		EP 06292064,0 du 28.12.2006 avec priorité au 13/01/2006	EP 1808493	
Nouveaux inhibiteurs de cystéines protéases, leurs compositions pharmaceutiques et applications thérapeutiques		EP05292612,8 du 08/12/2005 US 11/296,564 du 08/12/2005 PCT/IB2006/003475 du 05/12/2006	EP 1798232 US 2007/0135439 (brevet délivré le 09.12.2008) WO2007066200	Guédât, Boissy, Borg-Capra, Colland, Daviet, Formstecher, Rain, Delansorne, Peretto, Vignando
Nouveaux inhibiteurs de cystéines protéases et leurs applications thérapeutiques	Les inventions objets de ces trois brevets couvrent des molécules innovantes destinées à constituer des médicaments anti-cancéreux de deuxième génération plus spécifiques en s'attaquant à des nouvelles classes de cibles thérapeutiques (USP).	EP05291683,0 du 05/08/2005 US11/197,525 du 05/08/2005 PCT/IB2006/002637 du 25/07/2006	EP 1749822 (brevet délivré le 15.10.2008) US 2007032499 WO2007017758	Guédât, Boissy, Borg-Capra, Colland, Daviet, Formstecher, Jacq, Rain, Delansorne, Vallesse, Colombo
Nouveaux inhibiteurs tétracycliques de cystéines protéases, leurs compositions pharmaceutiques et leurs applications thérapeutiques		US 11/554,056 du 30/10/2006 EP 06291686,1 du 30/10/2006 PCT/IB2007/003209 du 25/10/2007	US 2008 0103149 EP1918292 WO2008/053301	Guédât, Jacq, Colland, Daviet, Formstecher, Rain, Colombo
Collection d'ADN Procaryote pour des interactions protéine/protéine chez Helicobacter pylori par la technologie du double hybride	Invention couvrant la constitution d'une banque génomique d'expression de protéine par la technologie du criblage double hybride dans la levure (Y2H).	US 10/012,819 du 30/10/2001	US2003017478	Legrain, Selig, Rain
Méthode pour construire, représenter et visualiser des cartes d'interactions de protéines et processeurs de données utilisant cette méthode (PIMRider)	Invention concernant un logiciel de construction, représentation et visualisation de cartes d'interactions de protéines.	US 10/257,591 du 13/04/2001 Devenu divisionnaire N°11/809,249 CA 2,406,106 du 10/10/2002	US 2003-0167131	Chemama, Petel, Wojcik
Séquences nucléotidiques et polypeptidiques de SID d'un variant pathogénique du virus de l'hépatite C et ses applications	Brevet visant à protéger un procédé d'identification de cibles anti-virales de l'hépatite C.	US 09/921,397 du 02.08.2001 AU20011298041 EP20010971814 JP 2002-518261	US 6,977,144 (brevet délivré 20/12/2005) AU 2001-298041 (brevet délivré 08/03/2007) EP 1366174 JP2004507235T	Legrain , Whiteside, Wojcik

Brevets en co-propriété

Intitulé	Description	Demande/dépôt	Publication	Inventeurs
Bcl - XL et Bcl - 2 - peptide 1 Laboratoires Servier Hybrigenics	Les inventions objet de ces brevets concernent pour l'essentiel des cibles thérapeutiques dans le domaine de l'apoptose (cancer).	FR309697 du 06/08/2003 WO2004FR2081 du 04/08/2004	FR2858621 du 11/02/2005 WO200514638 du 17/02/2005	Geneste, Hickman, Benett, Rain
Becln - peptide 2 Laboratoires Servier -Hybrigenics		FR05,00977 du 01/02/2005		Geneste, Hickman, Rain
BH3 - peptide 3 Laboratoires Servier -Hybrigenics		FR 05,00978 du 01/02/2005		Geneste, Hickman Rain
Les protéases spécifiques de l'ubiquitine responsables de la stabilité de MCL -1 et ses utilisations		EP 08291017.5 du 30 octobre 2008		Geneste, Hickman, Coland, Daviet

Par ailleurs la Société a concédé les licences suivantes :

- La Société a accordé en 2005, conjointement avec plusieurs instituts académiques et sociétés privées regroupées en Consortium, une licence d'exploitation pour une plateforme bioinformatique de génomique exploratoire, plateforme développée en commun par le Consortium. Ce contrat de licence d'exploitation est par ailleurs assorti d'une option d'achat.

Ce contrat de licence est entré en vigueur le 5 août 2004 et a été conclu pour une durée initiale de 24 mois. Il a ensuite été renouvelé, avec l'accord du Consortium. Des discussions sont actuellement en cours au sujet des conditions de sa poursuite.

A ce jour, les revenus générés au titre de ce contrat de licence sont très faibles.

- Au mois de décembre 2005, la Société a concédé une licence perpétuelle d'utilisation de son logiciel PIMRider aux Laboratoires Servier.

Ce logiciel est un navigateur généré par ordinateur qui intègre les résultats des cribles effectués et les données disponibles sur les protéines présentes dans une carte d'interaction des protéines.

11.4 Accords de licences au profit de la Société

HYBRIGENICS a conclu des accords de licences avec diverses sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques ou des instituts académiques. La Société envisage de poursuivre cette politique afin d'étendre son portefeuille de candidats médicaments et d'acquies de nouveaux procédés ou technologies nécessaires à son développement.

Ces accords, dont la structure est classique dans le domaine des accords de licence prévoient généralement le versement d'un droit d'accès initial et des paiements futurs dépendant du développement et de la mise sur le marché d'un produit lors de franchissements d'étapes déterminées selon l'avancement des phases d'essais cliniques sur le produit. Certains accords de licences imposent par ailleurs le paiement de redevances sur le chiffre d'affaires en cas de commercialisation.

Contrat de licence et de coopération DualSystems Biotech AG

Ce contrat signé en mai 2007 porte sur une technologie brevetée par la société Dualsystems Biotech AG concernant le criblage double-hybride de protéines membranaires, dit « double-hybride membranaire ». L'accès à cette technologie permet à HYBRIGENICS d'étendre son offre de services dédiés aux protéines. Il s'agit d'un accord de licence exclusive mondiale d'utilisation commerciale par la Société, assortie d'une option d'achat du brevet concerné à un prix convenu à l'avance. Le coût de la licence est fixé annuellement selon un calcul de profit partagé à part égale entre HYBRIGENICS et Dualsystems Biotech AG, avec un minimum annuel pendant les quatre premières années du contrat égal à 125 000 francs suisses. Cependant les perspectives de commercialisation de ces technologies n'ont pas été jugées satisfaisantes par HYBRIGENICS qui a donc renégocié en 2009 ce contrat.

Contrats de licences portant sur l'inécalcitol

HYBRIGENICS a conclu deux contrats en 2005 puis un accord en 2007 concernant l'inécalcitol afin de détenir les droits exclusifs mondiaux sur la molécule elle-même et ses procédés de synthèse industrielle.

Contrat de licence avec l'Université Catholique de Louvain et l'Université de Gand

Les brevets protégeant l'inécalcitol lui-même (composition, utilisation, méthode de traitement et de préparation) sont la propriété d'un Consortium constitué par les universités belges de Louvain et de Gand. Aux termes d'un contrat intervenu en novembre 2005, HYBRIGENICS a acquis de ce Consortium les droits exclusifs mondiaux d'exploitation de ces brevets pour le développement et la commercialisation de l'inécalcitol pour toutes ses applications thérapeutiques.

En contrepartie des droits concédés, HYBRIGENICS s'est engagé à régler au Consortium, selon une répartition définie au contrat, des milestones de paiement représentant 400.000 euros hors taxes à la date de signature du contrat puis quatre montants de 150.000 euros hors taxes chacun lors des étapes correspondant à chaque inclusion du premier patient en Phase I, en Phase II, en Phase III et lors de l'obtention de l'enregistrement du Produit pour le traitement du cancer, soit aux USA, en France, au Royaume Uni ou en Allemagne.

En outre, HYBRIGENICS devra verser une redevance de 3 % calculée sur les futures ventes nettes de médicament. Le taux de la redevance pourra être réduit dans certaines conditions et notamment dans le cas où les brevets ne couvriraient pas le pays dans lequel le produit serait commercialisé.

Ce contrat est entré en vigueur le 25 novembre 2005 pour se terminer au dernier des évènements suivants : expiration du dernier des brevets couvert par la licence, ou après une période de dix ans suivant la première commercialisation du médicament dans chaque pays.

Contrats de licence avec la société Thérámex

Parallèlement au contrat de licence conclu avec les universités de Louvain et de Gand, la société Thérámex a concédé à HYBRIGENICS, en novembre 2005, une licence exclusive mondiale pour l'exploitation du savoir-faire lié à l'inécalcitol qu'elle a développé.

En contrepartie des droits concédés, Thérámex recevra des milestones de paiement à hauteur de 600.000 euros hors taxes à la date de signature de l'accord, puis 400.000 euros hors taxes lors des évènements suivants : inclusion du premier patient en Phase I, en Phase II, en Phase III et enfin 1.200.000 euros hors taxes lors de l'obtention de l'enregistrement du produit pour le traitement du cancer, soit aux USA, en France, au Royaume Uni ou en Allemagne (cette dernière étape constituant le montant le plus important devant être versé).

Ce contrat de licence de savoir-faire est entré en vigueur le 25 novembre 2005 et le restera jusqu'à l'expiration du dernier des brevets visé au contrat protégeant la molécule inécalcitol.

Par ailleurs, la société Thérámex a breveté un procédé original et performant de synthèse chimique pouvant non seulement être utilisé pour la fabrication de l'inécalcitol mais aussi de certains autres analogues de la vitamine D. En mars 2007, la société Thérámex a consenti à HYBRIGENICS une licence exclusive mondiale, assortie d'une option d'achat, sur ces brevets pour l'exploitation commerciale de ce procédé de fabrication.

En contrepartie des droits concédés, HYBRIGENICS devra verser des milestones de paiement pour 125.000 euros hors taxes à la date de signature de l'accord puis 75.000 euros hors taxes quand le premier lot d'inécalcitol synthétisé par un tiers sera considéré comme conforme aux spécifications. En outre, Thérámex recevra un paiement annuel de 50.000 euros hors taxes au titre de l'option d'achat des brevets. Enfin, une redevance de 400 euros hors taxes par gramme de composé conforme synthétisé par tout tiers devra être réglée à Thérámex par HYBRIGENICS.

Par ailleurs, aux termes de ce contrat, HYBRIGENICS pourra exercer une option d'achat des brevets à un prix prédéterminé.

Ce contrat de licence est entré en vigueur le 16 mars 2007 jusqu'à l'expiration du dernier des brevets concernés.

Contrat de licence Institut Pasteur

Depuis 1998, HYBRIGENICS détient une licence exclusive mondiale, qui lui a été concédée par l'Institut Pasteur, sur un brevet qu'il détient protégeant une invention contribuant à optimiser la technologie du criblage double hybride dans la levure grâce au procédé du "mating" (croisement entre cellules de levure de type sexuel opposé). Ce contrat prévoit le versement d'une redevance annuelle au taux de 2,5 % calculée sur le montant des prestations de services utilisant cette technologie.

Ce contrat de licence intervenu avec l'Institut Pasteur a été conclu pour une durée se terminant à la date la plus tardive entre l'expiration ou l'annulation du dernier brevet ou la fin d'une période de dix ans à compter de la première mise sur le marché d'un produit thérapeutique et/ou la réalisation d'une prestation de service par le licencié dans le dernier pays du territoire.

Contrat de licence Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)

La Société, aux termes d'un contrat conclu en 2000, a obtenu du CNRS une licence non exclusive sur un brevet et savoir-faire associé permettant notamment la construction d'un certain type de banque de matériel biologique. Ce contrat prévoit le paiement d'un droit d'accès initial, des versements futurs liés à l'exploitation directe des brevets et savoir-faire objets du contrat ainsi qu'un montant minimum garanti annuel d'un montant de 1 500 euros hors taxes.

Contrat de licence The Research Foundation of State University of New York

En vertu de ce contrat intervenu en février 1998, HYBRIGENICS dispose d'une licence non exclusive du brevet protégeant la technologie du criblage de protéine double hybride dans la levure, moyennant le paiement d'une redevance fixe annuelle d'un montant de 7.500 dollars US.

Ce contrat de licence reste en vigueur jusqu'à l'expiration du dernier des brevets américain.

11.5 Autres droits de propriété intellectuelle

La Société est titulaire de ses droits de propriété intellectuelle, notamment ses marques et noms de domaine.

La Société a déposé les noms de domaines suivants et les renouvelle à chaque échéance :

Nom de domaine	Date d'expiration du dépôt
hybrigenics.fr	02-nov-09
hybrigenics.net	24-déc-11
hybrigenics.org	24-déc-11
hybrigenics.com	06-févr-17
hybrigenics.eu	20-mai-09
hybrigenics.us	20-mai-09
hybrigenics.info	11-avr-12
hybrigenix.com	06-févr-17
hbgx.com	06-févr-17
pimrider.com	16-mai-11
pimbuilder.com	16-mai-11
pimwalker.com	09-juil-09
semaia.com	29-août-12
hybrigenics-services.fr	10-août-09
hybrigenics-services.eu	10-août-09
hybrigenics-services.com	10-août-09
hybrigenics-pharma.fr	10-août-09
hybrigenics-pharma.eu	10-août-09
hybrigenics-pharma.com	10-août-09
hybrigenicsservices.fr	10-août-09
hybrigenicsservices.eu	10-août-09
hybrigenicsservices.com	10-août-09
hybrigenicspharma.fr	10-août-09
hybrigenicspharma.eu	10-août-09
hybrigenicspharma.com	10-août-09
Inecalcitol.com	08-nov-09
Inecalcitol.fr	08-nov-09

La Société a déposé les marques suivantes :

Marque	Pays	Date de dépôt	N° de dépôt ou d'enregistrement
HYBRIGENICS (nominale)	France	17/05/2001	01 3 101006
HYBRIGENICS (nominale)	International - <u>pays désigné</u> (Japon)	22/10/2001	778 165
HYBRIGENICS (nominale)	Canada	16/11/2004	TMA 625469
HYBRIGENICS (nominale)	USA	16/10/2006	77021985
HYBRIGENICS (nominale)	Communautaire	15/04/2003	00 2 417 848
HYBRIGENICS (semi-figurative)	France	02/10/2007	07 3 528 154
HYBRIGENICS (semi-figurative)	Communautaire	09/10/2007	6345301
HYBRIGENICS (semi-figurative)	International - <u>pays désignés</u> (USA, Suisse)	07/03/2008	989756
HYBRIGENICS (semi-figurative)	Canada	10/03/2008	1386664

HYBRIGENICS (logotype)	France	21/09/2001	01 3 122 066
HYBRIGENICS (logotype)	Communautaire	16/04/2002	002 655 827
Ultimate Y2H	France	01/06/2007	07 3 503 933
Ultimate Y2H	Canada	20/06/2007	1 352 468
Ultimate Y2H	International - <u>pays désignés</u> (Allemagne, Benelux, Suisse, GB, Danemark, Espagne, Italie, Norvège, Suède, USA)	02/11/2007	943 644
PIM	France	25/09/1998 (renouvelée)	98 751 404
PIM	International - <u>pays désignés</u> (Japon, Autriche, Benelux, Suisse, GB, Danemark)	31/03/2000	734 954
PIM	Canada	04/11/2003	TMA 593,837
PIM	Etats-Unis	17/12/2012	2661077
SID	France	25/09/1998 (renouvelée)	98 751 403
SID	International - <u>pays désignés</u> (Allemagne, Autriche, Benelux, Suisse, GB, Espagne)	31/03/2000	734 957
PIMRider	France	20/04/1999 (renouvelée)	99 787 511
PIMRider	International - <u>pays désignés</u> (Allemagne, Autriche, Benelux, Suisse, GB, Espagne)	22/06/2000	741 626
PIM Rider	Canada	06/03/2003	TMA 577,070
PIM Rider	USA	31/12/2012	2,667,639
PEM	France	04/08/1999	99 806 288
PEM	International - <u>pays désignés</u> (Allemagne, Autriche, Benelux, Suisse, GB, Espagne)	22/06/2000	736 703
PIM Rider (logo)	France	25/11/1999	99 825 082
Protein Interaction Map	France	07/12/1999	99 827 248
PIM Builder	France	20/01/2000	00 3 002 187
PIM Builder	International - <u>pays désignés</u> (Allemagne, Autriche, Benelux, Suisse, GB)	22/06/2000	737 729
The PIM Technology	France	28/01/2000	00 3 004 165
PIMViewer	France	17/08/2000	00 3 046 986
SIDViewer	France	17/08/2000	00 3 046 984
MultiSIDViewer	France	17/08/2000	00 3 046 985
ProteinViewer	France	17/08/2000	00 3 046 983
Interaction Viewer	France	17/08/2000	00 3 046 982
PIM WALKER	France	27/05/2003	03 3 227 305
PIMWALKER	Communautaire	26/04/2005	00 3 549 748
PIMWALKER	USA	27/12/2005	3 034 263

Il est convenu de faire le nécessaire pour un renouvellement régulier des marques dont la protection arriverait à échéance.

