

L'EXCELLENCE DANS L'INNOVATION / TRAITEMENT DU CANCER ET DES MALADIES INFLAMMATOIRES / DES LIENS FORTS AVEC LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT / LA GOUVERNANCE, AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT / DES ENJEUX THÉRAPEUTIQUES IMMENSES / MARSEILLE IMMUNOPÔLE, CENTRE MONDIAL D'EXCELLENCE EN IMMUNOTHÉRAPIE / DES AVANCÉES SIGNIFICATIVES DANS LES PROGRAMMES PROPRIÉTAIRES / NOS PARTENARIATS SE CONCRÉTISENT / CRÉER UNE INTELLIGENCE COLLECTIVE / LIRILUMAB ENGAGÉ DANS 3 ESSAIS CLINIQUES / CRÉER DES MÉDICAMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE INNOVANTS / ANTICORPS MONOCLONAUX, UN OUTIL AU SERVICE DES THÉRAPIES CIBLÉES / UNE PLATEFORME ANTICORPS À HAUT DÉBIT / AU BÉNÉFICE DE TOUTES NOS PARTIES PRENANTES

VOS CONTACTS

business@innate-pharma.com
corporate@innate-pharma.com
investors@innate-pharma.com
medical@innate-pharma.com
press@innate-pharma.com
science@innate-pharma.com

Pour plus informations, rendez-vous
sur : www.innate-pharma.com



innate pharma

117 avenue de Luminy - Marseille, 13276 – FRANCE
Tél. +33 (0)4 30 30 30 30 - Fax +33 (0)4 30 30 30 00 - Mail: info@innate-pharma.com

INNATE PHARMA, 2013 - Conception / Réalisation : **atcg** / contact@atcg-partners.com - Design : Emmanuelle Atteia - Photos : Jean-Marie Huron et Hélène Sicard, tous droits réservés.

RAPPORT D'ACTIVITÉ & DE RESPONSABILITÉ 2012



innate pharma

CARTE D'IDENTITÉ INNATE PHARMA

INNATE PHARMA EST UNE SOCIÉTÉ BIOPHARMACEUTIQUE DÉVELOPPANT DES MÉDICAMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE INNOVANTS POUR LE TRAITEMENT DU CANCER ET DES MALADIES INFLAMMATOIRES.

La Société est spécialisée dans le développement d'anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs et des voies de régulation de cellules de l'immunité innée. Son approche innovante a été validée par l'industrie pharmaceutique au travers de deux accords de licence majeurs avec des leaders du secteur : Novo Nordisk A/S et Bristol-Myers Squibb. Basée à Marseille depuis sa création en 1999 et introduite en bourse sur NYSE-Euronext Paris en 2006, Innate Pharma emploie aujourd'hui 83 collaborateurs.

PORTEFEUILLE PRODUITS

PROGRAMME	INDICATION	AVANCEMENT	PARTENAIRE
Lirilumab (IPH2102/BMS-986015)	Leucémie aigüe myéloïde Tumeurs solides en combinaison avec ipilimumab Tumeurs solides en combinaison avec nivolumab	Phase II Phase I Phase I	Bristol-Myers Squibb
IPH2201/NN8765	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I	Novo Nordisk A/S
IPH41	Lymphome cutané des cellules T	Recherche préclinique	Propriétaire
IPH33	Inflammation, Auto-immunité	Recherche préclinique	Propriétaire
Recherche 1	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 2	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 3	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 4	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire

ÉVÉNEMENTS 2012

JANVIER : Publication dans la prestigieuse revue *Science* d'une découverte du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, partenaire académique historique d'Innate Pharma, sur la régulation du système immunitaire via le récepteur NKp46. Innate Pharma et l'INSERM co-détiennent les droits de propriété intellectuelle relatifs à cette découverte.

MARS : Le club « Innate en Actions » est créé et accueille ses premiers actionnaires individuels.

AVRIL : Table ronde sur l'immunité innée, co-organisée par Bristol-Myers Squibb France et Innate Pharma, avec la participation de deux Prix Nobel de Médecine 2011.

SEPTEMBRE : Autorisation de l'essai clinique EffiKIR dans la leucémie aigüe myéloïde, premier essai de Phase II pour lirilumab.

SEPTEMBRE : Visite du siège et des laboratoires d'Innate Pharma avec les membres du club.

OCTOBRE/DÉCEMBRE : Annonce de deux essais cliniques de Phase I combinant lirilumab et ipilimumab d'une part et lirilumab et nivolumab, d'autre part, dans les tumeurs solides.