12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 Tendances ayant affecté les activités de l'émetteur depuis la fin du dernier exercice

Depuis le début de l'exercice 2009, l'évolution du chiffre d'affaires de l'activité de Services est en forte progression et semble résister aux conditions économiques générales. Le contrat de collaboration de recherche avec Laboratoires Servier a été renouvelé très tôt dans l'année, pour un montant supérieur à celui de 2008. Enfin, la mesure gouvernementale de mobilisation et de versement anticipé du crédit impôt recherche a permis de recevoir dès fin mars 1,37 million d'euros. Ces trois éléments combinés ont un effet favorable grâce à une réduction sensible de la consommation de trésorerie.

En ce qui concerne le développement clinique de l'inécalcitol, les résultats préliminaires de l'étude en cours chez les patients atteints de cancer de la prostate démontrent une très bonne tolérance même à de fortes doses quotidiennes (jusqu'à au moins 1000 µg/jour pendant 18 semaines). De plus, une forte proportion de patients répondent au traitement en association avec la chimiothérapie de référence à base de Taxotère ®, ce qui constitue une présomption d'efficacité très intéressante, à confirmer dans les études ultérieures.

Enfin, le passage en cotation continue en lieu et en en place du fixing quotidien a favorisé de manière spectaculaire la liquidité du titre HYBRIGENICS sur Alternext.

12.2 Éléments susceptibles d'influencer les perspectives de l'émetteur

La Société n'a pas connaissance de tendance ou d'événements avérés relatifs à son activité qui soient raisonnablement susceptibles d'influencer sensiblement et de manière exceptionnelle sur son chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2009.

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

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

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration dont la composition et le fonctionnement sont décrits dans les statuts.

14.1 Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs

14.1.1 Membres du Conseil d'Administration

Les tableaux suivants présentent les informations concernant la composition des organes de direction et de contrôle de la Société.

Nom, Prénom et dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en-dehors de la Société	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société au cours de l'année 2008
Daan ELLENS	14/10/05	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Président du Conseil d'Administration	Président, Elkerim GmbH (Suisse) Venture Partner, Life Sciences Partners (Pays-Bas)	Président de Elkerim GmbH, Suisse Président de Zealand Pharmaceuticals, Danemark Président de Prosenza N.V., Pays-Bas Administrateur de Kretech N.V., Pays-Bas
RENDEX NV représenté par Piet SERRURE	03/10/00	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur		Administrateur de Porthus NV, Belgique
Rémi DELANSORNE	15/10/07	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur Directeur Général	Néant	Néant
Arthur Donny STROBERG	20/05/99	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur indépendant	Professeur au The Scripps Research Institute-Florida (USA) et professeur de recherche au Florida Atlantic University (USA)	Administrateur de BioRelix, Etats Unis
René KUIJTEN	01/03/02	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur	General Partner chez Life Sciences Partners (Pays-Bas)	Administrateur de Kretech Diagnostics, Pays-Bas Administrateur de Octopus, Pays-Bas Administrateur de BDMEYE, Pays-Bas Administrateur de Trinity Biosystems, USA Administrateur de Nexstim, Finlande Administrateur d'IPSAT, Finlande Administrateur de Synta
Bernhard EHMER	20/06/06	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur indépendant	Senior VP & Managing Director, International Operations chez ImClone Systems (USA)	Fresenius Biotech GmbH, Allemagne
Eric CASTALDI	10/07/08	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2008	Administrateur indépendant	Directeur Financier de NicOx	Néant

Monsieur Paul Geenen n'est plus le représentant de la société RENDEX NV et a été remplacé par Monsieur Piet Serrure courant 2008. La société Apax Partners ayant démissionné de son poste d'administrateur suite au Conseil d'administration du 10 juillet 2008, Monsieur Eric Castaldi a été nommé administrateur indépendant jusqu'à la fin du mandat d'Apax Partners.

En tant que membre du Conseil d'Administration de la Société, l'ensemble de ces personnes a pour adresse professionnelle l'adresse de la Société.

- Il n'existe aucun lien familial entre les membres du Conseil d'Administration.
- L'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent des différentes fonctions salariées et/ou de direction qu'elles ont précédemment exercées.
- En outre, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet :
 - d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
 - d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation, en tant que dirigeant ou mandataire social, au cours des cinq dernières années au moins ;
 - d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires au cours des cinq dernières années au moins.
- Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

14.1.2 Profils des membres du Conseil d'Administration et de la Direction

Monsieur Daniel Jan ELLENS - Président du Conseil d'Administration

Monsieur Daan ELLENS est titulaire d'un doctorat en biologie moléculaire de l'université d'Utrecht et d'un MBA de l'université d'Eindhoven. Il rejoint le groupe pharmaceutique AKZO-Nobel en 1980 où il est chargé d'un projet de développement sur des technologies de traitement du sang (développement de nouveaux systèmes de purification du sang). Dès 1983, il rejoint une autre filiale du groupe, en tant que Directeur de Recherche dans le domaine cardiovasculaire pour poursuivre ses activités, dès 1989, en tant que Directeur des activités de R&D en pharmacologie. Au sein de la filiale « ORGANON TEKNIKA » NV, il est nommé responsable de la recherche fondamentale et développement. En 1989, il devient manager de la partie stratégie et de la R&D pharmaceutique.

En 1994, il devient CEO de RheinBiotech qui est devenu, suite à son introduction en Bourse et sa fusion en 2002 avec BernaBiotech, un acteur incontournable de la vaccinologie. En 1997, il devient Directeur Général de RheinBiotech NV jusqu'en 2004. Depuis 2004, il est partner de LifeScience Partners, société de capital risque de droit néerlandais. Monsieur ELLENS a parallèlement créé sa propre société de conseil à destination des jeunes entreprises de biotechnologie, Elkerim GmbH.

Monsieur Rémi DELANSORNE - Directeur Général et Administrateur

Diplômé d'un doctorat en biologie de l'université Pierre et Marie Curie, Rémi DELANSORNE dispose de vingt années d'expérience. Il a notamment rempli de nombreuses fonctions de haut niveau, chez Thérax, filiale du groupe Merck. En 2002, il devient Directeur de la Recherche dans le domaine de la diabétologie.

C'est en 2004 que Rémi DELANSORNE rejoint HYBRIGENICS en tant que Directeur de la Recherche et du Développement. Depuis le mois de septembre 2005, Rémi DELANSORNE est Directeur Général de la Société.

Depuis le 15 octobre 2007, Monsieur Rémi DELANSORNE est également administrateur de la Société.

Monsieur Paul GEENEN - représentant de RENDEX NV au Conseil d'Administration jusqu'en octobre 2008

Paul GEENEN, titulaire d'un Master en bio-ingénierie de l'université de Louvain et d'un MBA à l'école de commerce Antwerp, dispose d'une vaste expérience dans l'industrie biopharmaceutique. Il débute sa carrière chez ELI LILLY à Bruxelles où il fut responsable des essais pour les produits antibiotiques. Après cinq années, il rejoint le département marketing d'ORGANON TEKNIKA, une filiale d'AKZO NOBEL. Ses responsabilités se portent, entre autres, sur le lancement de nouveaux produits et de systèmes de diagnostic clinique, ainsi que sur les obtentions de licences. De 1993 à 1998, il a été le Directeur Général d'ORGANON TEKNIKA BENELUX NV. En 1999, Paul GEENEN co-fonde RENDEX PARTNERS CVBA dont il devient Partner. Il devient par ailleurs administrateur de RENDEX NV et ce jusqu'en octobre 2008.

Monsieur Piet SERRURE - représentant de RENDEX NV au Conseil d'Administration à partir d'octobre 2008

Diplômé de l'Université de Anvers en Sciences Économiques, Piet SERRURE a une expérience de plus de 20 ans en capital-investissement. Il débute sa carrière dans ce secteur chez Benevent, puis au sein de la branche belge de Parnib (NIB Capital) où il était Directeur Général jusqu'en septembre 2001. Il fonde ensuite Origo Management, une société de

consulting en capital-investissement puis crée la société Becap Bvba, société de conseil spécialisé en matière de *Private Equity* en 2006.

Piet SERRURE a été membre du Conseil d'Administration et du comité exécutif de EVCA et a été Président de la Belgian Venturing Association.

Monsieur Arthur Donny STROSBERG - Administrateur

Diplômé d'un doctorat de sciences de l'université de Bruxelles, il débute sa carrière dans la recherche à l'hôpital de Boston, Massachusetts. Il continue d'enseigner principalement à l'université de Bruxelles (Belgique), mais également à l'université de Paris VII (France) où en 1977, il devient professeur titulaire en biochimie et en immunologie. De 1982 à 1985, il dirige par ailleurs le département biochimie de l'université. En 1986, il intègre l'Institut Pasteur pour ensuite poursuivre sa carrière en tant qu'enseignant à Harvard.

De 1990 à 1998, il dirige le département d'immuno-pharmacologie moléculaire au CRNS et est vice-président de l'Institut Cochin de Génétique Moléculaire (Paris). En 1998, il crée et devient vice-président de France Biotech. En 1999, il crée également HYBRIGENICS. Il demeure au poste de Directeur Général jusqu'en 2005.

Il exerce actuellement en tant que professeur à l'Institut de Recherche de Floride et à l'université de Floride Atlantique. Monsieur Arthur Donny STROSBERG a participé à la rédaction de nombreuses publications. Il est actuellement éditeur associé de *Clinical Proteomics*, de *Drug Discovery Targets*, de *Genetic Engineering News*, d'*Expert Reviews in Proteomics* et de *Biologicals*.

Monsieur Laurent GANEM - représentant d'Apax Partners au Conseil d'Administration

Laurent GANEM, diplômé de l'université de médecine de Paris et d'un MBA de l'université de Columbia, débute sa carrière en 1986 chez Baxter International. De retour en France en 1988, il crée une entreprise spécialisée dans les transferts de technologies liés aux sciences de la vie. En 1994, il rejoint Apax où il a réalisé plusieurs investissements dans divers secteurs tels que la biotechnologie, la bio pharma, les appareils médicaux, les services de santé. Monsieur Ganem est également l'un des investisseurs historiques de NicOx, et fut également membre du Conseil d'Administration de cette société jusqu'en 2001. Il a quitté Apax Partners en juin 2007 mais a continué de représenter cette société jusqu'à la démission d'Apax Partners de son mandat d'administrateur d'HYBRIGENICS effective à l'issue du Conseil d'administration du 10 juillet 2008.

Docteur René KUIJTEN - Administrateur

Il a débuté sa carrière à l'université de Pennsylvanie dans le domaine de la Recherche sur le Cancer, et publie notamment dans plusieurs journaux spécialisés tels que le « *New England Journal of Medicine and Cancer Research* ».

Monsieur René KUIJTEN poursuit sa carrière dans le conseil stratégique, au sein de McKinsey & Company où il acquiert une solide expérience dans le domaine des sciences de la vie.

En 2001, Monsieur René KUIJTEN rejoint Life Sciences Partners.

Docteur Bernhard EHMER - Administrateur

Diplômé de l'université de Munich et de Heidelberg, le Docteur Bernhard EHMER commence sa carrière en tant que professeur résident en médecine. En 1986, il rejoint Boehringer Mannheim GmbH en tant que conseiller médical. En 1994, il devient chef de la partie opérationnelle médicale où il est en charge des études de phase IIIb et IV. En 1998, il rejoint le groupe Merck KGaA. Il devient, alors, chef de la R&D clinique. De 2000 à 2005, en tant que vice-président, il prend la tête du département oncologie. En 2006 il devient Président Directeur Général du groupe Biopheresis GmbH & Inc.

En juin 2007, le Docteur Bernhard EHMER est nommé Président Directeur Général de Fresenius Biotech, qui a pour principales activités le développement et le marketing biopharmaceutique dans les domaines de l'oncologie et de l'immunologie, notamment.

Depuis le 30 mai 2008 il est Vice Président Senior et Directeur des Opérations Internationales d'Imclone Systems (USA).

Eric CASTALDI – Administrateur depuis le 10 juillet 2008

Eric CASTALDI est aujourd'hui Directeur Financier et membre du Comité de Direction de NicOx SA, une société pharmaceutique émergente cotée sur Eurolist à Paris et spécialisée dans la recherche et le développement de médicaments donneurs d'oxyde nitrique. Il a rejoint NicOx en 1998 et participé activement à son introduction en bourse en novembre 1999. Ensuite, Eric CASTALDI a supervisé des levées de fonds ultérieures pour un total de 312 millions

d'euros, incluant un appel public à l'épargne, des placements privés et une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription.

Diplômé en finance, gestion et comptabilité de l'Université de Nice, Eric CASTALDI a commencé sa carrière en 1986 à Sophia-Antipolis en tant que contrôleur de gestion du Centre de Recherche et Développement de Cordis Corporation, une société américaine spécialisée dans l'instrumentation bio-chirurgicale. En 1989, il rejoint My Kinda Town plc, société européenne de loisirs, en tant que Directeur Financier et des Opérations puis, en 1997, intègre Safety Kleen Corporation, un groupe américain leader dans les services liés à l'environnement et au recyclage de déchets industriels en tant que Directeur des Opérations pour la France et la Belgique.

14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale

La Société a conclu les contrats suivants qui constituent des conventions réglementées et qui ont été autorisées par le Conseil d'Administration ou qui ont fait l'objet d'une résolution spécifique soumise à l'approbation des actionnaires de la Société (voir également les paragraphes 16.2 « Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société » et 19 « Opérations avec les apparentés » du présent document pour une description de ses conventions) :

- contrat de consultant avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Dann ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général ;
- contrat de consultant avec Monsieur Bernhard EHMER, membre du Conseil d'Administration.

A l'exception des éléments indiqués ci-dessus, à la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit potentiel entre les intérêts privés des membres des organes d'administration et de direction de la Société et l'intérêt social de la Société.

Il est précisé qu'aucun actif utilisé par la Société n'appartient directement ou indirectement aux dirigeants d'HYBRIGENICS ou à des membres de leur famille.

15 REMUNERATION ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations et avantages en nature attribués aux administrateurs et dirigeants de la Société

Au titre de l'exercice 2008, les rémunérations allouées aux membres du Conseil d'Administration et aux dirigeants de la Société au titre de l'exercice de leurs fonctions sociales sont les suivantes :

Rémunérations au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008 (en euros) :

Dirigeants et Administrateurs	Fonction	Rémunération brute				Avantage en nature	Jetons de présence	Honoraires
		globale	fixe	variable	exceptionnelle			
Daan Ellens ¹	Président du CA Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	25 000
Rémi Delansorne	Directeur Général Administrateur	248 850	189 000	28 350 (2)	31 500 (2)	Aucun	Non	Non
Eric Castaldi	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	Non
Apax Partner	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	Non
Rendex	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	Non
René Kuijten	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	Non
Arthur Donny Strosberg	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	Non
Bernhard Ehmer ¹	Administrateur	-	-	-	-	Aucun	Non	6 000

1 : Contrat de consultance (convention réglementée) - Paiement d'honoraires à hauteur de 1 500 euros par jour de présence dans l'entreprise.

2 : Prime sur objectifs 2008 de 28 350 euros versée en Février 2008 et prime liée à l'introduction en Bourse de 31 500 versée en Janvier 2008.

Par ailleurs, la Société rembourse aux administrateurs les frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration.

L'Assemblée Générale n'a pas alloué aux administrateurs de rémunération sous forme de jetons de présence. A ce jour, aucune disposition particulière n'a été prise en vue de l'octroi de jetons de présence aux administrateurs au titre de leur fonction.

Il n'existe aucune prime d'arrivée ni aucune prime de départ prévue au bénéfice des mandataires sociaux ou des administrateurs. A noter toutefois que Monsieur Rémi DELANSORNE a bénéficié, à son arrivée dans la Société aux fonctions de Directeur de la Recherche et du Développement en juillet 2004, de 8 000 options de souscription d'actions au prix d'exercice de 85,30 euros chacune, chaque option donnant droit à la souscription de 10 actions nouvelles.

Il n'existe aucun régime de retraite complémentaire, autres que ceux accordés à l'ensemble des salariés, au bénéfice des mandataires sociaux ou des administrateurs.

15.2 Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux mandataires sociaux

A la date du présent document, deux plans d'options de souscription d'actions sont en cours au sein de la Société, les bénéficiaires des attributions étant principalement des salariés de la Société (voir paragraphe 17.2.2. du présent document « Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux »), et Monsieur Rémi DELANSORNE, qui détient 8 000 options de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 80 000 actions compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social de la Société suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007. Le prix d'exercice par option est de 85,30 euros, soit un prix de revient par action de 8,53 euros.

Le détail des attributions d'options de souscription d'actions est donné au paragraphe 17.2.2 « options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux mandataires sociaux », ainsi qu'au paragraphe 21.1.4 du présent document « Autres titres donnant accès au capital ».

15.3 Bons de souscription d'actions et actions gratuites consentis aux mandataires sociaux

A la date du présent rapport annuel, les mandataires sociaux de la Société ne bénéficient d'aucun bon de souscription d'actions.

Des actions gratuites ont été attribuées à Monsieur Daan ELLENS, ainsi qu'à Monsieur Rémi DELANSORNE.

L'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires, réunie en date du 20 juin 2006, a autorisé l'attribution d'actions gratuites, en une ou plusieurs fois. La durée de validité de cette autorisation est de 38 mois à compter de la date de la tenue de cette Assemblée, les conditions d'émission sont les suivantes :

- le nombre total d'actions attribuées gratuitement par le Conseil d'Administration ne pourra représenter plus de 57 000 actions au jour de la tenue de ladite assemblée. Compte tenu des ajustements sur le capital social intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, le nombre d'actions gratuites pouvant être attribuées en vertu de cette autorisation ne pourra représenter plus 570 000 actions d'une valeur nominale de 0,10 euro ;
- l'attribution des actions à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition minimale de 2 ans et la durée minimale de l'obligation de conservation des actions par les bénéficiaires est fixée à 2 ans.