DÉCEMBRE : Recrutement du premier patient pour l'essai clinique EffiKIR.

QU'EST-CE QUE L'IMMUNITÉ ?

IMMUNITÉ ADAPTATIVE



Macrophages Lymphocytes B Lymphocytes T

IMMUNITÉ INNÉE



Cellules dendritiques Cellules NK Lymphocytes $\gamma\delta$ Cellules NKT

Le système immunitaire est un ensemble de mécanismes de défense de l'organisme face au « non-soi » : agents infectieux, mais aussi transformations des cellules du soi, lors du processus de cancérisation notamment.

C'est un système complexe que l'on peut schématiser en deux volets :

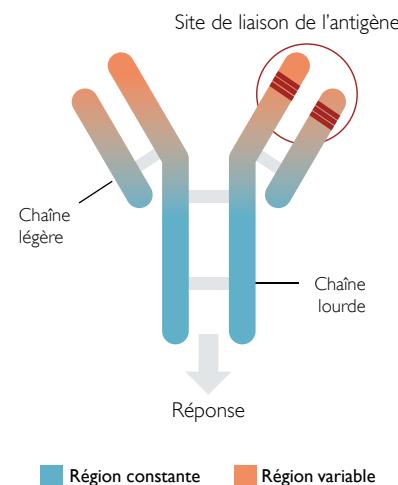
- L'immunité innée, présente chez tous les êtres vivants, est capable de s'attaquer à tout agent extérieur ou « anormal ». Elle constitue la première barrière du système immunitaire car elle réagit de façon quasi instantanée contre la situation pathologique et transmet des informations qui mobilisent l'autre compartiment du système. C'est dans ce domaine qu'Innate Pharma a un positionnement unique depuis sa création.
- L'immunité adaptative a besoin de quelques jours pour se mettre en place et n'est présente que chez les vertébrés. Elle est plus spécifiquement dirigée contre le pathogène et elle est dotée d'une « mémoire ». C'est l'immunité adaptative que l'on met en jeu dans la vaccination par exemple.

QU'EST-CE QUE L'IMMUNOTHÉRAPIE ?

L'immunothérapie désigne des traitements agissant sur le système immunitaire pour le stimuler (dans la prévention ou le traitement des cancers ou des infections) ou au contraire l'inhiber (dans le traitement des maladies inflammatoires). Les produits d'immunothérapie relèvent de plusieurs familles de médicaments : des thérapies cellulaires, des molécules chimiques et des molécules biologiques.

Parmi ces dernières, une catégorie a connu un fort succès dans le traitement de certains cancers et de certaines pathologies inflammatoires chroniques : les anticorps.

QU'EST-CE QU'UN ANTICORPS ?



Les anticorps sont l'une des composantes de notre système immunitaire. Ce sont de grandes molécules biologiques qui ont une forme très particulière de « fourche » et qui ont la capacité de reconnaître et accrocher de façon spécifique certaines cibles (région variable) par une de leur extrémité tandis que l'autre extrémité (région constante) peut servir de support à une fonction, par exemple, la destruction des cellules ainsi reconnues. Il existe plusieurs catégories d'anticorps thérapeutiques dont les modalités d'action sont différentes. Ces dernières années, une nouvelle catégorie d'anticorps actifs contre les cancers a émergé : les anticorps immunomodulateurs. C'est à cette classe que les deux anticorps d'Innate Pharma les plus avancés appartiennent.

Un dossier complet sur les anticorps a été publié dans la Lettre aux actionnaires n°10 de novembre 2012, téléchargeable sur www.innate-pharma.com

« LE LANCEMENT DE TROIS ÉTUDES CLINIQUES AVEC LIRILUMAB EST À LA FOIS UNE AVANCÉE ÉCONOMIQUE ET UNE RECONNAISSANCE. »

MADAME, MONSIEUR, CHER ACTIONNAIRE,

Ce nouveau rapport annuel est aussi notre premier rapport de responsabilité sociale et environnementale. Nous n'avons bien sûr pas attendu cette année pour assumer pleinement notre responsabilité d'entreprise avec trois priorités :

- La première est en lien direct avec notre objet social : apporter des réponses innovantes à des besoins thérapeutiques non satisfaits, grâce à l'exploration d'un nouveau champ scientifique, l'immunité innée. [\[Pages 6 et 7 \]](#)
- En poursuivant cet objectif, nous avons la capacité de créer énormément de valeur pour nos actionnaires en apportant des bénéfices thérapeutiques pour les patients. Mais nous nous situons dans un horizon de temps long qui est celui du développement pharmaceutique. Pour aboutir, nous devons créer une intelligence collective qui se construit aussi dans la durée et qui constitue l'un de nos plus précieux actifs. Nous travaillons donc en permanence au développement des compétences individuelles et collectives présentes dans la Société, en particulier par la formation et l'ouverture au monde universitaire. [\[Pages 12 et 13 \]](#)
- Innate Pharma est aussi une entreprise ancrée dans son territoire. Nous sommes directement issus de l'environnement universitaire marseillais, en pointe dans la recherche en immunologie, avec qui nous entretenons des liens multiples de collaboration et d'échanges à tous niveaux. Par notre action, nous contribuons à positionner Marseille comme centre mondial d'excellence en immunothérapie.

En regardant l'année 2012 avec ce prisme, nous pouvons être fiers du travail accompli. La mise en œuvre de notre partenariat avec Bristol-Myers Squibb, avec le lancement de trois études cliniques pour notre molécule la plus avancée, lirilumab, est à la fois une avancée économique et une reconnaissance :

- Avancée économique, puisque nous franchissons ainsi de nouvelles étapes de création de valeur, notamment avec l'étude EffiKIR, et ouvrons de nouveaux potentiels thérapeutiques grâce aux études cliniques qui testent lirilumab en combinaison avec d'autres molécules de Bristol-Myers Squibb dans des indications de tumeurs solides, que nous n'avions pas explorées en clinique jusqu'à présent. [\[Pages 8 et 9 \]](#)
- Reconnaissance, parce que notre partenaire est l'un des principaux groupes biopharmaceutiques mondiaux, précurseur dans le développement des anticorps immunomodulateurs. L'existence et les modalités de notre partenariat sont une reconnaissance du potentiel thérapeutique de notre approche, ainsi que de la qualité et du professionnalisme de notre recherche et de notre organisation toute entière.
- Reconnaissance aussi du monde médical : l'étude EffiKIR fédère les deux principaux groupes collaboratifs qui travaillent sur la leucémie aigüe myéloïde en France, réunissant ainsi tous les centres français impliqués dans le traitement de cette maladie.

« Nous sommes déterminés à poursuivre sur la voie de l'excellence dans l'innovation, au bénéfice de toutes nos parties prenantes. »

Notre mobilisation sur les avancées de lirilumab ne nous a pas fait perdre de vue le développement de l'entreprise à long terme :

- Nos programmes propriétaires ont connu des avancées significatives, avec la sélection d'un candidat-médicament pour IPH33 et suffisamment de progrès dans le programme IPH41 pour viser un résultat similaire en 2013. Ces programmes en devenir sont importants pour notre avenir. [\[Pages 10 et 11 \]](#)
- Avec le lancement opérationnel de notre plateforme anticorps à haut débit, un investissement financier et humain que nous conduisons depuis plusieurs mois, nous nous sommes également dotés des moyens d'accélérer notre processus de génération et de validation de nouveaux candidat-médicaments. Nous gagnons en productivité et en efficacité.
- Enfin, sur le plan sociétal et territorial, nous avons mis sur les rails le projet de Marseille Immunopôle. Bien sûr, un long chemin reste à parcourir, mais à moyen terme, ce projet confortera l'avance de Marseille en immunologie et en immunothérapie. Il permet également de créer de nombreux emplois, d'attirer les meilleurs chercheurs, et d'offrir de nouvelles opportunités aux personnes et aux entreprises de la région. [\[Pages 14 et 15 \]](#)

Les prochains résultats cliniques pour lirilumab sont attendus dès 2015. D'ici-là, nous ne serons pas inactifs :

- Nous travaillons activement pour trouver un partenaire pour IPH33 et pourrions aboutir dès 2013.
- Pour IPH41, nous visons la sélection d'un candidat-médicament d'ici la fin de l'année, avec l'ambition de mener ensuite le développement clinique de manière autonome.
- De nombreux autres projets occupent déjà nos équipes et je sais que nos collaborateurs restent focalisés sur notre développement à long terme.
- Enfin, nous poursuivrons la mise en place de Marseille Immunopôle, avec l'objectif de trouver des partenaires industriels d'envergure internationale et de préparer la création de CIMTECH, Centre d'ImmunoTechnologie, qui sera l'une des pierres angulaires de ce projet, avec une ouverture prévue en 2014.

Vous le voyez, la passion qui nous anime est intacte et nous sommes déterminés à poursuivre sur la voie qui est la nôtre depuis toujours : l'excellence dans l'innovation, au bénéfice de toutes nos parties prenantes.