Le tableau ci-dessous présente les actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux de la Société à la date du présent document.

	Attribution 4	Attribution 5
Date de l'Assemblée Générale		20 juin 2006
Nombre d'actions gratuites autorisées ⁽¹⁾		570 000
Date d'adoption du plan par le Conseil d'administration		21 septembre 2006
Durée du plan : jusqu'au		20 novembre 2009
Caractéristiques		
Durée minimale d'acquisition à compter de la date d'effet du droit à l'attribution		
Durée minimale de l'obligation de conservation		
Actions gratuites attribuées par le Conseil d'Administration		
Date d'attribution (Conseil d'Administration)	5 février 2008	10 juillet 2008
Nombre d'actions gratuites attribuées : ⁽²⁾	25 600	17 400
<i>Dont pour les membres du Conseil d'administration :</i>	15 600	-
<i>Monsieur Daan ELLENS, Président du Conseil d'administration</i>	-	-
<i>Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur Général</i>	15 600	-
Effet dilutif ⁽³⁾	0,0%	0,0%

⁽¹⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites initialement autorisées de 57 000 a été également ajusté.

⁽²⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux a été également ajusté.

⁽³⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions, soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 10 693 089 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

15.4 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société

Néant

15.5 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

En effet, la Société n'a pas comptabilisé d'engagements de retraite au 31 décembre 2008, notamment compte tenu de l'âge moyen des salariés de l'entreprise qui s'établit à 35,6 ans.

Sur la base d'une évaluation actuarielle, les engagements de retraite de la Société ont été estimés à 57 milliers d'euros au 31 décembre 2007.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

✓ Exercice de la Direction de la Société

La Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur Général.

✓ Mandat des administrateurs

Le tableau ci-dessous indique la composition du Conseil d'Administration de la Société à la date du présent rapport annuel ainsi que les principales informations relatives aux mandataires sociaux.

Membres du Conseil d'Administration	Fonction	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat
Daan ELLENS	Président du Conseil Administrateur	14 octobre 2005	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
Arthur Donny STROSBURG	Administrateur	20 mai 1999	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
RENDEX NV représenté par Piet SERRURE	Administrateur	3 octobre 2000	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
René KUIJTEN	Administrateur	1 mars 2002	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
Bernhard EHMER	Administrateur	20 juin 2006	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
Rémi DELANSORNE	Administrateur Directeur Général	15 octobre 2007	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008
Eric CASTALDI	Administrateur	10 juillet 2008	AGO statuant sur les comptes clos au 31/12/2008

16.2 Contrats de services entre les membres des organes de direction et d'administration et la Société

A l'exception des conventions suivantes (décrites au chapitre 19 du présent document « Opérations avec les apparentés »), il n'existe aucun autre contrat de services conclu entre la Société et l'un de ses membres des organes d'administration et de direction :

- Contrat de consultant conclu avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Daan ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général ;
- Contrat de consultant avec Monsieur Bernhard EHMER, membre du Conseil d'Administration.

16.3 Comités spécialisés

Le Conseil d'Administration d'HYBRIGENICS SA a décidé de créer trois comités par délibération en date du 19 avril 2002, chargées d'assister le Conseil dans la préparation de ses décisions relatives aux rémunérations, l'audit et les fusions et acquisitions de la Société.

Ces comités ont une mission d'étude, d'analyse et de synthèse sur toute question que leur soumettrait le Conseil d'Administration et auront à émettre sur ces questions des recommandations argumentées.

Les membres des comités sont choisis par le Conseil d'Administration. Les comités sont composées de membres du Conseil d'Administration et peuvent comprendre, le cas échéant, des personnes non membres du Conseil d'Administration.

Les comités se réunissent sur convocation de leur Président désigné par les membres du comité aussi souvent que l'intérêt l'exige.

Les comités peuvent, dans leur domaine d'intervention, rencontrer les dirigeants de la Société ainsi que des experts et notamment, s'agissant du comité d'Audit, les commissaires aux comptes de la Société, et solliciter de leur part la fourniture de l'assistance et des informations nécessaires à la conduite de leurs travaux.

Elles rendent compte au conseil chaque fois que nécessaire. Les débats des comités sont conduits par leur Président qui s'assure du compte-rendu de ceux-ci.

16.3.1 Comité des rémunérations

Ce comité est chargé de formuler des recommandations au Conseil d'Administration sur les questions suivantes :

- fixation de la rémunération du Président et des membres composant les comités,
- fixation de la rémunération des autres dirigeants ainsi que ses accessoires tels que l'octroi d'options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites, détermination de la mise en place d'une pension de retraite, d'un régime de prévoyance maladie et accident, et avantages en nature,
- fixation de la rémunération des membres du Conseil d'Administration (le montant annuel des jetons de présence à soumettre à l'Assemblée Générale ainsi que leur répartition entre les membres du Conseil d'Administration), les rémunérations exceptionnelles et le montant du remboursement des frais engagés par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Le comité des Rémunérations émet un avis sur les principes de rémunération des dirigeants de la Société et de ses filiales, les projets de plans d'options et de souscriptions d'actions, ainsi que les grandes orientations de la Société en matière de politique de rémunération.

Les critères de fixation des rémunérations variables des dirigeants, d'attribution des options de souscription d'actions ou d'actions gratuites sont l'ancienneté, l'appartenance au Comité de Direction, le fait de faire partie du groupe de personnes considérées comme clés par la Société.

En 2008, le comité des rémunérations s'est réuni à deux reprises et bénéficiait d'un taux de présence de ses membres de 90 %.

Composition du comité :

- Daan ELLENS
- Laurent GANEM
- René KUIJTEN
- Rémi DELANSORNE

16.3.2 Comité d'Audit

Ce comité a pour objet :

- l'examen du traitement des principaux risques généraux et financiers liés à l'activité de la Société,
- l'examen des principes et méthodes comptables suivis par la Société,
- formuler un avis sur la désignation des commissaires aux comptes,
- l'examen des travaux, conclusions et observations des commissaires aux comptes de la Société,
- l'examen des budgets annuels.

En 2008, le comité d'Audit s'est réuni à deux reprises, une fois au moment de l'approbation des comptes annuels de la Société au titre de l'exercice 2007 et une fois dans le cadre de l'examen des comptes intermédiaires de la Société au 30 juin 2008.

Le taux de présence des membres du comité d'Audit était de 100 % au cours de l'année 2008.

Composition du Comité :

- Daan ELLENS
 - Stefan BEIL
- ERIC CASTALDI
- Les Commissaires aux comptes
 - Rémi DELANSORNE

16.3.3 Comité "PIPE/M&A"

Ce comité a pour objet :

- de définir une stratégie fusions / acquisitions permettant une croissance accélérée de la Société dans les axes principaux de sa stratégie globale.
- d'étudier l'environnement international de la Société au regard des opportunités stratégiques de développement sur le plan des marchés, des produits et des alliances,
- d'évaluer les projets externes élaborés par la Société, et dans ce cadre, présenter et formuler des avis au Conseil d'Administration.

Si le Conseil d'Administration le demande, de procéder au suivi et établir des rapports sur lesdits projets.

En 2008, le comité "PIPE/M&A" s'est réuni par téléphone tous les quinze jours environ.

Composition du Comité :

- Daan ELLENS
- Laurent GANEM
- René KUIJTEN
- Paul GEENEN
- Rémi DELANSORNE

16.4 Gouvernement d'entreprise

A la date du présent rapport annuel, la Société ne se conforme pas à l'intégralité des dispositions de gouvernement d'entreprise telles que précisées dans le rapport AFEP-MEDEF, « Le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées » d'octobre 2008. La Société a toutefois mis en place certaines mesures de gouvernement d'entreprise pour se conformer au régime applicable en France.

La Société souhaite ainsi se conformer aux recommandations applicables en matière de gouvernement d'entreprise en France, en adaptant toutefois ces recommandations à sa taille.

Les mesures prises en la matière sont décrites ci-après :

✓ Administrateurs indépendants

Messieurs Eric CASTALDI, Bernhard EHMER et Arthur Donny STROSBURG satisfont aux critères suivants :

- Ne sont pas salariés de la Société ;
- Ne sont pas mandataires sociaux ou représentants d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- Ne sont pas clients, fournisseurs, banquiers d'affaires, ou banquiers de financement significatifs de la Société, ou pour lequel la Société représente une part significative de l'activité ;
- N'ont pas de lien familial proche avec un mandataire social ;
- N'ont pas été auditeurs de l'entreprise au cours des cinq dernières années ;
- Ne sont pas administrateurs de l'entreprise depuis plus de douze ans.

Ces trois personnes peuvent ainsi être qualifiées d'Administrateurs indépendants.

✓ **Censeurs (article 15 des statuts)**

L'Assemblée Générale Ordinaire peut, sur proposition du Conseil d'Administration, nommer des censeurs. Le Conseil d'Administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine Assemblée Générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder cinq personnes, forment un collège. Ils sont choisis librement en raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée d'une année prenant fin à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le Conseil d'Administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les Administrateurs.

A la date du présent rapport annuel, la Société dispose d'un censeur :

- Monsieur Stefan BEIL, dont le mandat a été renouvelé lors de l'Assemblée Générale des actionnaires du 17 juin 2008.

✓ **Rôle et fonctionnement du Conseil d'Administration**

Le rôle et le fonctionnement du Conseil d'Administration sont décrits au paragraphe 21.2.2 du présent document « Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts) ».

A noter par ailleurs qu'au cours de l'exercice 2008, le Conseil d'Administration s'est réuni à huit reprises.

Les agendas des conseils se décomposent de la façon suivante :

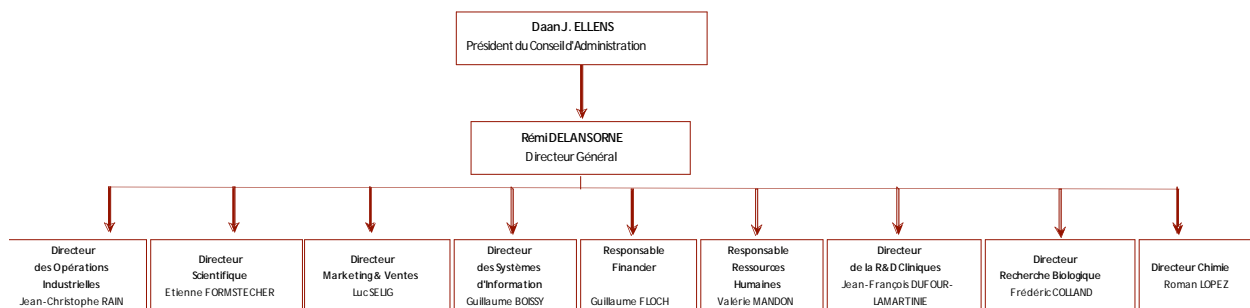
- Approbation de l'ordre du jour ;
- Approbation des minutes du précédent Conseil d'Administration ;
- Rapport du management sur les différentes activités : Services, Développement, Recherche, Finance et Juridique et Risques Corporate. Les points spécifiques ou exceptionnels sont ensuite traités dans un deuxième temps pour enfin terminer sur la session « exécutive ».

Le taux de participation des administrateurs aux différents conseils s'étant tenus en 2008 est de 80,3 %.

17 SALARIES

17.1 Effectifs et ressources humaines

✓ Organigramme fonctionnel



Rémi DELANSORNE – Directeur Général et Administrateur

Diplômé d'un doctorat en biologie de l'université Pierre et Marie Curie, Rémi DELANSORNE, dispose de vingt années d'expérience. Il a notamment rempli de nombreuses fonctions de haut niveau, chez Théraxem, filiale du groupe Merck. En 2002, il devient Directeur de la Recherche dans le domaine de la diabétologie.

C'est en 2004 que Rémi DELANSORNE rejoint HYBRIGENICS en tant que Directeur de la Recherche et du Développement. Depuis le mois de septembre 2005, Rémi DELANSORNE est Directeur Général de la Société, et depuis le 15 octobre 2007, il est également administrateur de la Société.

Guillaume BOISSY – Directeur de la Bioinformatique & des Systèmes d'Information

Titulaire d'un Doctorat en biophysique moléculaire, Guillaume BOISSY a pris part à l'implémentation du premier groupe de cristallographie aux rayons X de macromolécules biologiques à l'INRA. Parallèlement, il a enseigné cinq ans l'informatique et la biologie structurale au sein des Universités Paris 7 et de Versailles. Fort de son expertise en architecture des systèmes d'information et en modélisation issue du Master Spécialisé en Informatique de l'INSA de Lyon, il rejoint HYBRIGENICS en 1999 comme responsable de projets bioinformatiques où il participe aux efforts d'industrialisation et à l'élaboration de deux plates-formes propriétaires, avant de prendre la responsabilité de la DSI en 2005.

Frédéric COLLAND – Directeur de la Recherche Biologique

Frédéric COLLAND, docteur ès sciences, est Directeur de la Recherche Biologique. Frédéric a obtenu un doctorat de Biochimie et Biologie Moléculaire à l'Institut Pasteur de Paris. Fort de son expertise en biochimie des protéines issue d'une mission de longue durée au National Institute of Genetics au Japon, il rejoint HYBRIGENICS en 2000 en tant que chercheur post-doctoral et a depuis, occupé des postes à responsabilité croissante. Frédéric COLLAND est auteur de plus d'une trentaine d'articles et de brevets scientifiques.

Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE – Directeur de la Recherche et du développement Cliniques

Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE a rejoint HYBRIGENICS en 2006 en tant que Directeur de la Recherche et du Développement Cliniques. Il a une grande expérience du développement clinique de médicaments au travers des fonctions de médecin au sein de centres de lutte contre le cancer (IGR) et de direction médicale occupées dans l'industrie pharmaceutique. Avant de rejoindre HYBRIGENICS, Jean-François DUFOUR-LAMARTINIE a occupé pendant plus de 3 ans des fonctions similaires au sein de BioAlliance Pharma, société biopharmaceutique française, et a contribué à la mise sur le marché de leur premier médicament.

Guillaume FLOCH – Responsable Administratif et Financier

Diplômé du DESCF, Guillaume FLOCH a débuté sa carrière dans des cabinets d'audit, avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique en 2001. Chez Elan France, en tant que contrôleur financier, il a participé au développement de la filiale, notamment par la mise en place de SAP, et des procédures comptables. Devenu le responsable administratif et financier de la filiale, il l'a également accompagnée au gré des changements d'actionnaires : LBO avec la création du groupe paneuropéen Zeneus Pharma, puis revendu deux ans plus tard à Cephalon France. Guillaume Floch a alors intégré le siège Europe de ce laboratoire, pour y occuper le poste de responsable Business Planning & Performance. Il a rejoint HYBRIGENICS en juin 2008.

Etienne FORMSTECHE – Directeur Scientifique – HYBRIGENICS Services

Diplômé de l'École Polytechnique et titulaire d'un Doctorat de neurobiologie de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Etienne FORMSTECHE a rejoint HYBRIGENICS en 2002. Il participe à l'établissement des premières cartes d'interactions protéine-protéine à grande échelle chez la drosophile et l'homme, en collaboration avec l'Institut Curie et d'autres centres de recherche contre le cancer.

Valérie MANDON – Responsable des Ressources Humaines

Valérie MANDON a effectué l'essentiel de sa carrière au sein de cabinets d'avocats d'affaires internationaux (Linklaters, puis Willkie Farr & Gallagher) où elle a d'abord assuré la responsabilité des Ressources Humaines avant de prendre également en charge la responsabilité de la Communication. Valérie Mandon a rejoint HYBRIGENICS en janvier 2007 et a intégré le Comité de Direction de la Société en 2008.

Roman LOPEZ – Directeur Chimie

Diplômé de l'E.N.S. Chimie de Paris et titulaire d'un Doctorat de Chimie Bioorganique (Paris 6 - École Polytechnique), Roman LOPEZ possède plus de 10 ans d'expérience en R&D dans le secteur public et privé. Avant de rejoindre HYBRIGENICS en 2008, il a travaillé à Imperial College (UK), Merck France et à la Direction des Sciences du Vivant du CEA. Il y a notamment mis en place et géré une plateforme automatisée de Chimie/Biologie dédiée à la Drug Discovery principalement dans les domaines des maladies infectieuses, la biodéfense et l'oncologie. Dans ce cadre, il a été coordinateur d'un projet de développement financé par l'INCa. Roman LOPEZ est également Expert auprès de différentes agences de financement de la recherche dont la Commission Européenne.

Jean-Christophe RAIN – Directeur des Opérations Industrielles – HYBRIGENICS Services

Titulaire d'un Doctorat en Génétique Cellulaire et Moléculaire de l'Université Paris XI obtenu après une thèse effectuée à l'Institut Pasteur de Paris, Jean-Christophe RAIN a participé à la fondation de la société HYBRIGENICS en 1998. Il a effectué le transfert puis l'industrialisation de la technologie de cartographie d'interaction protéine-protéine de la société. Expert en protéomique fonctionnelle reconnu par de nombreux brevets et publications, il dirige depuis 2006 les laboratoires de l'activité de service de la société.

Luc SELIG – Directeur Marketing & Ventes

Après avoir cofondé HYBRIGENICS en 1998, Luc SELIG a occupé différents postes de R&D et de business development. Il a participé au démarrage de l'activité commerciale de service à façon en 2003. Enfin, il a été nommé Directeur Marketing & Ventes et a positionné la société en tant que leader de solutions intégrées sur le marché spécialisé des interactions entre protéines.

✓ Organisation des activités de la Société

La gouvernance d'HYBRIGENICS, société anonyme, est assurée par un Conseil d'Administration (voir composition chapitre 14.1 du présent document « Informations générales relatives aux dirigeants et administrateurs ») dirigé par un Président non exécutif, et par un Directeur Général exécutif. Le Conseil d'Administration se réunit cinq à huit fois par an. Deux comités, l'un d'audit et l'autre de rémunération, sont constitués de manière permanente. Un comité ad hoc a été créé pour superviser l'opération d'introduction en bourse et les éventuelles opportunités en matière de croissance externe.

Implantée sur un unique site au cœur de Paris, HYBRIGENICS est organisée fonctionnellement en deux entités opérationnelles, HYBRIGENICS Services et HYBRIGENICS Pharma, coordonnées par des directions générale, financière et administrative communes. Les services généraux, les systèmes d'informations sont également mis en commun.

L'intégralité des activités liées aux prestations de services est réalisée dans les bureaux et laboratoires d'HYBRIGENICS Services au siège parisien de la société.

L'intégralité des activités de développement de l'inécalcitol est sous-traitée auprès de firmes spécialisées en essais cliniques, en façonnage de lots expérimentaux de médicament et en toxicologie réglementaire. La conception, la mise en place, la coordination et le suivi de ces études de développement ainsi que les relations avec les agences réglementaires et avec les partenaires potentiels constituent le cœur de métier des activités de développement d'HYBRIGENICS Pharma.

L'équipe de recherche d'HYBRIGENICS Pharma représente le lien avec HYBRIGENICS Services, car ses membres sont rompus aux techniques de protéomique et peuvent apporter leur expertise et leur concours aux projets les plus ambitieux d'HYBRIGENICS Services. En ce qui concerne les activités propres de recherche pharmaceutique, les validations et criblages de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles molécules sont effectués exclusivement en interne, mais les tests sur animaux et les synthèses chimiques sont sous-traités sous contrat de propriété exclusive des résultats, HYBRIGENICS ne possédant pas, à l'heure actuelle, des installations nécessaires.

✓ **Effectifs**

L'effectif de la Société se porte, au 31 décembre 2008, à 44 personnes, contre 43 personnes à la fin de l'exercice 2007.

Au 31 décembre 2008, la répartition des effectifs par catégorie était la suivante :

Catégorie	Nombre de salariés
Cadres	32
Agents de maîtrise et techniciens	12
Intérimaires	0
TOTAL	44

✓ **Gestion des ressources humaines**

Comme indiqué au paragraphe 4.2.1 du présent rapport annuel « Risques humains et dépendances à l'égard des dirigeants et des collaborateurs clés », la gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'HYBRIGENICS reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses chercheurs.

La politique de recrutement de la Société, s'agissant de l'activité Pharma (activité de recherche et développement) consiste généralement à embaucher des chercheurs disposant d'ores et déjà d'une certaine expérience. S'agissant de ses activités Services, la Société s'emploie à embaucher des salariés disposant à la fois de compétences commerciales et de compétences scientifiques et techniques.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective de la « Chimie – Industries Chimiques ». La Société n'a pas de comité d'entreprise, mais dispose cependant de délégués du personnel qui se réunissent annuellement. La plus grande part des salariés de la Société travaillent sous contrats à durée indéterminée, la Société faisant toutefois appel à des salariés en contrats à durée déterminée et en contrats d'apprentissage afin de faire face à des hausses ponctuelles d'activités, notamment en ce qui concerne son pôle HYBRIGENICS Services.

En ce qui concerne la politique de rémunération, les contrats de travail peuvent prévoir, selon les cas, des compléments de rémunération variables déterminés en fonction de l'atteinte d'objectifs, ou des primes de productivité. Par ailleurs, des attributions gratuites d'actions de la Société peuvent être réalisées dans un souci de motivation des équipes opérationnelles d'HYBRIGENICS.

✓ **Organisation du temps de travail**

L'organisation du temps de travail chez HYBRIGENICS est conforme à la loi Aubry II. En application de cette loi et de l'accord Cadre de la convention collective de la « Chimie – Industries Chimiques » du 8 février 1999, la durée de travail hebdomadaire moyenne est de 35 heures pour les salariés travaillant en temps complet depuis le 1^{er} février 2000.

Pour l'ensemble des catégories de personnel, l'horaire hebdomadaire chez HYBRIGENICS est fixé à 37 heures, des journées de RTT étant accordées afin de maintenir la durée légale du travail à 35 heures.

A noter par ailleurs qu'à la demande de ses salariés, la Société a adopté le principe des horaires variables au travers d'un règlement mis en place depuis 1998.

17.2 Intéressement des salariés

17.2.1 Contrats d'intéressement et de participation

Aucun contrat d'intéressement n'a été mis en place au sein de la Société. Par ailleurs, la Société disposant de moins de 50 salariés, aucun contrat de participation des salariés dans le capital n'a été mis en place à cette date.

17.2.2 Options de souscription et d'achat d'actions consenties aux salariés non mandataires sociaux

A la date du présent rapport annuel, deux plans de stock-options ont été créés au sein de la Société.

Le premier plan, plan n°2001-I a été autorisé par l'Assemblée Générale du 1^{er} juin 2001, adopté par le Conseil d'Administration du 1^{er} juin 2001, et complété par une décision du Conseil d'Administration en date du 25 octobre 2002.

Le deuxième plan, plan n°2002-I a été autorisé par l'Assemblée Générale du 14 juin 2002, adopté par le Conseil d'Administration du 14 juin 2002, et complété par une décision du Conseil d'Administration en date du 25 octobre 2002.

Les objectifs de ces plans sont

- d'intéresser les salariés de la Société ou des Sociétés Affiliées au capital de la Société ;
- d'offrir un élément de motivation supplémentaire aux Personnes Eligibles ;
- de promouvoir le succès du groupe constitué de la Société.

Le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options et être émis en vertu de chacun de ses deux plans est de 40 000 d'une valeur nominale de 1 euro (soit, compte tenu des ajustements sur le capital social intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, 400 000 titres de 0,10 euro de valeur nominale).

Dans le cadre de ces deux plans, des options pouvaient être attribuées jusqu'au 14 août 2005 inclus.

La durée de chaque option ne pourra excéder 10 ans à compter de la date d'attribution. Le prix de souscription sera égal à la valeur de marché déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des stock-options. Le Conseil d'Administration déterminera la période pendant laquelle chaque option pourra être exercée ou les conditions auxquelles l'exercice d'une option sera subordonné.

Les actions souscrites par les bénéficiaires en conséquence de la levée d'options devront être conservées par ces derniers jusqu'à la quatrième date anniversaire de l'attribution des options ou jusqu'à la troisième date anniversaire de la levée des options si cette seconde date anniversaire est antérieure à la quatrième date anniversaire de l'attribution des options.

	Plan 2001-I	Plan 2002-I
Date de l'Assemblée Générale	1 juin 2001	14 juin 2002
Nombre de titres pouvant faire l'objet d'options ⁽²⁾	400 000	400 000
Date d'arrêté du plan par le Conseil d'administration	1 juin 2001 ⁽¹⁾	14 juin 2002 ⁽¹⁾
Date limite d'attribution des stocks-options	14 août 2005	
Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution d'options ⁽³⁾	400 000	223 380
- dont celles attribuées aux mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles attribuées aux salariés	400 000	143 380
Date d'expiration	10 ans à compter de la date d'attribution	
Prix de souscription	Selon la date d'attribution ⁽⁴⁾	
Nombre d'actions souscrites au 30 septembre 2007	-	-
Nombre de titre équivalents au nombre d'options annulées ⁽³⁾	212 350	86 020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ⁽³⁾	187 650	137 360
- dont celles pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles pouvant être souscrites par les attributaires salariés	187 650	57 360
Effet dilutif ⁽⁵⁾	1,7%	1,2%

⁽¹⁾ Ces plans ont été complétés par une décision du Conseil d'administration en date du 25 octobre 2002.

⁽²⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ème} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options a été ajusté de 40 000 à 400 000.

⁽³⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ème} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres ayant fait l'objet d'options a été ajusté.

⁽⁴⁾ Le prix d'exercice correspond au prix déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des options de souscription d'action. Compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social, il a été déterminé à 8,12 euros pour toutes les options attribuées avant le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 156 650 actions), et à 8,53 euros pour les options attribuées après le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 168 360 actions). Le prix d'exercice moyen pondéré des options en circulation est de 8,332 euros.

⁽⁵⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions, soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 11 038 069 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

A la date du présent document, il existe 32 501 options de souscription encore en circulation (pouvant donner lieu à l'émission potentielle de 325 010 titres compte tenu des ajustements du capital intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007), dont 8 000 attribuées à Monsieur Rémi DELANSORNE, Directeur Général, et 24 501 attribuées à 18 salariés non mandataires sociaux de la Société.

17.2.3 Attribution d'actions gratuites

L'Assemblée Générale extraordinaire des actionnaires, réunie en date du 20 juin 2006, a autorisé l'attribution d'actions gratuites, en une ou plusieurs fois. La durée de validité de cette autorisation est de 38 mois à compter de la date de la tenue de cette Assemblée, les conditions d'émission sont les suivantes :

- le nombre total d'actions attribuées gratuitement par le Conseil d'Administration ne pourra représenter plus de 57 000 actions au jour de la tenue de ladite assemblée. Compte tenu des ajustements sur le capital social intervenus suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, le nombre d'actions gratuites pouvant être attribuées en vertu de cette autorisation ne pourra représenter plus 570 000 actions d'une valeur nominale de 0,10 euro) ;

- l'attribution des actions à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition minimale de 2 ans et la durée minimale de l'obligation de conservation des actions par les bénéficiaires est fixée à 2 ans.

Les Conseils d'administration du 21 septembre 2006, du 8 février 2007, du 26 avril 2007, du 5 février 2008 et du 10 juillet 2008 ont procédé à l'attribution d'un total de 325 900 actions gratuites, après ajustements intervenus sur le capital social suite à l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007, au profit de 33 salariés non mandataires sociaux de la Société.

Il est à noter par ailleurs que les droits à l'attribution desdites actions gratuites sont fixés de manière individuelle pour chaque bénéficiaire : les droits d'attribution seront ainsi confirmés, selon les cas :

- en fonction de la présence dudit attributaire à des dates prédéfinies par le Conseil d'Administration,
- en fonction de la réalisation d'objectifs commerciaux,
- en fonction de la réalisation, par la Société, d'une opération d'introduction en bourse, d'une opération de fusion / acquisitions ou d'une opération de cession totale ou partielle selon les cas avant le 21 septembre 2008 ou avant le 26 avril 2009.

	Attribution 4	Attribution 5
Date de l'Assemblée Générale	20 juin 2006	
Nombre d'actions gratuites autorisées ⁽¹⁾	570 000	
Durée du plan : jusqu'au	20 novembre 2009	
Date du Conseil d'administration ayant approuvé	21 septembre 2006	
Caractéristiques		
Durée minimale d'acquisition à compter de la date d'effet du droit à l'attribution	2 ans	
Durée minimale de l'obligation de conservation	2 ans	
Actions gratuites attribuées par le Conseil d'Administration		
Date d'attribution (Conseil d'Administration)	5 février 2008	10 juillet 2008
Nombre d'actions gratuites attribuées : ⁽²⁾		
- dont aux mandataires sociaux	15 600	-
- dont aux salariés non mandataires sociaux	10 000	17 400
Effet dilutif ⁽³⁾	0,2%	0,2%

⁽¹⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ème} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites initialement autorisées de 57 000 a été également ajusté.

⁽²⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ème} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux a été également ajusté.

⁽³⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions, soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 11 038 069 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

17.2.4 Bons de souscription d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprise

Néant, il n'existe aucun bons de souscription ou bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise au profit de salariés non mandataires sociaux.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

- ✓ *Répartition du capital et de droits de vote à la connaissance de la Société au 31 décembre 2008*

Actionnaires	Nombre d'actions et de droits de vote	% d'actions et de droits de vote
Apax Partners	2 599 340	25,62%
Life Sciences Partners	1 524 380	15,03%
Triginta Capital	987 180	9,73%
Auriga Ventures	876 100	8,64%
Omega Fund III, LP	676 868	6,67%
Rendex NV	310 060	3,06%
Sofindev	307 880	3,04%
Institut Pasteur	278 480	2,75%
LCF Asset Management	234 482	2,31%
Medicis KG	147 780	1,46%
Alafi Capital	119 020	1,17%
Actionnaires financiers*	8 061 570	79,47%
Strosberg A. Donny	219 751	2,17%
Delansorne Rémi	150 989	1,49%
Rain Jean-Christophe	29 490	0,29%
Ellens Daan	25 010	0,25%
Selig Luc	14 490	0,14%
Boissy Guillaume	13 010	0,13%
Reverdy Céline	10 500	0,10%
Battaglia Véronique	10 000	0,10%
Meil Alain	7 500	0,07%
Collura Vincent	7 500	0,07%
Colland Frédéric	6 500	0,06%
Prodhomme-Mota Céline	6 000	0,06%
Moisant Fanny	5 500	0,05%
Formstecher Etienne	5 500	0,05%
Blondel Patricia	4 500	0,04%
Ruggiero Barbara	3 000	0,03%
Watremez Laura	2 500	0,02%
Cerrito Virginie	2 000	0,02%
Curto Audrey	2 000	0,02%
Ezzitouni Souaad	2 000	0,02%
Guimese Gisèle	2 000	0,02%
Kvater Sandrine	2 000	0,02%
Planquette Cécile	2 000	0,02%
Masson Maryline	1 500	0,01%
Criton Estelle	1 000	0,01%
Ehmer Bernhard	10	
Castaldi Eric	1	
Actionnaires manageriaux, du conseil d'administration et employés	536 251	5,29%
Benarous Richard	129 000	1,27%
Camonis Jacques	112 750	1,11%
Legrain Pierre	90 510	0,89%
Petiteville Didier	32 500	0,32%
Cohen Eric	25 500	0,25%
Schächter Vincent	15 000	0,15%
Daviet Laurent	11 000	0,11%
Luton Augustin	5 500	0,05%
Fejes Miklos	4 600	0,05%
Rosbash Michaël	4 000	0,04%
Guedat Philippe	3 000	0,03%
Dussaux Jean-Claude	100	
Mermont Jules	30	
Leclerq Pascal	10	
Autres actionnaires	433 500	4,27%
Flottant	1 112 662	10,97%
TOTAL	10 143 983	100%

* sociétés de gestion représentant un ou plusieurs fonds

Information relative à la dilution potentielle du capital d'HYBRIGENICS

Nature des instruments potentiellement dilutifs	Date d'émission	Prix d'exercice moyen	Identité des détenteurs de ces instruments	Période d'exercabilité		Dilution potentielle pouvant résulter de l'exercice de ses instruments ⁽¹⁾
				Par détenteur	Nombre d'actions auxquelles donnent droit ces instruments	
Actions gratuites	05/02/08	ns	Salariés	- Durée minimale d'acquisition 2 ans, des conditions spécifiques étant appliquées à chaque attributaire.	10 000	0,09%
	05/02/08	ns	Mandataires Sociaux		15 600	0,14%
	10/07/08	ns	Salariés	- Durée minimale de l'obligation de conservation 2 ans	17 400	0,16%
	10/07/08	ns	Mandataires Sociaux		-	-
Options de souscription d'actions	(2)	8,33 € ⁽³⁾	Salariés	10 ans à compter de la date d'attribution	245 010	2,22%
			Mandataires Sociaux		80 000	0,72%

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 11 038 069 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

⁽²⁾ Les dates d'attribution d'options de souscription d'actions sont comprises entre le 01/06/2001 et le 16/04/2004.

⁽³⁾ Prix d'exercice moyen pondéré des options de souscriptions en circulation à la date du présent document (ajusté suite à la division du nominal des titres de la Société décidée par l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007).

18.2 Droits de vote des principaux actionnaires

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque action donne droit à une voix.

18.3 Contrôle de l'émetteur

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, aucun actionnaire (seul ou de concert) ne contrôle la Société. En revanche, il est à noter que parmi ses actionnaires, la Société dispose d'actionnaires financiers dont les principaux sont Apax Partners, Life Sciences Partners et Avida Group qui détiennent respectivement 26,4 %, 15,6 % et 10,1 % du capital et des droits de vote d'HYBRIGENICS.

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire seul ne détient, directement ou indirectement, la majorité des droits de vote dans la Société ;
- il n'existe aucun accord entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer les décisions des actionnaires de la Société sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres du Conseil d'Administration.

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du présent rapport annuel, aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

18.4 Pacte d'actionnaires et actions de concert

Néant

18.5 Contrat de liquidité

A la suite de la deuxième résolution approuvée en Assemblée Générale du 26 novembre 2008, la Société a signé avec Euroland un contrat de liquidité portant sur les actions ordinaires. Pour le fonctionnement de ce contrat, la société a affecté la somme de 50 000 euros, utilisée au 31 décembre 2008 de la manière suivante :

31 816,20 euros ont été consacrés à l'achat de 11 420 titres Hybrigenics; 18 183,80 euros restant disponibles.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, la Société fait état de deux conventions réglementées effectives, conventions conclues avant le début de l'exercice 2007 et qui se sont poursuivies au cours de cet exercice 2008.