« Les prochains résultats cliniques pour lirilumab sont attendus dès 2015. D'ici-là, nous ne serons pas inactifs. »



PAR HERVÉ BRAILLY

DIRECTEUR GÉNÉRAL
ET CO-FONDATEUR
D'INNATE PHARMA

L'IMMUNOTHÉRAPIE

UNE NOUVELLE APPROCHE

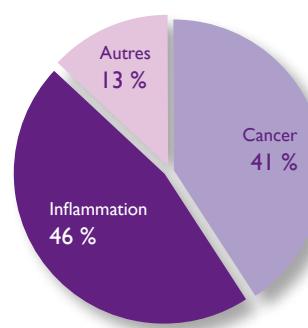
CANCER

Des enjeux thérapeutiques immenses pour une maladie aux multiples facettes

Le cancer est la première cause de mortalité dans le monde, avec, selon l'OMS, 7,6 millions de décès en 2008 (environ 13% de la mortalité mondiale). Ce chiffre devrait continuer à progresser pour dépasser 11 millions de personnes en 2030. Plus de 10 millions de nouveaux cas sont recensés dans le monde chaque année et les besoins médicaux liés au cancer continuent d'augmenter, notamment avec l'extension de l'espérance de vie de la population.

Face à cette augmentation constante du nombre de malades, les traitements disponibles ne permettent que rarement la guérison complète. De plus, ces traitements génèrent d'importants effets secondaires qui limitent leurs bénéfices. L'enjeu est donc non seulement de mieux guérir les patients mais également de leur apporter une amélioration sensible de la qualité de vie pendant et après les traitements. Il s'agit aussi de développer des stratégies de plus en plus « ciblées », spécifiques de certaines tumeurs ou mécanismes de transformation cancéreuse, mais aussi spécifiques aux patients et à leur profil génétique, pour développer une médecine plus personnalisée.

Marché mondial des anticorps monoclonaux par indication thérapeutique (Nature Biotechnology, Nov 2011)



62,2 Md USD : chiffre d'affaires mondial 2011 des médicaments anti-cancer (+5,5%)¹

1/3 des médicaments approuvés aux États-Unis en 2012 sont des anti-cancéreux²

INFLAMMATION CHRONIQUE

Des besoins médicaux considérables et des traitements principalement symptomatiques

Les maladies inflammatoires chroniques regroupent un large spectre de pathologies telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, les thyroïdites,... et sont globalement très fréquentes, affectant 0,5 à 1% de la population.

Ces maladies résultent de dérèglements et d'un emballement du système immunitaire dont les causes peuvent être exogènes ou internes, mais sont globalement mal connues.

L'essentiel des traitements existants vise à diminuer l'activité immunitaire avec des immunosuppresseurs. À ce jour, les résultats restent toutefois insuffisants. Une large proportion de patients ne réagit pas de manière satisfaisante aux traitements qui génèrent par ailleurs d'importants effets secondaires et une diminution de la qualité de vie. De plus, ces traitements ciblent pour la plupart des symptômes de l'inflammation et non leurs causes, et n'apportent donc pas de guérison à long terme.

SUCCÈS DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Le marché des anticorps monoclonaux est en constante progression. Évalué à 18 milliards de dollars US en 2006, il avait atteint 40 milliards en 2010. Sur la période 2010-2016, le taux de croissance annuel moyen devrait dépasser les 8%, ce qui en fait le segment le plus dynamique du marché des médicaments. Ce succès s'explique en particulier par la possibilité de concevoir ces médicaments de façon rationnelle, avec une grande spécificité pour leur cible, ce qui limite les effets secondaires.

> 30 Md USD : chiffre d'affaires mondial des médicaments d'origine biologique (+10% par an)³ dans des indications d'inflammations chroniques

> 40 Md pour le marché mondial des anticorps monoclonaux (+8%)⁴



De gauche à droite : Jules Hoffmann, Directeur de Recherche émérite au CNRS ; Bruce Beutler, Directeur du Center for the Genetics of Host Defense, University of Texas Southwestern Medical School, à Dallas ; Jean-Yves Blay, Responsable du département d'oncologie du pôle de recherche translationnelle du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Léon Bérard à Lyon ; Nils Lonberg, Senior Vice-Président en charge de la recherche et du développement de médicaments biologiques de Bristol-Myers Squibb ; Eric Vivier, Directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy et Philippe Kourilsky, Professeur au Collège de France (Chaire d'immunologie moléculaire) et Membre de l'Académie des Sciences.

RETOUR SUR LA TABLE RONDE IMMUNITÉ INNÉE

Pr. Philippe KOURILSKY

« L'immunologie est désormais l'une des principales sources de nouveaux médicaments contre les cancers et, à l'avenir, son importance ne fera qu'augmenter. »

Dr. Jules HOFFMANN

« Durant ces 20 dernières années les progrès de l'immunologie ont été considérables. Je suis très optimiste. L'association étroite entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est porteuse de beaucoup d'espoirs pour le futur. »

Pr. Jean-Yves BLAY

« Au cours des 5 dernières années, la vision de l'immunothérapie a radicalement changé. Aujourd'hui, nous avons besoin de biomarqueurs pour stratifier les traitements de nos patients. Nous avons également besoin de traiter non seulement la tumeur mais aussi son environnement. C'est ce qui nous offrira des outils thérapeutiques indépendants du type tumoral. »

Dr. Nils LONBERG

« Dans 10 ans, le cancer sera vu d'une façon complètement différente et les cliniciens utiliseront une approche intégrée associant la chimiothérapie, la radiothérapie, les immunothérapies et les thérapies ciblant la tumeur. »

L'IMMUNOTHÉRAPIE EN 5 DATES

- 1995 : première immunothérapie enregistrée dans le traitement du cancer
- 1998 : premier anticorps cytotoxique (cancer) et premier anticorps anti-TNF (inflammation chronique)
- 2010 : premier vaccin thérapeutique anti-cancer
- 2011 : premier anticorps immunomodulateur
- 2012 : plus de 20 anticorps immunomodulateurs en développement dans le monde

NOS PARTENARIATS SE CONCRÉTISENT

LIRILUMAB, LICENCIÉ À BRISTOL-MYERS SQUIBB EN 2011, ENGAGÉ DANS 3 ESSAIS CLINIQUES

En 2011, Innate Pharma signait l'un des plus gros accords de licence de la biotech européenne pour un produit en Phase I, avec un des majors de l'industrie pharmaceutique mondiale, Bristol-Myers Squibb, pour l'anticorps lirilumab (IPH2102/BMS986015).

Ce partenariat s'est concrétisé en 2012 avec le lancement de 3 essais cliniques :

- Un essai de Phase II randomisé et contrôlé par placebo testant lirilumab en traitement de maintenance chez des patients âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde (« LAM ») en première rémission complète (essai « EffiKIR ») ;
- Deux essais de Phase I testant lirilumab en combinaison avec deux anticorps immunomodulateurs de Bristol-Myers Squibb : ipilimumab (anti-CTLA-4, approuvé) d'une part, et d'autre part avec nivolumab, un anticorps anti-PD-1 en cours d'investigation en Phase III (BMS-936558).

Au total, ces essais devraient concerter environ 450 patients.

ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS AUX TUMEURS SOLIDES

Parmi les trois essais cliniques engagés, les deux menés en combinaison avec des anticorps de Bristol-Myers Squibb ciblent des tumeurs solides telles que certains cancers du poumon, de la prostate ou encore le mélanome, tous en stade avancé. Il s'agit d'un élargissement important des indications potentielles par rapport aux travaux initiaux d'Innate Pharma qui portaient uniquement sur les cancers du sang.

LE PARTENARIAT BRISTOL-MYERS SQUIBB APPORTE À INNATE PHARMA DE NOMBREUX ATOUTS

À la signature du partenariat avec Bristol-Myers Squibb en 2011, Innate Pharma a perçu 35,3 MUSD. Le contrat prévoit également des paiements d'étape en fonction de l'atteinte ou non de certains objectifs de développement. Le total des paiements peut atteindre 430 MUSD et Innate Pharma sera éligible à des redevances sur les ventes.

Au-delà de l'aspect financier, ce partenariat signe l'engagement du leader mondial en immuno-oncologie dans un développement de lirilumab à l'échelle internationale. Cela permet notamment de tester le candidat-anticorps en combinaison avec des produits de Bristol-Myers Squibb et d'élargir les indications potentielles.

Enfin, Bristol-Myers Squibb prend en charge le financement des études cliniques et de l'ensemble du développement de lirilumab.

LE PROGRAMME IPH2201/NN8765 AVEC NOVO NORDISK A/S

Issu d'un contrat de collaboration et de recherche entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S, IPH2201/NN8765 est un anticorps monoclonal au mécanisme d'action innovant. Il est actuellement testé dans un essai clinique de Phase I dans la polyarthrite rhumatoïde. L'ensemble du développement est pris en charge par Novo Nordisk A/S. Innate Pharma est éligible à des paiements d'étape pouvant aller jusqu'à 25 M€ et à des redevances sur les ventes.