- Contrat de consultant conclu avec Elkerim GmbH, société dont Monsieur Daan ELLENS, Président du Conseil d'Administration de la Société est Directeur Général.

En tant qu'expert dans le domaine de biopharmaceutique, Monsieur Daan ELLENS dispose de compétences reconnues de l'environnement des sociétés de biotechnologies et ce, spécialement en Europe et en Asie. La Société est susceptible de faire appel à ces compétences dans le cadre de certaines décisions techniques ou stratégiques. Dans ce cadre, un contrat de consultant, renouvelable annuellement par tacite reconduction, a été signé le 12 décembre 2005. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'Administration du 9 décembre 2005.

En vertu de ce contrat, Monsieur Daan ELLENS peut être consulté dans le cadre de réunions physiques, de visioconférences ou téléconférence. La convention prévoit le paiement forfaitaire de 1 500 euros par journée travaillée dans le cadre de ces réunions, ses frais de déplacement étant pris en charge par la Société. Enfin, dans son article 5, cette convention engage Monsieur Daan ELLENS à la stricte confidentialité des informations auxquelles il aura accès dans le cadre des ses travaux.

Au titre de ce contrat, la Société a acquitté une somme de 25 milliers d'euros en 2008.

- Contrat de consultant avec Monsieur Bernhard EHMER, membre du Conseil d'Administration.

Monsieur Bernhard EHMER dispose de hautes compétences accrues dans le cadre d'essais cliniques avec un track record étendu en ce qui concerne le lancement de médicaments innovants. La Société est ainsi susceptible de faire appel à ces compétences dans le cadre de décisions techniques ou stratégiques. Dans ce cadre, un contrat de consultant, renouvelable annuellement par tacite reconduction, a été signé en date du 20 juin 2006.

En vertu de ce contrat, Monsieur Bernhard EHMER peut être consulté dans le cadre de réunions physiques, de visioconférences ou téléconférence. La convention prévoit le paiement forfaitaire de 1 500 euros par journée travaillée dans le cadre de ces réunions, ses frais de déplacement étant pris en charge par la Société. Enfin, dans son article 5, cette convention engage Monsieur Bernhard EHMER à la stricte confidentialité des informations auxquelles il aura accès dans le cadre des ses travaux.

Conformément aux dispositions de l'article L 225-42 du Code de Commerce, cette convention a fait l'objet, lors de l'Assemblée Générale des actionnaires du 15 octobre 2007, d'une mention dans le rapport spécial du Commissaires aux Comptes et d'une résolution spécifique soumise à l'approbation des actionnaires de la Société.

Une somme de 6 milliers d'euros a été acquittée par la Société au titre de cette convention au cours de l'exercice 2008.

Ces deux conventions ont été revues par les Commissaires aux comptes et ont fait l'objet d'un rapport spécial, que l'on retrouve au paragraphe 20.2.2.

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

Les informations financières présentées dans ce chapitre ont été établies selon les normes comptables applicables en France.

20.1 Informations financières historiques relatives aux comptes clos au 31 décembre 2008

BILAN ACTIF

En Milliers d'euros	Notes	Brut	Amortissement / Provision	31/12/2008	31/12/2007
Capital souscrit non appelé					
ACTIF IMMOBILISE					
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement					
Frais de recherche et développement	IV.1.2				
Concessions, brevets, droit similaire	IV.1.1	2 809	1 279	1 531	2 131
Fonds commercial					
Autres immobilisations incorporelles		103	0	103	
Avances et acomptes/Immo. Incorp.	IV.1.1				
Immobilisations corporelles					
Terrains					
Constructions					
Installations techniques, Mat. Outil.	IV.1.1	1 443	1 327	116	90
Autres immobilisations corporelles	IV.1.1	4 993	3 762	1 230	1 607
Immobilisations en cours	IV.1.1			0	0
Avances et acomptes					
Immobilisations financières					
Participations évaluées					
Autres participations					0
Créances rattachées à des participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières		241		241	223
TOTAL (I)		9 589	6 369	3 221	4 051
ACTIF CIRCULANT					
Stocks					
Matières premières approvisionnement.					
En cours de productions de biens	IV.1.3	636	73	563	401
En cours de production de services	IV.1.3	255		255	96
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances & ac. versés/commandes					
		13		13	306
Créances					
Clients comptes rattachés					
Autres créances	IV.1.4	627		627	869
Autres créances	IV.1.4	2 309		2 309	1 543
Capital souscrit et appelé, non versé					
Divers					
Valeurs mobilières de placement					
Disponibilités	IV.1.5	31		31	8 266
		2 336		2 336	34
Comptes de régularisations					
Charges constatées d'avance	IV.1.4	148		148	371
TOTAL (II)		6 355	73	6 282	11 884
Écart de conversion actif (III)					
		32		32	10
TOTAL GENERAL (I à III)		15 976	6 441	9 534	15 944

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe

BILAN PASSIF

En Milliers d'euros	Notes	31/12/2008	31/12/2007
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	IV.1.6	1 014	977
Primes d'émission, de fusion, d'apport...		53 771	53 740
Écarts de réévaluation			
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves			
Report à nouveau		(44 553)	(38 552)
RESULTAT DE L'EXERCICE (Bénéfice ou perte)		(6 366)	(6 002)
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
TOTAL (I)		3 866	10 164
AUTRES FONDS PROPRES			
Produit des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées	IV.1.7	2 337	2 141
TOTAL (II)		2 337	2 141
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	IV.1.8	32	10
Provisions pour charges			
TOTAL (III)		32	10
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	IV.1.10	2	377
Emprunts et dettes financières divers	IV.1.10	96	68
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours	IV.1.10	0	0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	IV.1.10	1 586	1 855
Dettes fiscales et sociales	IV.1.10	852	942
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	IV.1.10	280	226
Autres dettes	IV.1.10	109	92
COMPTES DE RÉGULARISATION			
Produits constatés d'avance	IV.1.10	369	69
TOTAL (IV)		3 294	3 629
Ecarts de conversion passif (V)		6	1
TOTAL GENERAL (I à V)		9 534	15 944

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe

COMPTE DE RESULTAT

En milliers d'euros	Notes	France	Exportation	31/12/2008 Total	31/12/2007 Total
Ventes marchandises					
Production vendue de biens					
Prod. vend. de services		1 848	1 794	3 642	2 904
Chiffres d'affaires net	<i>IV.2.1</i>	1 848	1 794	3 642	2 904
Production stockée				160	(19)
Production immobilisée					0
Reprise/amortis.& Provision transfert de charges					23
Autres produits	<i>IV.2.2</i>			528	469
Total produits d'exploitation				4 330	3 377
Achats marchandises				1	2
Variation stock marchandises					0
Achats matières premières & autres approvisionnements				1 021	539
Variation stock matières premières & approvisionnement				(199)	134
Autres achats et charges externes	<i>IV.2.3</i>			5 926	4 516
Impôt, taxes et versements assimilés				79	95
Salaires & traitements				2 539	2 378
Charges sociales				1 089	1 093
Dotations aux amortissements sur Immobilisations				901	786
Dotations aux provisions sur Immobilisations					0
Dotations aux provisions sur Actif circulant					70
Dotations aux provisions Pour risques & charges					0
Autres charges				162	80
Total charges d'exploitation				11 520	9 691
RESULTAT D'EXPLOITATION				(7 190)	(6 314)
Bénéfice attribué ou perte transférée					
Perte supportée/bénéfice transféré					
Produits financiers de participations					
Produits des autres valeurs mobilières & créances				2	
Autres intérêts & produits assimilés				10	1
Reprises sur provisions & transfert de charges				969	6
Différences positives de change				40	3
Produits nets sur cessions de v.m.p.				235	106
Total des produits financiers				1 256	116
Dotations financières aux amortissements & Provisions				32	10
Intérêts & charges assimilés				977	5
Différences négatives de change				20	25
Charges nettes sur cessions de v.m.p.				2	2
Total des charges financières				1 030	41
RESULTAT FINANCIER				226	75
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS				(6 964)	(6 239)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion				10	15
Produits exceptionnels sur opérations en capital					
Reprises sur Provisions & transferts de charges				5 032	
Total produits exceptionnels				5 042	15
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion				5 043	29
Charges exceptionnelles sur opérations en capital					
Dotations exceptionnelles aux amortissements & provisions				267	
Total charges exceptionnelles				5 309	29
RESULTAT EXCEPTIONNEL				(268)	(14)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise					
Impôts sur les bénéfices				(865)	(252)
TOTAL DES PRODUITS				10 628	3 509
TOTAL DES CHARGES				16 994	9 510
BENEFICE OU PERTE				(6 366)	(6 002)

Les notes indiquées ci-dessus renvoient aux paragraphes des compléments d'informations au bilan et au compte de résultat de l'annexe

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

En milliers d'euros

Variation des Capitaux Propres	Capital Social	Prime d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	TOTAL
Bilan au 31 décembre 2006	906	48 511		(35 005)	(3 547)	10 865
Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles	71	6 091				6 162
Frais d'émission lié à l'introduction en bourse (a)		(862)				(862)
Exercice de BCE						0
Exercice de BSA						0
Affectation résultat exercice précédent				(3 547)	3 547	0
Résultat de l'exercice					(6 002)	(6 002)
Bilan au 31 décembre 2007	977	53 740	0	(38 552)	(6 002)	10 164
Bilan au 31 décembre 2007	977	53 740	0	(38 552)	(6 002)	10 164
Frais d'émission lié à l'exercice des BSA		65				65
Exercice de BSA	3					3
Création d'actions gratuites (b)	34	(34)				0
Affectation résultat exercice précédent				(6 002)	6 002	0
Résultat de l'exercice					(6 366)	(6 366)
Bilan au 31 décembre 2008	1 014	53 771	0	(44 553)	(6 366)	3 866

(a) Les frais relatifs à l'introduction en bourse ont été imputés sur le montant de la prime d'émission afférente à l'augmentation de capital. Cette méthode constitue la méthode préférentielle.

(b) La création d'actions gratuites a été réalisée par imputation sur la prime d'émission, conformément à la décision prise par le Conseil d'administration.

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

En milliers d'euros

Tableau de flux de trésorerie	Notes	12 mois Clos le 31/12/2008	12 mois Clos le 31/12/2007
EXPLOITATION			
Résultat net	<i>V.1</i>	(6 366)	(6 002)
Dotations aux amortissements	<i>IV.1.1</i>	1 131	786
Dotations aux provisions		68	79
Reprises de provisions		(978)	(6)
Reprises avance conditionnée			
Plus ou moins valeurs de cessions			
Marge brute d'autofinancement		(6 145)	(5 143)
Diminution / (augmentation) des Autres actifs non courants		223	(234)
Diminution / (augmentation) des Clients		242	614
Diminution / (augmentation) des Autres actifs courants		114	(528)
Augmentation / (diminution) des Fournisseurs et comptes rattachés		(269)	457
Augmentation / (diminution) des Autres passifs courants		429	(464)
Variation nette du besoin en fonds de roulement lié à l'exploitation		739	(155)
Total des flux nets d'exploitation [A]		(5 406)	(5 298)
INVESTISSEMENT			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	<i>IV.1.1</i>	(283)	(1 115)
Acquisition d'actifs financiers		(18)	(25)
Cessions d'immobilisations incorporelles et corporelles		0	0
Cessions / (acquisitions) de placements à court terme		0	0
Augmentation / (diminution) des Fournisseurs d'immobilisations		53	168
Variation nette du besoin en fonds de roulement lié aux investissements		(248)	(972)
Total des flux nets d'investissements [B]		(248)	(972)
FINANCEMENT			
Augmentation de capital ou apports		68	5 300
Augmentation des emprunts		26	0
Remboursement des emprunts		0	0
Total des flux nets de financement [C]		95	5 300
Variation de la trésorerie et équivalents de trésorerie [A+B+C]		(5 559)	(969)
Ecart de change			
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice		7 926	8 895
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice		2 367	7 926

I. Nature de l'activité

HYBRIGENICS est une société bio-pharmaceutique française fondée en 1998. Son activité se répartit en deux grandes catégories : des programmes de R&D en cancérologie, et des services de recherche à la pointe de la technologie pour identifier, valider et inhiber les interactions protéine-protéine pour les clients du vaste domaine de toutes les sciences de la vie.

HYBRIGENICS Pharma développe l'inécalcitol, un analogue synthétique de la vitamine D plus puissant et moins toxique que les composés naturellement actifs de la vitamine D. La première indication de l'inécalcitol à laquelle s'intéresse HYBRIGENICS est le traitement du cancer de la prostate par voie orale.

Par ailleurs, la recherche d'HYBRIGENICS se concentre sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine (USPs) validées en interne en tant que cibles oncologiques originales, et sur la découverte d'inhibiteurs d'USP comme nouveaux médicaments anti-cancéreux.

Les services offerts par HYBRIGENICS Services reposent d'une part, sur une technologie fiable de criblage double hybride en levure, réalisée sur une plateforme industrielle robuste certifiée ISO 9001, et soutenue par de solides outils et compétences bioinformatiques pour compiler et classifier les interactions protéine-protéine détectées. D'autre part, HYBRIGENICS fournit une assistance en conception d'études ou les conduit pour ses clients, avec pour objectifs la validation des interactions les plus pertinentes et le criblage de petites molécules capables de les inhiber.

II. Faits caractéristiques de l'exercice

× Développement de l'activité

1/ HYBRIGENICS a poursuivi son développement axé sur ses deux activités, son activité de Recherche et de Développement et son activité de Service.

Au sein de son activité de R&D, HYBRIGENICS mène un essai clinique de Phase II dans le cancer de la prostate réfractaire aux traitements anti-hormonaux avec l'inécalcitol. L'inécalcitol est un analogue chimique de la vitamine D, administré par voie orale en association avec le Taxotère® (Sanofi-Aventis), qui est la chimiothérapie intraveineuse de référence pour cette indication thérapeutique. Depuis 12 mois, répartis dans six centres anticancéreux en France, un total de 34 patients a permis de tester les paliers de doses de 40, 80, 160, 300 et 600 μ g/jour pendant plusieurs semaines, sans aucune augmentation du calcium dans le sang ou les urines, qui représente l'effet secondaire limitant l'utilisation des dérivés naturels de la vitamine D.

L'objectif de cette étude de Phase II est de déterminer la dose maximale tolérée d'inécalcitol administré tous les jours par voie orale pendant 18 semaines.

2/ Par ailleurs, HYBRIGENICS et Servier ont poursuivi leur collaboration de recherche sur la validation d'USP en oncologie. Le contrat porte sur la validation d'une protéase spécifique de l'ubiquitine (USP) confidentielle qui joue un rôle dans la régulation d'une protéine particulière qu'étudie Servier dans le domaine de l'oncologie.

3/ Concernant sa recherche en propre sur l'USP 7, HYBRIGENICS a dû suspendre à partir d'Octobre 2008 ses activités, pour faire face à la crise économique. Néanmoins, plusieurs brevets ont été déposés.

4/ Enfin, le chiffre d'affaires de l'activité Service sur l'exercice 2008 est en progression de 24 % par rapport à l'exercice 2007.

× **Crise économique**

La crise économique qui a débuté en 2007 aux Etats-Unis avant de se propager dans le monde entier n'a pas eu à ce jour d'impact direct chez HYBRIGENICS.

La clientèle étant constituée à 80% d'académiques (universités, centres de recherche publics, etc), l'activité a été préservée sur 2008.

Cependant, dans un climat de défiance générale, notamment à l'égard des établissements bancaires, quelques mesures de sécurité ont été prises, comme par exemple la vente de l'intégralité des SICAV.

De plus, afin de préserver sa trésorerie au maximum, HYBRIGENICS a dû temporairement interrompre son activité de recherche en propre, en redéployant les personnes concernées sur d'autres fonctions. Un contrat d'affacturage a également été mis en place pour mieux gérer l'encours clients.

Enfin, HYBRIGENICS a profité des possibilités offertes par le Plan de Relance français pour demander, dès le début de l'année 2009, le remboursement des crédits d'impôt recherche des quatre dernières années (2005 à 2008).

III. Principes et méthodes comptables

Les comptes annuels sont établis conformément aux principes comptables généralement admis en France et en conformité avec les dispositions du Code de commerce et du décret n°83-1020 du 29 novembre 1983.

Les conventions générales, préconisées par le règlement du CRC n°99-03 du 29 avril 1999 relatif à la révision du Plan Comptable Général, ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux principes de base suivants :

- × Continuité de l'exploitation,
- × Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- × Indépendance des exercices.

L'évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode des coûts historiques.

III.1. Reconnaissance du chiffre d'affaires

III.1.1. *Activité « HYBRIGENICS Services »*

Le chiffre d'affaires est comptabilisé lorsque la prestation de service a été exécutée et livrée au client. Dans le cas où la prestation de services nécessite la constitution préalable d'une banque de protéines spécifiques, celle-ci est facturée au client lorsqu'elle est réalisée. Les coûts encourus avant la remise des résultats au client sont stockés en encours.

D'autre part, les montants facturés aux clients dans le cadre d'accords de licence d'utilisation du logiciel PimRider sont comptabilisés linéairement en chiffre d'affaires sur la période d'utilisation.