PREMIER ESSAI CLINIQUE DE PHASE II POUR LIRILUMAB, EFFIKIR EST MENÉ EN PARTENARIAT AVEC LES DEUX GROUPES COOPÉRATIFS HOSPITALIERS FRANÇAIS SPÉCIALISTES DE LA LAM

EffiKIR est le premier essai de Phase II testant le lirilumab. Il cible la leucémie aiguë myéloïde (LAM), un cancer de la lignée myéloïde des cellules sanguines, caractérisé par une accumulation rapide de cellules anormales dans la moelle osseuse et le sang. Aux États-Unis comme en Europe, la LAM est la forme de leucémie aiguë la plus fréquente chez l'adulte. Actuellement, la première ligne de traitement est la chimiothérapie dont le but est de diminuer le nombre de cellules cancéreuses. L'une des thérapies post-rémission les plus efficaces est la greffe de moelle osseuse. Elle est cependant rarement réalisable chez les patients âgés, du fait de sa toxicité et du risque de rechute leucémique qui reste très élevé. Il existe donc dans la LAM, et particulièrement chez les sujets âgés, un réel besoin thérapeutique pour une prévention efficace des rechutes avec un meilleur profil de tolérance que les traitements existants.

EffiKIR est promue par Innate Pharma et conduite en France, avec la participation des deux groupes coopératifs cliniques, ALFA et GOELAMS*.



Dr. Renaud BUFFET,
Directeur Senior,
Développement Clinique

« EffiKIR est une des premières études cliniques fédérant les efforts des deux groupes coopératifs français de recherche sur la leucémie aiguë myéloïde. La France dispose d'excellents réseaux d'investigateurs-hématologues qui ont mené des études cliniques majeures dans le développement de médicaments contre les myélomes, les lymphomes et les leucémies. Ici, nous prenons appui sur les organisations françaises de recherche sur la LAM pour recruter 150 patients dans le temps le plus court possible, en assurant l'homogénéité des traitements antérieurs, ce qui contribue à garantir la qualité des résultats. »



Dr. Jérôme TIOLIER,
Vice-Président Exécutif,
Directeur du
Développement

« Innate Pharma est le promoteur d'EffiKIR : c'est une reconnaissance de nos capacités à mettre en place et gérer cet essai, le premier de Phase II testant lirilumab en monothérapie et contrôlé par placebo.

Cette première pour Innate Pharma est aussi le résultat de contacts noués depuis plusieurs années avec les investigateurs français du domaine à travers les groupes coopératifs. Conformément à nos objectifs stratégiques, notre organisation accroît ses capacités internes de développement étape par étape, et s'appuie pour ce faire sur ses partenariats. »

4 études cliniques en cours :

1 avec IPH2201 et 3 avec lirilumab dont

2 essais en combinaison avec des molécules de Bristol-Myers Squibb

450 patients prévus dans les essais de lirilumab

84 patients prévus dans l'essai de IPH2201

15 collaborateurs dédiés au développement

PROGRAMMES DE RECHERCHE

PRÉPARER L'AVENIR

Les équipes de recherche d'Innate Pharma poursuivent également le développement de nouvelles molécules au sein de programmes propriétaires.

INFLAMMATION

Le programme IPH33 en recherche active de partenariat

Le programme IPH33 porte sur le développement d'anticorps anti-TLR3 dans des indications d'inflammation chronique. Le mécanisme d'action de IPH33 vise à bloquer le processus inflammatoire en amont des traitements actuellement disponibles. Ce produit pourrait cibler un spectre large d'indications, comme la broncho-pneumopathie obstructive chronique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde...

En 2012, un anticorps candidat a été identifié et humanisé. L'objectif est maintenant de valider ce candidat pour une entrée en développement pré-clinique réglementaire.

Comme les indications thérapeutiques potentielles sont très larges et nécessiteront des moyens importants, l'objectif d'Innate Pharma est de trouver un partenaire susceptible d'assurer le développement clinique d'IPH33.

CANCER

Un candidat-médicament d'ici fin 2013 pour IPH41

IPH41 est un programme d'anticorps cytotoxique (pouvant directement détruire la cellule ciblée) ciblant le récepteur KIR3DL2. Il pourrait présenter un intérêt pour certains types graves de lymphomes cutanés : le Mycosis Fongoïde transformé et le Syndrome de Sézary, des maladies rares et incurables.