III.1.2. *Activité « HYBRIGENICS Pharma »*

Le chiffre d'affaires provient des contrats de partenariat conclus avec des laboratoires de l'industrie pharmaceutique pour des programmes de recherche dans le domaine des protéases spécifiques de l'ubiquitine (USP). Les revenus relatifs à ces contrats sont essentiellement constitués :

- × des paiements forfaitaires de financement de la recherche, qui sont fonction des ressources allouées au programme scientifique concerné, et qui sont calculés sur la base du nombre de « FTE » (*Full Time Equivalent* ou *Equivalent Temps Plein*) alloués, multiplié par un taux annuel de facturation. Ces paiements sont reconnus en chiffre d'affaires linéairement sur la durée contractuelle du programme de recherche concerné ;

- × des « milestones », qui sont des bonus de franchissement d'étapes scientifiques définis contractuellement avec le partenaire. Les « milestones » correspondent à des étapes clefs du partenariat ainsi qu'à des étapes ultérieures de recherche et de développement pharmaceutiques, nécessaires pour :
 - i. créer et développer de la propriété intellectuelle à partir des résultats portant sur les interactions cibles, ou
 - ii. obtenir auprès des autorités compétentes l'autorisation de mise sur le marché de médicaments.

Le chiffre d'affaires correspondant aux rétributions attendues d'HYBRIGENICS au titre de ces « milestones » n'est constaté dans les comptes de la société qu'à partir du moment où le client a donné son accord par écrit, permettant ainsi l'émission d'une facture, et constatant par là même que l'ensemble des travaux de recherche ont été finalisés dans le cadre de ce milestone ;
- × des redevances calculées en pourcentage des ventes de médicaments découverts, sélectionnés ou développés grâce à la contribution de la société HYBRIGENICS. A ce jour, HYBRIGENICS n'a pas facturé de royalties.

Les facturations excédant le montant du chiffre d'affaires pouvant être reconnu sont comptabilisées en produits constatés d'avance.

III.2. Opérations en devises

Les revenus de la Société sont parfois facturés en devises étrangères (principalement le dollar USD), et le résultat de ces opérations peut en être affecté. La Société peut être amenée à conclure ponctuellement des opérations de couverture à terme afin de réduire son exposition aux risques de change des monnaies étrangères.

Aucun instrument de change n'est souscrit à des fins spéculatives.

Les ventes (ainsi que les achats) en devises étrangères sont comptabilisées au cours en vigueur à la date d'émission de la facture et de comptabilisation du chiffre d'affaires, ou au cours de couverture dans le cas où la Société a contracté un instrument qui fige le cours de la devise à l'échéance.

Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours du dernier jour de l'exercice. La différence résultant de l'actualisation des créances et des dettes en devises est portée au bilan en écart de conversion. Les écarts de conversion actif font l'objet d'une provision pour perte de change. En cas de couverture, les créances et dettes sont valorisées sur la base du cours de couverture et la différence éventuelle entre le montant valorisé au cours de couverture et le montant enregistré initialement au cours du jour de l'opération est constatée en résultat financier.

III.3. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition initial diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur.

Toutes les immobilisations incorporelles ont une durée de vie définie et sont amorties sur la base de leur durée d'utilité estimée, selon le mode linéaire et sur les bases suivantes :

Licence	Le plus court entre la durée de protection de la propriété intellectuelle sous jacente et la durée de vie économique
Logiciels et autres	12 mois

Dans le compte de résultat, les charges d'amortissement des immobilisations incorporelles sont comptabilisées en « dotations aux amortissements sur immobilisations ».

Les frais de recherche et de développement sont directement inscrits en charges.

III.4. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition initial diminué du cumul des amortissements.

Tous les biens corporels sont amortis sur la base de leur durée d'utilité en mode linéaire et comme ci-dessous suivant leur nature :

Matériel industriel & installations techniques	3 à 5 ans
Installations, agencements et aménagements divers	10 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Dans le compte de résultat, les charges d'amortissement des immobilisations corporelles sont comptabilisées en « dotations aux amortissements sur immobilisations ».

III.5. Dépréciation des actifs immobilisés

A chaque clôture, la Société examine si un indice de perte de valeur existe sur ses actifs immobilisés. En cas d'indice de perte de valeur, un test de dépréciation est effectué de manière à vérifier que la valeur nette comptable n'est pas supérieure à la valeur recouvrable. La valeur recouvrable est le montant le plus important entre la juste valeur (valeur vénale) nette des coûts de sortie et la valeur d'utilité, définie comme la somme actualisée des flux de trésorerie futurs attendus de l'utilisation des actifs et de leur cession éventuelle.

Si la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable des actifs, une perte de valeur est comptabilisée afin de ramener cette dernière à sa valeur recouvrable. La nouvelle valeur de l'actif est amortie prospectivement sur la nouvelle durée de vie résiduelle de l'actif.

III.6. Immobilisations financières

Les titres de participation ont été évalués à leur prix d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition qui ont été comptabilisés en charge.

Une dépréciation des titres est constatée lorsque la valeur d'inventaire de ces titres est inférieure à leur coût historique. Les dépréciations sont déterminées en tenant compte de la quote-part des capitaux propres détenus, de la valeur de marché des titres, lorsque celle-ci peut être connue, et des perspectives de rentabilité à moyen et long terme des participations concernées.

III.7. Stock et en-cours

Les stocks et en-cours de production sont valorisés de la manière suivante :

La valeur brute des approvisionnements correspond au prix d'achat augmenté des frais accessoires d'achat à l'exception de toute valeur ajoutée.

Les en-cours de production sont valorisés à leur coût de revient en fonction de l'état d'avancement des travaux.

Le stock est valorisé selon la méthode du « premier entré premier sorti ».

Une dépréciation des stocks est constatée lorsque la valeur nette de réalisation de ces stocks est inférieure à leur valeur nette comptable.

Le stock de librairies chimiques est déprécié en mode linéaire sur une durée de 4 ans.

III.8. Créances

Les créances et les dettes sont évaluées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

III.9. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les moins-values latentes à la clôture donnent lieu à la comptabilisation d'une provision.

III.10. Autres fonds propres – Avances conditionnées

La société bénéficie au 31 décembre 2008 de plusieurs avances remboursables accordées par l'OSEO-ANVAR, le Ministère de l'Industrie et la Coface. Le remboursement de ces avances est conditionné par la réussite des projets subventionnés. La Société comptabilise les montants reçus en autres fonds propres.

Tout ou partie de la dette sera comptabilisée en autres produits dans le cas où l'apporteur de fonds et la Société concluent à l'échec d'un projet subventionné et dès lors que l'apporteur de fonds notifie alors un abandon total ou partiel de sa créance.

Le solde de la dette est diminué des remboursements effectués selon l'échéancier contractuel.

III.11. Provisions pour risques et charges

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation, légale ou implicite, résultant d'événements passés et dont il est probable qu'elle se traduira par une sortie de ressources au profit d'un tiers.

IV. Compléments d'informations relatifs au bilan et au compte de résultat

IV.1. BILAN

IV.1.1. Immobilisations incorporelles et corporelles

En milliers d'euros

Valeurs Brutes	31/12/2007	Augmentation		Diminution		31/12/2008
		Réévaluation	Acquisitions / créations	Par virement	Par cession	
Logiciels	268		69			337
Licences inecalcitol	2 225		0			2 225
Licence Dualsystems	300					300
Avances et acomptes versés s/ immo.incop.	0		50			50
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	2 794		119			2 913
Matériels et outillages	1 361		82			1 443
Installations agenc. & aménagements	4 003		27			4 030
Matériels de bureau et informatique	673		44			717
Mobiliers	234		11			245
Avances et acomptes versés s/ immo.corp.						0
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	6 272		164			6 436
TOTAL GENERAL	9 065		283			9 348

Les brevets et demandes de brevets développés en interne par HYBRIGENICS SA ne sont pas immobilisés.

Le poste « Licences inecalcitol » d'un montant de 2 225 K€ est composé :

- des versements effectués en contrepartie du droit d'utiliser, de développer et de commercialiser la molécule de l'inecalcitol. La société a effectué un paiement initial de 1 M€ à la signature des contrats avec ses partenaires, la société Theramex et l'Université de Louvain, en novembre 2005.
- Ce paiement initial est assorti de paiements conditionnels (milestones) dont la réalisation est subordonnée au franchissement des différentes phases du développement du médicament. Au 31 décembre 2008, deux milestones de 550 K€ chacun ont été comptabilisés, correspondant à l'entrée en Phase Clinique 1 en décembre 2006 et à l'entrée en Phase Clinique 2 en novembre 2007 de l'inecalcitol. Le montant activé au titre de ces contrats est de 2 100 K€.
- d'un paiement de 125 K€ effectué sur le premier semestre 2007 à l'occasion de la signature avec Theramex d'un nouvel accord de licence exclusif concernant les méthodes de synthèse de l'inecalcitol
- Les paiements conditionnels qui seront éventuellement effectués dans le futur constituent des engagements hors bilan (cf. § Informations complémentaires, note V.2.2.2.).

Par ailleurs, en 2007, la société a inscrit à son bilan un montant de 300 K€, correspondant à l'acquisition d'une licence exclusive relative à une technologie de criblage de protéine membranaire complémentaire à la technologie de criblage double hybride HYBRIGENICS. La valeur de cet actif avait été déterminée sur la base des versements, réalisés et à venir, effectués à la société Dualsystems, détentrice du brevet.

En milliers d'euros

Amortissements	31/12/2007	Dotations	Reprises	31/12/2008
Logiciels	258	14		272
Licences inecalcitol	391	316		707
Licence Dualsystems	13	287		300
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	663	617		1 279
Matériels et outillages	1 271	56		1 327
Installations agenc. & aménagements	2 521	402		2 922
Matériels de bureau et informatique	624	33		658
Mobiliers	159	24		183
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	4 575	515		5 090
TOTAL GENERAL	5 237	1 132		6 369

En milliers d'euros

Valeurs Nettes	31/12/2008	31/12/2007
Logiciels	65	10
Licences inecalcitol	1 518	1 834
Licence Dualsystems	0	287
Avances & acomptes sur immobilisations	50	
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	1 633	2 131
Matériels et outillages	116	90
Installations agenc. & aménagements	1 108	1 483
Matériels de bureau et informatique	60	49
Mobiliers	63	75
IMMOBILISATIONS CORPORELLES	1 346	1 697
TOTAL GENERAL	2 979	3 828

L'amortissement des licences acquises pour le développement de l'inecalcitol est réalisé sur la durée de vie restante du brevet principal qui expire en juillet 2013 et décembre 2020. L'évaluation de ces licences sera réexaminée chaque année afin de tenir compte de l'évolution du développement clinique de l'inecalcitol.

Au 31 décembre 2008, aucun indice de perte de valeur n'a été identifié par la Société compte tenu du bon déroulement des études cliniques illustré par l'entrée en phase I puis en phase II en novembre 2007.

L'immobilisation Dualsystems représente l'ensemble des sommes à verser pour utiliser une technologie membranaire, et pour bénéficier d'une option de rachat de cette même technologie. A ce jour, une telle acquisition ne rentre pas dans la stratégie de développement de la partie Services d'HYBRIGENICS, et fait donc à ce titre l'objet d'une dépréciation intégrale.

IV.1.2. Frais de recherche et de développement

HYBRIGENICS SA a pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat sur la période au cours de laquelle elles sont engagées.

En milliers d'euros

Dépenses de R&D	Exercice clos le 31/12/2008	Exercice clos le 31/12/2007
Dépenses de Recherche	943	802
Dépenses de Développement	3 761	2 657
TOTAL CHARGES de R&D	4 704	3 459

IV.1.3. Stocks et en-cours

Les stocks de la Société au 31 décembre 2008 sont composés de matières premières et d'en-cours de production. Le tableau ci-dessous présente la valeur nette comptable au 31 décembre 2008 des stocks de la Société par catégorie :

En milliers d'euros

Catégories	31/12/2008	Dépréciation / Amortissement	VNC	31/12/2007
Stocks de consommables	77		77	105
Stock librairies chimiques	146	(73)	73	109
Stock Inecalcitol	413		413	187
MATIERES PREMIERES	636	(73)	563	401
EN-COURS DE PRODUCTIONS	255		255	96
TOTAL GENERAL	891	(73)	818	496

Une provision pour dépréciation des stocks a été comptabilisée à hauteur de 73 K€ au 31 décembre 2008 sur le stock des librairies chimiques.

IV.1.4. Analyse et échéance des créances

En milliers d'euros

	31/12/2008			Montant net	31/12/2007 Montant net
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an		
Créances rattachées à des participations					
Autres immobilisations financières	241	241		241	223
ACTIF IMMOBILISE	241	0	0	241	223
Créances clients	627	627		627	869
Clients douteux ou litigieux					
Autres créances clients					
<i>Sous-total créances clients et comptes rattachés</i>	<i>627</i>	<i>627</i>	<i>0</i>	<i>627</i>	<i>869</i>
Fournisseur - Avances et Acomptes	13	13	0	13	306
<i>Sous-total Avances et Acomptes</i>	<i>13</i>	<i>13</i>	<i>0</i>	<i>13</i>	<i>306</i>
Personnel et comptes rattachés	5	5		5	2
Sécurité sociale et autres organismes sociaux		0		0	5
Etat et autres collectivités publiques	2 200	2 200	0	2 200	1 950
Groupes et associés	0		0	0	0
Débiteurs divers	104	104		104	70
<i>Sous-total autres créances</i>	<i>2 309</i>	<i>2 309</i>	<i>0</i>	<i>2 309</i>	<i>2 027</i>
Charges constatées d'avances	148	148		148	371
ACTIF CIRCULANT ET CCA	3 097	3 097	0	3 097	3 573

- o Etat et autres collectivités publiques

Depuis le 1er janvier 2008, la méthode de calcul du Crédit d'Impôts Recherche (CIR) a été profondément réformée par la loi, notamment avec l'abandon de la partie accroissement des dépenses. Le taux appliqué aux dépenses en volume étant passé de 10 à 30%, HYBRIGENICS bénéficie donc au titre de 2008 d'une créance plus importante que prévue, d'un montant de 865 K€. La somme des CIR des années précédentes s'élève à 629 K€, le solde est constitué par les créances concernant la TVA et la taxe professionnelle.

- o Produits à recevoir

En milliers d'euros

Produits à recevoir	31/12/2008	31/12/2007
Clients - Factures à établir	0	46
Autres	210	302
TOTAL	210	349

o Charges constatées d'avance

Le détail de ces charges est donné dans le tableau ci-après :

En milliers d'euros

Charges constatées d'avances	31/12/2008	31/12/2007
Redevances		36
Cotisations professionnelles		6
Leasing et location	8	258
Assurance	25	1
Maintenance	7	5
Divers	108	64
TOTAL	148	371

IV.1.5. Valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre 2008, HYBRIGENICS ne détenait plus aucune part d'instrument financier quelconque. Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement s'élèvent à 235 K€ en 2008 contre 105 K€ en 2007.

IV.1.6. Capital social

L'augmentation du capital enregistrée résulte de :

- l'exercice des BSA 98 n°1 à échéance du 31 mars 2008 ;
- l'exercice de BSA attachés aux actions créées lors de l'augmentation de capital du 17-12-2007 ;
- l'émission d'actions gratuites.

Le capital social entièrement libéré s'élève à 1 014 398,30 €, divisé en 10 143 983 actions d'une valeur nominale de 0,10 euro.

Toutes les actions ont les mêmes droits.

IV.1.7. Avances conditionnées

L'objet, le solde et les modalités de remboursement au 31 décembre 2008 des avances remboursables sans intérêt reçues par la Société sont détaillés ci-après :

En euros

Avances conditionnées	Contrat OSEO ANVAR n°A0507004	Contrat OSEO n°A 08 03 001 Q	Convention Ministère de l'Industrie	Contrat d'assurance prospection Coface	Total
Montant au 31/12/2008	300 000 euros	600 000 euros	1 374 610 euros	62 697 euros	2 337 307
Objet	Avance accordée dans le cadre d'un programme ayant pour objet l'optimisation et la sélection d'un inhibiteur d'Ubiquitin-Specific Proteases pour le traitement des cancers.	Avance remboursable accordée dans le cadre du programme de développement clinique de l'inecaïtol dans le cancer de la prostate hormono-résistant	Avance accordée dans le cadre d'un programme ayant pour objet la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et médicaments dans le domaine du cancer dans le cadre du projet « Réseau Genhomme ».	Contrat d'assurance prospection sur le Japon et les Etats-Unis souscrit auprès de la Coface présentant un solded'avanceremboursable.	
Avec ou sans intérêt	sans	sans	sans	sans	
Echéancier de remboursement	Sauf échec technique ou commercial des programmes, le remboursement des avances détaillées ci-dessus s'effectuera conformément à l'échéancier suivant:			La période d'amortissement court du 1.11.2005 au 30.10.2008.	
		- moins d'1 an : 580 K€, - 1 à 3 ans : 240 K€, - plus de 3 ans : 1 516 K€.		Pendant la période d'amortissement, à l'issue de chaque exercice de 12 mois, un reversement d'un pourcentage de recettes réalisés pendant l'exercice sur la zone garantie, dans la limite des indemnités versées, est effectué.	
	Le programme scientifique sur lequel repose la Convention avec le Ministère de l'Industrie n'a pas généré de débouchés commerciaux. La société entend demander un constat d'échec du programme et ne pas rembourser cette avance.			Les indemnités non remboursées, du fait de recettes insuffisantes à la fin de la période d'amortissement, restent définitivement acquises à l'entreprise.	

Sur l'année 2008, il a été remboursé sur les avances conditionnées les montants suivants :

- 345 K€ au titre du contrat ANVAR N° A9909252Q
- 62 K€ au titre de l'assurance prospection COFACE

IV.1.8. Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges sont constituées uniquement des provisions pour perte de change au 31 décembre 2008.

En milliers d'euros

Nature des provisions	31/12/2007	Dotation	Reprise avec utilisation	Reprise sans utilisation	Reclassement	31/12/2008
Provision pour perte de change		10	32		10	32
TOTAL		10	32		10	32

IV.1.9. Passifs éventuels

Aucun passif éventuel n'a été identifié au 31 décembre 20

IV.1.10. Analyse et échéance des dettes

En milliers d'euros

	31/12/2008				31/12/2007
	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans	Montant brut
Emprunts obligataires					
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2	2			377
Emprunts et dettes financières divers	96	96	0		68
DETTES FINANCIERES	98	98	0	0	445
Fournisseurs et comptes rattachés	1 586	1 586			1 855
Sous-total comptes fournisseurs et comptes rattachés	1 586	1 586	0	0	1 855
Clients - Avances et Acomptes	0	0	0	0	0
Sous-total- Avances et Acomptes	0	0	0	0	0
Personnel et comptes rattachés	275	275			336
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	472	472			546
Etat et autres collectivités publiques	105	105			59
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	280	160	120		226
Autres dettes	109	109			92
Sous-total autres dettes	1 240	1 120	120	0	1 260
Produits constatés d'avance	369	369			69
DETTES D'EXPLOITATIONS ET PCA	3 195	3 075	120	0	3 184

o Détail des charges à payer

En milliers d'euros

Charges à payer	31/12/2008	31/12/2007
Fournisseurs	954	1 036
Personnel	403	479
Impôts et taxes	98	95
Divers	2	4
TOTAL	1 457	1 614

o Détail des produits constatés d'avance

En milliers d'euros

Produits constatés d'avance	31/12/2008	31/12/2007
Prestation de services	274	69
Sous locations	95	0
TOTAL	369	69

IV.2. COMPTE DE RESULTAT

IV.2.1. Ventilation du chiffre d'affaires

En milliers d'euros

Répartition par secteur d'activité	31/12/2008	31/12/2007
Hybrigenics Pharma	600	450
Hybrigenics Services	3 032	2 452
Autres (refacturation)	11	1
TOTAL	3 642	2 904

En milliers d'euros

Répartition par marché géographique	31/12/2008	31/12/2007
France	1 848	1 339
Etranger	1 794	1 564
TOTAL	3 642	2 904

IV.2.2. Autres produits

Le montant des autres produits sur l'exercice 2008 s'élève à 528 K€ et contient essentiellement les revenus issus de la sous-location de nos locaux :

En milliers d'euros

Autres produits	31/12/2008	31/12/2007
Subventions d'exploitation		18
Autres locations	518	451
Divers	10	0
TOTAL	528	469

IV.2.3. Autres achats et charges externes

Le montant des autres achats et charges externes au 31 décembre 2008 s'élève à 5 926 K€. Le détail de ces charges est donné dans le tableau ci-après :

En milliers d'euros

Autres achats et charges externes	31/12/2008	31/12/2007
Sous traitance générale	2 717	1 791
Locations	1 190	1 235
Entretien et réparation	230	228
Assurances	77	51
Rémunérations d'intermédiaire et honoraires	1 169	542
Divers	544	669
TOTAL	5 926	4 516

V. Informations complémentaires

V.1. Capital Social

V.2. Emissions potentielles d'actions et dilution du capital

V.2.1. Situation des Bons de Souscriptions d'Actions

A la date du 31 décembre 2008, une ligne de Bons de Souscriptions d'Actions est clôturée (BSA 98 n°1), la seconde reste exerçable (BSA 07), ainsi que la troisième (BSA 08), créée en 2008. Les caractéristiques de ces bons sont données dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	BSA 98 n°1	BSA 07	BSA 08
Modalités d'émission			
Montant de l'émission	0	0	0
nombre de bons émis	75 000	708 269	15 000
prix d'acquisition des bons	0	0	8 400
prix d'exercice (par BSA) en €	17,07	3	3,76
date limite d'exercice	30/04/2008	30/04/2009	09/07/2018
Mouvements sur les bons			
Nombre de bons exercés	3 127	468	0
Montant reçu	53 378	14 742	0
Nombre de bons rachetés et/ou annulés	71 873	0	0
Nombre de bons en circulation	0	707 801	15 000
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0	2 123 403	15 000
Augmentation potentielle de capital social en valeur (euros)	0	212 340	1 500
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	0	6 370 209	56 400

V.2.2. Plans de stock-options

Deux plans de stock-options ont été créés en 2001 et 2002. Le tableau ci-après présente les caractéristiques des différents plans.

Caractéristiques	Plan 2001	Plan 2002
Modalités d'émission		
Montant de l'émission	0	0
Nombre de titres pouvant faire l'objet de stock-options	400 000	400 000
Prix d'acquisition des stock-options	0	0
Prix d'exercice (par stock-options) en €	(*)	(*)
Date limite d'attribution des stocks-options	14/08/2005	14/08/2005
Date limite d'exercice	10 ans à compter de la date d'attribution	
Mouvements sur les bons		
Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution de stock-options	400 000	223 380
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2007	0	0
Nombre de titre équivalent au nombre d'options annulées	212 350	86 020
Montant reçu	0	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	187 650	137 360
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	18 765	13 736
Augmentation potentielle des capitaux propres en valeur (en euros)	1 536 428	1 171 681

V.2.3. Plan d'attribution d'actions gratuites

En 2006, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé la création d'un plan d'actions gratuites, composé de 570 000 actions, au bénéfice des salariés. Dans le cadre de ce plan, les Conseils d'Administration du 21 septembre 2006, du 8 février 2007, du 26 avril 2007, du 5 février 2008 et du 10 juillet 2008 ont procédé à l'attribution d'un total de 570 000 droits à actions gratuites aux salariés et membres du management.

Le tableau ci-après détaille les caractéristiques du plan d'attribution d'actions :

Caractéristiques	Plan DAA				
Modalités d'émission					
Nombre de droits à attribution délivrables	570 000				
Date d'expiration de la période d'attribution	20/11/2009				
Période d'acquisition	2 ans à compter de la date d'effet du Droit d'Attribution				
Mouvements sur les DAA					
Date d'attribution (Conseil d'administration)	21/09/2006	08/02/2007	26/04/2007	05/02/2008	10/07/2008
Nombre de droits à attribution délivrés et attribués	361 000	12 600	196 400	25 600	17 400
Nombre de droits à attribution annulés	16 500	0	26 500	0	0
Nombre de droits à attribution définitivement acquis	344 500	0	0	0	0
Augmentation de capital potentielle en nombre d'actions	0	12 600	169 900	25 600	17 400
Augmentation potentielle de capital social en valeur (en euros)	0	1 260	16 990	2 560	1 740

La confirmation des droits d'attribution d'actions gratuites est conditionnée par l'accomplissement d'opérations auxquelles participent les bénéficiaires ou l'atteinte d'objectifs de performance fixés par le Conseil d'Administration de la Société sur délégation de l'Assemblée Générale. Ainsi, 43 000 droits à actions gratuites ont été annulés, pour être ensuite ré-attribués.

Par ailleurs, le tableau ci-dessous présente l'effet de dilution des instruments émis et en circulation au 31 décembre 2008 :

		Nombre d'actions
Nombre d'actions en circulation	[1]	10 143 983
Nombre d'actions potentiellement à émettre au titre des instruments dilutifs	[2]	2 673 913
<i>dont : BSA</i>		<i>2 123 403</i>
<i>Stock options</i>		<i>325 010</i>
<i>Droits à actions gratuites</i>		<i>225 500</i>
Effet de dilution sur le bénéfice par actions des instruments émis	[2]/[1] + [2]	20,9%

Compte tenu des résultats déficitaires, les instruments émis ont un effet relatif en 2008. Cependant, en cas de résultat bénéficiaire, l'effet dilutif sur le résultat par action des BSA, stock options et DAA émis, tel que calculé ci-dessus, s'élèverait à 20,9%.

V.3. Résultat par action

	31/12/2008	31/12/2007
Résultat net (perte), en milliers d'euros	(6 366)	(6 002)
Nombre d'actions en circulation	10 143 983	9 766 810 ⁽¹⁾
Résultat de base par action, en euros	(0,63)	(0,61)

⁽¹⁾ corrigé de la division par 10 de la valeur nominale des titres (AGE du 15 octobre 2007)

V.4. Engagements hors bilan

V.4.1. Engagements sociaux

Le seul régime à prestations définies concerne les indemnités de fin de carrière dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- × indemnités forfaitaires définies par la convention collective nationale des industries chimiques du 30 décembre 1952 en fonction du nombre d'années de service du salarié et de son salaire annuel au moment de son départ à la retraite ;
- × le calcul est effectué sur la base de paramètres définis par la Direction Financière de la Société et des Ressources Humaines.

L'âge moyen des salariés de l'entreprise s'établissant à 36 ans, l'engagement en matière de départ à la retraite est considéré non significatif. En conséquence, la société a décidé de ne pas opter pour la méthode préférentielle préconisée par la recommandation du CNC 2003-01 et n'a pas comptabilisé ses engagements de retraite. Ceux-ci constituent en conséquence des engagements hors bilan.

Sur la base d'une évaluation actuarielle effectuée au 31-12-2007, les engagements de retraite de la Société s'élèvent à 57 K€.

V.4.2. Engagements hors bilan donnés

V.4.2.1. Engagements liés à l'activité courante

Il n'existe aucun engagement lié à l'activité courante au 31 décembre 2008.

V.4.2.2. Engagements conditionnels

Dans le cadre de l'acquisition des licences inecalcitol en novembre 2005, la Société s'est engagée à effectuer des paiements futurs conditionnels, dont l'exigibilité sera fonction du franchissement des différentes phases de développement et du succès de la commercialisation d'un médicament issu de la molécule. Le solde de ces paiements conditionnels au 31 décembre 2008 s'élève à 1 900 K€.

Par ailleurs, le contrat d'acquisition des licences inecalcitol prévoit le paiement par HYBRIGENICS de royalties à hauteur de 3% des ventes futures de médicaments.

Le nouvel accord de licence signé avec Theramex sur le premier semestre 2007 stipule qu'un paiement complémentaire de 75 K€ devra être versé au cas où l'inecalcitol est produit par toute autre personne que Theramex. Il sera exigible dès reconnaissance de la conformité aux spécifications convenues du premier lot produit.

V.4.2.3. Engagements de paiements futurs (obligations contractuelles)

Les engagements de paiements futurs concernent les paiements à effectuer au titre des contrats de location suivants :

- × un bail commercial avec la Régie Immobilière de la Ville de Paris portant sur les locaux du siège social de la Société. Le tableau ci-dessous mentionne la part irrévocable des loyers qui devront être versés jusqu'à l'échéance de la période triennale en cours, c'est-à-dire le 30 novembre 2009.

En milliers d'euros

	Montant
Montant annuel des loyers à la signature du contrat	679
Montant annuel des charges locatives à la signature du contrat	112
Date de départ du bail	30/11/2000
Durée du bail	9 ans*
Redevances Loyer exercice 2007	1 046
Redevances Loyer exercice 2008	1 075

*dont 6 ans fermes

En milliers d'euros

Bail locatif	Loyers restant à payer au 31/12/2008		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	998	998	

- × le contrat de location de matériel de laboratoire est conclu de façon tripartite entre la Société, le propriétaire des équipements et un établissement financier. Les informations relatives à ces contrats sont fournies ci-dessous.

En milliers d'euros

	Montant Contrat 060203
Valeur des biens à la signature du contrat	111
Redevances de l'exercice 2007	49
Redevances de l'exercice 2008	49
Charges d'amortissement si les biens avaient été acquis par l'entreprise pour la période du 1er janvier au 31 décembre 2008	37
Cumul des amortissements si les biens avaient été acquis par l'entreprise, au 31/12/2008	96

En milliers d'euros

Contrats de location	Redevances restant à payer au 31/12/2008		
	Total	moins d'1 an	1 à 5 ans
Contrat 060203	20	20	

V.4.2.4. Droit individuel à la formation

Conformément aux dispositions de la loi n°2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle, la Société accorde à ses salariés un droit individuel à la formation (DIF) d'une durée de vingt heures minimum par année civile cumulable sur une durée maximale de six ans. Au terme de ce délai et à défaut d'utilisation, le droit sera plafonné à cent vingt heures.

Au 31 décembre 2008, le volume d'heures de formation cumulées correspondant au droit acquis du DIF s'élève à 1 476 heures.

V.4.3. *Engagements hors bilan reçus*

HYBRIGENICS SA a mis en place des conventions de sous-location des locaux professionnels qu'elle occupe. A ce titre, la Société a reçu des engagements de paiements fermes des sous-locataires sur la durée des contrats (Cf. ci-dessous).

En milliers d'euros

Conventions de sous-location	Loyer restant à percevoir		
	Total	moins d'1 an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	403	403	0

V.5. Effectifs

Au 31 décembre 2008, la Société emploie 45 personnes hors apprentis et stagiaires. La ventilation par catégorie de l'effectif moyen sur l'exercice 2008 est présentée dans le tableau ci-après.

Catégories	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	33	
Agents de maîtrise et techniciens	13	
Intérimaires	0	
TOTAL	46	0

V.6. Evénements postérieurs à la clôture des comptes

Un seul événement postérieur à la clôture des comptes, mais antérieur à leur arrêté, est à signaler :

- signature d'un contrat avec les laboratoires Servier en mars 2009, pour une période d'un an démarrant de manière rétroactive au 1^{er} octobre 2008. Ce contrat a eu pour effet sur les comptes 2008 une activation des frais engagés dans le cadre des recherches menées par HYBRIGENICS pour Servier.

V.7. Honoraires des commissaires aux comptes

En milliers d'euros

	31/12/2008	31/12/2007
Audit		
UFP	36	48
Ernst & Young	71	174 *
Total Accroissements	107	223
Autres prestations		
UFP	0	0
Ernst & Young	0	8
Total Allègements	0	8
Total		
UFP	36	48
Ernst & Young	71	182
Total honoraires	107	231

** Honoraires importants dus à l'introduction en Bourse*

20.2 Vérification des informations financières historiques relatives aux comptes clos au 31 décembre 2008

20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes sociaux établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008

Aux Actionnaires,

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

- le contrôle des comptes annuels de la société HYBRIGENICS S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

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

I. Opinion sur les comptes annuels

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

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

II. Justification des appréciations

Les estimations comptables concourant à la préparation des états financiers au 31 décembre 2008 ont été réalisées dans un contexte de forte volatilité des marchés et d'une difficulté certaine à appréhender les perspectives économiques. Ces conditions sont décrites dans la note II de l'annexe des comptes. C'est dans ce contexte que conformément aux dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations que nous portons à votre connaissance :

Les principes et méthodes comptables d'évaluation des immobilisations incorporelles sont décrits dans la note III. « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique III.3 « Immobilisations incorporelles » et un complément d'information est présenté en rubrique IV.1.1. « Immobilisations corporelles et incorporelles ».

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies en annexe.

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

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- La sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.
- La sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris et Paris-La Défense, le 30 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

UNION FIDUCIAIRE DE PARIS

ERNST & YOUNG Audit

Thierry LANCESSEUR

Denis THIBON

20.2.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2008

Aux Actionnaires,

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 engagements, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 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.

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 conclus 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.

1. Avec la société Elkerim GmbH

Nature et objet

Contrat de consultant avec la société Elkerim GmbH.

Modalités

Conclu le 12 décembre 2005, le contrat de consultant fixe les modalités de collaborations techniques. Au cours de l'exercice 2008, les frais de consultant se sont élevés à K€ 25.

2. Avec M. Bernhard Ehmer

Nature et objet

Contrat de consultant avec M. Bernhard Ehmer.

Modalités

Conclu le 20 juin 2006, le contrat de consultant fixe les modalités de collaborations techniques. Au cours de l'exercice 2008, les frais de consultant se sont élevés à K€ 6.

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 et Paris-La Défense, le 30 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

UNION FIDUCIAIRE DE PARIS

ERNST & YOUNG Audit

Thierry LANCESSEUR

Denis THIBON

20.3 Date des dernières informations financières

Le dernier exercice pour lequel les informations financières de la Société ont été vérifiées par ses commissaires aux comptes est l'exercice clos au 31 décembre 2008.

20.4 États financiers

Non applicable.

20.5 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur d'entreprise. La Société n'envisage donc pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir (2009, 2010 et 2011). Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

20.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

La Société peut occasionnellement être impliquée dans une procédure judiciaire, administrative ou réglementaire découlant de ses activités normales (voir également paragraphe 4.9. du présent document).

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire, ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou sa rentabilité.

20.7 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital Social

21.1.1 Capital Social et des droits attachés aux actions (articles 6 et 9 des statuts)

Capital social

Le capital social est fixé à la somme de 1 014 305,90 euros.

Il est divisé en 10 143 059 actions de 0,10 euro de nominal chacune, entièrement souscrites et libérées, toutes de même catégorie.

Capital autorisé non émis

Les tableaux ci-dessous synthétisent l'ensemble des résolutions d'émission prises par l'Assemblée Générale des actionnaires le 15 octobre 2007, et dont bénéficie la Société à la date de réalisation du présent rapport annuel.