En raison de la spécificité de l'expression de sa cible, IPH41 pourrait présenter une activité thérapeutique avec des effets secondaires réduits. Le mécanisme d'action envisagé pour IPH41 et l'indication orpheline permettent d'envisager une voie de développement simple, potentiellement à l'échelle des capacités d'Innate Pharma. IPH41 est actuellement en validation pré-clinique chez Innate Pharma.

L'objectif en 2013 est de sélectionner et valider un candidat pour entrer en développement pré-clinique réglementaire.

RECHERCHE PRÉ-CLINIQUE

La collaboration avec les partenaires académiques se poursuit

Innate Pharma continue de travailler sur d'autres cibles correspondant à des mécanismes d'action originaux, en interne et dans le cadre de programmes collaboratifs avec ses partenaires académiques.

En janvier 2012, l'équipe d'Eric Vivier, directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML », un centre de référence en immunologie) et co-fondateur d'Innate Pharma, a publié dans la revue *Science* les résultats de recherches sur les mécanismes d'action du récepteur NKp46 sur les cellules NK.

Ces recherches pourraient ouvrir la voie à de nouvelles solutions d'immunothérapie. Innate Pharma co-détient avec l'INSERM des droits de propriété intellectuelle sur cette découverte.



LA PLATEFORME ANTICORPS D'INNATE PHARMA

Innate Pharma s'est concentrée sur l'optimisation d'une des technologies principales d'obtention des anticorps monoclonaux. Sa plateforme génère des anticorps monoclonaux et gère leur humanisation. Depuis 2012, celle-ci est automatisée pour une génération à haut débit.

Côté innovation technologique, une approche originale permet d'effectuer la sélection des anticorps les plus intéressants très tôt dans le processus, sur des critères d'affinité (la partie variable de l'anticorps), mais aussi d'activité fonctionnelle (la partie constante) et donc de gagner un temps précieux dans le développement. Fruit d'un travail de plus d'un an, cet outil a représenté un investissement d'un demi-million d'euros en nouveaux équipements.



**Dr Benjamin ROSSI, Manager,
Recherche et Développement,
responsable opérationnel de la
plateforme anticorps**

« La mise en place de la plateforme robotisée a représenté un challenge passionnant. Nous avons développé les méthodologies d'obtention des anticorps humanisés puis nous nous sommes formés sur les robots afin d'automatiser ces procédés. Nous sommes donc passés en quelque sorte d'une fabrication sur-mesure à une petite usine, avec aujourd'hui deux robots qui nous permettent de produire des batteries complètes d'anticorps associant diverses caractéristiques pour les tester en parallèle et choisir, in fine, les plus prometteurs.

Nous avons donc beaucoup accéléré le délai de réponse aux hypothèses de recherche des équipes, ce qui permet de valider plus rapidement le potentiel d'un programme ou au contraire de prendre la décision de l'abandonner très tôt si les résultats ne sont pas concluants.

Au final, cela nous permet de multiplier nos pistes de recherche, donc nos chances de succès. C'est économiquement plus efficace et scientifiquement plus motivant. »

ENGAGEMENTS

POLITIQUE SOCIALE

L'activité d'Innate Pharma est concentrée sur la recherche-développement de médicaments. La société produit avant tout de la propriété intellectuelle et sa principale ressource réside donc dans ses collaborateurs et son intelligence collective.

DES COLLABORATEURS HAUTEMENT QUALIFIÉS DÉDIÉS À LA RECHERCHE

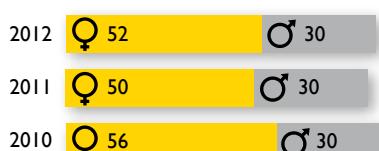
Au 31 décembre 2012, 76% du personnel est dédié aux activités de recherche et développement. Les ressources R&D ont été renforcées au cours des trois dernières années pour accompagner le développement de la plateforme anticorps et l'identification de nouvelles cibles. Cela s'est traduit en 2012 par deux créations de postes scientifiques. Les cadres représentent 67% du total des collaborateurs, et les salariés titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie 28%.

UN EFFECTIF JEUNE ET STABLE

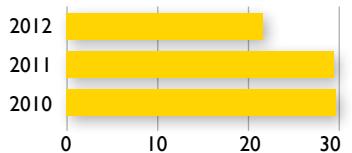
L'un des enjeux de la pérennité d'Innate Pharma repose sur sa capacité à attirer, retenir et motiver ses collaborateurs. En 2012, l'âge moyen des collaborateurs est de 37 ans, stable par rapport à l'année précédente.