N° de la résolution	Délégations données au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale	Montant nominal maximum autorisé	Durée de la délégation	Modalités spécifiques applicables à la fixation du prix d'achat ou d'émission des titres
treizième	Emission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires ⁽¹⁾	800 000 €	26	Na.
quatorzième	Emission d'actions ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires ⁽¹⁾	800 000 €	26	Décote maximale de 20 % applicable à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission
quinzième	Augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription	15 % de l'émission initiale ⁽²⁾	26	Conformément aux modalités précisées aux treizième et quatorzième résolutions
seizième	Emission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : fonds d'investissement spécialisés dans l'investissement à caractère innovant et souscrivant au capital de sociétés de taille moyenne, cotées ou non sur un marché réglementé d'Euronext Paris et capitalisant lorsqu'elles sont cotées moins de 500 millions d'euros (et ce y compris, notamment, tout FCPR ou FCPI). ⁽¹⁾	800 000 €	18	Prix compris entre 80 % et 150 % de la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission
dix-septième	Augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	800 000 €	26	Na.

⁽¹⁾ : Le montant global nominal des augmentations de capital est limité à 800 000 €.

Il est précisé que les plafonds des émissions décidées selon les délégations visées ci-dessus ne se cumulent pas, et que les émissions viennent s'imputer sur un plafond global maximal de 800.000 euros nominal, quelque soit la nature de l'opération, avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription. Montant auquel s'ajoute le cas échéant le montant supplémentaire des actions ou valeurs mobilières à émettre pour préserver, conformément à la loi, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant droit à des actions.

⁽²⁾ Ce montant s'impute sur le montant du plafond global de 800,000 € commun à toutes les augmentations de capital.

Dans le cadre de l'admission des actions HYBRIGENICS sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, par augmentation de capital, le Conseil d'Administration a fait usage de la délégation correspondant à la 14^{ème} résolution présentée ci-dessus lors de sa séance du 17 décembre 2007. Le conseil a décidé d'augmenter le capital social d'un montant de 70 826,90 euros par l'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, par voie d'appel public à l'épargne de 708 269 actions au prix de 8,70 euros l'une, soit 0,10 euro de valeur nominale et 8,60 euros de prime d'émission.

Pour rappel, à chaque action était attaché un bon de souscription d'action. L'exercice de l'ensemble des bons émis dans le cadre de cette opération est susceptible de donner lieu à la création de 2 124 807 actions nouvelles, soit une augmentation de capital social de 212 480,70 euros.

En conséquence de ce qui précède, les enveloppes de délégations de compétence précisées en page précédente sont réduites d'un montant global de 283 307,60 euros.

Le solde de capital social éventuellement à créer au regard des délégations de compétence accordées au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale du 15 octobre 2007 s'élève ainsi à 516 692,40 euros, soit la création éventuelle de 5 166 924 actions nouvelles.

N° de la résolution	Délégations données au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale	Montant nominal maximum autorisé	Durée de la délégation	Modalités spécifiques applicables à la fixation du prix d'achat ou d'émission des titres
dix-huitième	Emission d'options de souscriptions ou d'achats d'actions de la Société	700 000 actions ⁽³⁾	38	Prix d'achat ou de souscription supérieur à 95 % de la moyenne des prix de vente d'une action à la clôture durant les vingt jours de cotation précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options
dix-neuvième	Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre par la Société ⁽⁴⁾	700 000 actions ⁽³⁾	38	Na.
vingtième	Emission d'un maximum de 70.000 bons de souscription d'actions ordinaires au profit d'administrateurs de la Société n'ayant pas la qualité de salarié ou dirigeant de cette dernière, de membres indépendants de comités mis en place par la Société ou de consultants de la Société.	7 000 € ⁽⁵⁾	18	Prix d'exercice est égal au plus élevé des montants suivants : (i) 95 % de la moyenne des cours de clôture d'une action de la Société sur Alternext durant les 20 jours de cotation précédant le jour de la décision d'attribution et (ii) le prix de clôture d'une action de la Société sur Alternext le dernier jour de cotation précédant la décision d'attribution. Prix de souscription du BSA est égal à 15 % du prix d'exercice.

⁽³⁾ Sous réserve d'éventuels ajustements qui seraient rendus nécessaires pour maintenir les droits des attributaires, sans que cela dépasse la limite globale de 10 % du capital de la Société à ce jour. Les deux plafonds déterminés en vertu de la dix-huitième et de la dix-neuvième résolution ne se cumulent pas.

⁽⁴⁾ Le nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des options de souscription d'actions ouvertes et non levées ne pourra jamais être supérieur au tiers du capital social. Le Conseil d'administration ne pourra procéder à des attributions gratuites d'actions qu'à compter du 15 juin 2008 inclus.

⁽⁵⁾ Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des BSA qui seraient attribués, ajouté (i) au nombre d'actions auquel seraient susceptibles de donner droit les options de souscription d'actions le cas échéant attribués en vertu de la dix-huitième résolution et (ii) au nombre d'actions gratuites le cas échéant attribuées en vertu de la dix-neuvième résolution, ne pourra pas excéder un total de 700.000 actions

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

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

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

A la date d'enregistrement du présent rapport annuel, la Société ne détient aucune de ses actions, et aucune de celles-ci n'est détenue pour son compte.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

À la date du présent document, il existe :

- (i) 568 500 actions gratuites (après ajustement effectué suite à la division par 10 de la valeur nominale des titres de la Société décidée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 15 octobre 2007).

	Attribution 4	Attribution 5
Date de l'Assemblée Générale		20 juin 2006
Nombre d'actions gratuites autorisées ⁽¹⁾		570 000
Durée du plan : jusqu'au		20 novembre 2009
Date du Conseil d'administration ayant approuvé		21 septembre 2006
Caractéristiques		
Durée minimale d'acquisition à compter de la date d'effet du droit à l'attribution		2 ans
Durée minimale de l'obligation de conservation		2 ans
Actions gratuites attribuées par le Conseil d'Administration		
Date d'attribution (Conseil d'Administration)	5 février 2008	10 juillet 2008
Nombre d'actions gratuites attribuées : ⁽²⁾		
- dont aux mandataires sociaux	15 600	-
- dont aux salariés non mandataires sociaux	10 000	17 400
Effet dilutif ⁽³⁾	0,2%	0,2%

⁽¹⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites initialement autorisées de 57 000 a été également ajusté.

⁽²⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre d'actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux a été également ajusté.

⁽³⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions, soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 11 038 069 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

Il est à noter par ailleurs que les droits à l'attribution desdites actions gratuites sont fixés de manière individuelle pour chaque bénéficiaire : les droits d'attribution seront ainsi confirmés, selon les cas :

- en fonction de la présence dudit attributaire à des dates prédéfinies par le Conseil d'Administration,
- en fonction de la réalisation d'objectifs commerciaux,
- en fonction de la réalisation, par la Société, d'une opération d'introduction en bourse, d'une opération de fusion / acquisitions ou d'une opération de cession totale ou partielle selon les cas avant le 21 septembre 2008 ou avant le 26 avril 2009.

- (ii) 32 501 options de souscriptions pouvant donner lieu à l'exercice de 325 010 actions de la Société suite à la décision de l'Assemblée Générale des actionnaires du 15 octobre 2007 de diviser la valeur nominale des titres par 10.

	Plan 2001-I	Plan 2002-I
Date de l'Assemblée Générale	1 juin 2001	14 juin 2002
Nombre de titres pouvant faire l'objet d'options ⁽²⁾	400 000	400 000
Date d'arrêté du plan par le Conseil d'administration	1 juin 2001 ⁽¹⁾	14 juin 2002 ⁽¹⁾
Date limite d'attribution des stocks-options	14 août 2005	
Nombre de titres ayant fait l'objet d'attribution d'options ⁽³⁾	400 000	223 380
- dont celles attribuées aux mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles attribuées aux salariés	400 000	143 380
Date d'expiration	10 ans à compter de la date d'attribution	
Prix de souscription	Selon la date d'attribution ⁽⁴⁾	
Nombre d'actions souscrites au 30 septembre 2007	-	-
Nombre de titre équivalents au nombre d'options annulées ⁽³⁾	212 350	86 020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ⁽³⁾	187 650	137 360
- dont celles pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	0	80 000
- dont celles pouvant être souscrites par les attributaires salariés	187 650	57 360
Effet dilutif ⁽⁵⁾	1,7%	1,2%

⁽¹⁾ Ces plans ont été complétés par une décision du Conseil d'administration en date du 25 octobre 2002.

⁽²⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres pouvant faire l'objet d'options a été ajusté de 40 000 à 400 000.

⁽³⁾ Compte tenu des ajustements réalisés sur le capital social de la Société dans le cadre de la 6^{ième} résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 15 octobre 2007 (division de la valeur nominale des actions par 10), le nombre de titres ayant fait l'objet d'options a été ajusté.

⁽⁴⁾ Le prix d'exercice correspond au prix déterminé par le Conseil d'Administration lors de l'attribution des options de souscription d'action. Compte tenu des ajustements intervenus sur le capital social, il a été déterminé à 8,12 euros pour toutes les options attribuées avant le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 156 650 actions), et à 8,53 euros pour les options attribuées après le 5 octobre 2001 (le total de ces options pouvant donner lieu à l'émission d'un total de 168 360 actions). Le prix d'exercice moyen pondéré des options en circulation est de 8,332 euros.

⁽⁵⁾ Sur la base d'un capital social de 10 143 059 actions, soit une dilution calculée sur la base d'un capital dilué de 11 038 069 actions en tenant compte de l'ensemble des actions gratuites attribuées et de l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'action exerçables encore en circulation.

21.1.5 Droit d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation de capital

Néant

21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de la placer sous option

A la date d'enregistrement du présent document, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente consenties par la Société portant sur ses actions.

21.1.7 Évolution du capital social en 2008

Date et descriptif opération	Montant opération sur le capital social	Montant prime d'émission, de fusion,...	Nbre de titres concernés	Valeur nominale du titre	Montant capital social post opération	Nombre d'actions composant le capital social
Capital social en début d'exercice 2008				0,10 €	976 680,90 €	9 766 809 actions
CA 23/09/2008						
Augmentation de capital par exercice de BSA	3 175,00 €	55 242,89 €	31 750 actions	0,10 €	979 855,90 €	9 798 559 actions
et acquisition définitive d'actions gratuites	34 450,00 €	-34 450,00 €	344 500 actions	0,10 €	1 014 305,90 €	10 143 059 actions

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social (nouvel article 3 des statuts suite à l'AGE du 26/11/2008)

La société a pour objets tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche fondamentale et appliquée en biologie et santé humaines, animales ou végétales, ou en microbiologie bactérienne, virale ou fongique,
- l'industrialisation de technologies ou de procédés biologiques, chimiques ou pharmaceutiques,
- le développement, la production, le marketing et la commercialisation de produits biologiques, chimiques ou pharmaceutiques,
- le développement, la production, le marketing et la commercialisation de services scientifiques, informatiques, documentaires ou réglementaires,
- le conseil, le support et la communication scientifiques ou techniques,
- l'hébergement de sociétés extérieures ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes et leur soutien logistique,
- la sous-traitance de travaux, études, productions et commercialisations de produits ou services pour des sociétés extérieures ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes,
- le dépôt, l'enregistrement, le maintien, l'exploitation, l'acquisition, la cession et l'aide à la négociation de titres de propriété intellectuelle (brevets, marques, modèles) ou de titres d'exploitation (licences, autorisation de mise sur le marché et en général tout accord officiel ou entre tiers de nature similaire),

pour tous les domaines ayant trait aux sciences de la vie au sens large et en particulier aux secteurs industriels suivants :

- biotechnologie
- bioinformatique,
- chimie thérapeutique,
- pharmacie, et en particulier tout ce qui a trait à la découverte, au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation de médicaments thérapeutiques ou préventifs, ou d'outils biologiques d'aide au diagnostic,
- cosmétologie,
- agronomie,
- nutrition et alimentation,
- environnement,
- développement durable.

Elle pourra à cet effet :

- participer par voie de création de sociétés nouvelles, de filiales, de fusion, d'apport, de participation, de souscription d'actions, de parts, de titres ou d'obligations ou de quelque autre manière que ce soit dans toute entreprise ou société ayant un ou plusieurs objets similaires ou connexes, et
- généralement, toutes opérations mobilières, immobilières, financières ou commerciales se rattachant directement ou indirectement à l'un ou plusieurs des objets précités ou à tous objets similaires ou connexes ou susceptibles d'en faciliter la réalisation.

21.2.2 Dispositions statutaires relatives aux membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 11 à 15 des statuts)

(a) Composition du Conseil d'Administration (extraits des articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La Société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites prévues par la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au Conseil d'Administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Pendant la durée de son mandat chaque administrateur doit être propriétaire d'au moins une action de la Société. (...) La durée des fonctions des administrateurs est de deux années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Le mandat d'un administrateur prend 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 administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le Conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus proche assemblée générale ordinaire. (...)

Tout administrateur nommé en remplacement d'un autre administrateur dont le mandat n'est pas expiré ne demeure en fonction que pendant la durée du mandat de son prédécesseur restant à courir.

Un salarié de la Société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Les administrateurs ne peuvent être âgés de plus de 77 ans. Par ailleurs, le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le Conseil fixe sa rémunération.

Le président organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du Conseil d'Administration ne peut être âgé de plus de 68 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle son successeur sera nommé. Sous réserve de cette disposition, le président du Conseil est toujours rééligible.

(b) Réunion du Conseil d'Administration (article 12 des statuts)

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du Conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Toutefois, lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, le tiers au moins des membres du conseil peut demander au président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Les réunions du conseil ont lieu, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France indiqué dans la convocation.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres en fonction.

Les décisions du Conseil d'Administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le Conseil d'Administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, même par lettre, télégramme, télex ou télécopie, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du Conseil d'Administration sont valablement certifiés par le président du Conseil d'Administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

(c) Pouvoirs du Conseil d'Administration (article 13 des statuts)

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 exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le Conseil d'Administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi.

(d) Direction générale (article 14.1 des statuts)

La direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général 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 des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il 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 exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du Conseil d'Administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le Conseil d'Administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées ci-dessus. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires

Le choix du Conseil d'Administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du Conseil d'Administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article L. 706-43 du code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

(e) Directeurs généraux délégués (article 14.2 des statuts)

Sur la proposition du directeur général, le Conseil d'Administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le Conseil d'Administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'Administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'Administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

(f) Censeurs (article 15 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du Conseil d'Administration, nommer des censeurs. Le Conseil d'Administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder 5, forment un collège. Ils sont choisis librement en raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée d'une année prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le Conseil d'Administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le Conseil d'Administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

(a) Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit « réserve légale ». Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement indiqué ci-dessus, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes seront prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le Conseil d'Administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du Code de commerce pourra accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

(b) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

(c) Limitation au droit de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

(d) Droits de vote double

Il n'existe pas de droits de vote double.

(e) Titres au porteur identifiable (article 8.2 des statuts)

La Société pourra, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.4 Assemblées générales

(a) Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique en lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment 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'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

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

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le Conseil d'Administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le Conseil d'Administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du Conseil d'Administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

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

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

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

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

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

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

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du Conseil d'Administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

(b) Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.5 Dispositions statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société

Néant

21.2.6 Franchissements de seuils statutaires

Il n'existe pas de stipulations particulières dans les statuts de la Société régissant des déclarations de franchissement de seuils.

Il est toutefois rappelé les règles applicables aux actionnaires de la Société du fait de sa cotation sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris : les franchissements à la hausse ou à la baisse par toute personne agissant seule ou de concert de seuils de participation représentant 50 % ou 95 % du capital ou des droits de vote de la Société doivent être communiqués à la Société et au public dans un délai de 5 jours de bourse suivant la date de réalisation effective de ces franchissements de seuils.

21.2.7 Nantissements, garanties, sûretés sur les actifs

Néant

22 CONTRATS IMPORTANTS

Il n'existe aucun contrat important autre que ceux conclus dans le cadre des activités courantes de la Société.

Les contrats de licence suivants ont été formés par la Société (voir également paragraphe 11.4. du présent document « Accords de licences au profit de la Société ») :

- Le Contrat de licence et de coopération DualSystems Biotech AG ;
- Les contrats de licences portant sur l'inécalcitol et notamment : le Contrat de licence avec l'Université Catholique de Louvain et l'Université de Gand, et les contrats de licence avec la société Théramex ;
- Le Contrat de licence Institut Pasteur ;
- Le Contrat de licence Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) ;
- Le Contrat de licence The Research Foundation of State University of New York.

23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS

État Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

HYBRIGENICS atteste que, pendant la durée de validité du présent document, les copies des documents suivants peuvent être consultés et/ou demandés au siège de la Société :

- les statuts de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande d'HYBRIGENICS, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document ;
- les informations financières historiques d'HYBRIGENICS et ses filiales pour chacun des trois exercices précédents la publication du présent document.

Ces documents sont disponibles sur support papier sur simple demande auprès d'HYBRIGENICS, ainsi que sur son site internet.

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Néant.



hybrigenics SA

3-5 impasse Reille

75014 Paris - France

tel. +33 (0)1 58 10 38 00

fax +33 (0)1 58 10 38 49

contact@hybrigenics.com