Depuis la création de la Société, la rotation du personnel a toujours été faible avec, en 2012, deux créations de poste tandis qu'il n'y a eu aucun départ de personnel en CDI.

Effectifs moyens



Volume d'heures moyen de formation/salarié/an



83 collaborateurs
37 ans en moyenne

UNE VISION STRATÉGIQUE DE LA POLITIQUE DE FORMATION

La politique de formation d'Innate Pharma s'inscrit dans une perspective de long terme, sur la base d'actions visant à renforcer les compétences collectives et individuelles. Le volume de formation est maintenu, depuis les débuts de la Société, au-delà des obligations légales. Lors des entretiens annuels sont définies des actions de formations individuelles permettant à chacun de développer ses compétences en fonction des nouveaux besoins au sein des équipes-métiers. La Société et les représentants du personnel ont également mis en place des accords pour faciliter les formations à l'initiative des salariés (thèses de doctorat, formations qualifiantes, bilans de compétences, validation des acquis), en partage entre le temps de travail et le temps personnel. Le Droit Individuel à la Formation (DIF) peut être utilisé dans ce cadre ou pour des formations plus courtes.

En 2012, les salariés ont bénéficié en moyenne de 21,1 heures de formation. La formation du personnel enregistre une légère baisse par rapport aux années précédentes. Cette variation conjoncturelle s'explique par plusieurs facteurs, notamment la fin de formations qualifiantes en cours depuis 2 ou 3 ans, un moindre recrutement de profils débutants ou encore certains reports de formations.

21% des collaborateurs âgés de 45 ans ou plus
28% des collaborateurs titulaires d'un doctorat

En septembre 2012, tout le personnel d'Innate Pharma s'est retrouvé pour un séminaire interne de deux jours, avec sessions posters et travaux de groupes, notamment pour initier chacun aux différents métiers exercés et aux principaux projets menés par la Société.



DES LIENS FORTS AVEC LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT AU PLAN TERRITORIAL

Innate Pharma s'implique depuis plusieurs années dans la formation des jeunes avec une politique d'accueil de stagiaires, du collège au doctorat. De nombreuses collaborations se sont développées avec les équipes des centres de recherche partenaires, notamment le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy. L'objectif d'Innate Pharma est d'élargir cette démarche à d'autres établissements d'enseignement de la ville. La Société a ainsi, par exemple, développé une relation privilégiée avec le Lycée Marie Curie de Marseille et sa spécialité Technicien de Laboratoire (niveau BTS). Elle entretient également des liens étroits avec l'école d'Ingénieurs de Luminy Esil-Polytech, l'École Doctorale, la Faculté de Pharmacie de la Timone et certains établissements d'enseignement secondaire du territoire. Elle accueille régulièrement des étudiants pour des visites d'entreprise et participe à des forums-métiers organisés par les écoles.

Les actions de la Société dans ce domaine sont guidées par une ambition commune : contribuer à la formation et à l'insertion professionnelle des jeunes sur le territoire, contribuer à fixer l'emploi et à accroître le potentiel économique et scientifique de Marseille et de sa région.



Nathalie IVARS,
Directeur Ressources Humaines

« Nous recrutons essentiellement dans le bassin d'emploi local et notamment à travers nos partenariats avec les écoles. Les relations que nous entretenons avec ces dernières leur permettent d'avoir une vision juste des compétences attendues et des méthodes de travail utilisées dans le monde professionnel. Ainsi, les étudiants et jeunes diplômés bénéficient d'une bonne transition entre études et vie active. Ils peuvent prendre leurs fonctions et assurer leurs responsabilités dans un délai court. »

« En fonction des expertises recherchées, nous élargissons nos recrutements aux laboratoires académiques spécialisés dans notre champ de compétence ou encore, comme pour nos derniers recrutements, à des profils dotés d'une expérience industrielle et internationale. »



Stéphanie ZERBIB,
Ingénieur Recherche et Développement

« J'ai découvert Innate Pharma durant mes études d'ingénieur, car l'un des responsables de la Société était intervenant dans mon cursus à l'ESIL, située sur le campus de Luminy. En 2010, au moment de trouver un stage, j'ai naturellement contacté l'entreprise. Je fais désormais partie d'une équipe spécialisée en biologie moléculaire. Je suis aussi responsable d'un projet de recherche qui m'a permis de travailler sur de nombreuses autres technologies. »

« Enfin, je peux intervenir ponctuellement sur d'autres projets en fonction des besoins et de mes compétences. C'est un fonctionnement stimulant, qui permet une approche métier et une approche projet plus transversale. »

ENGAGEMENTS

ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

UN IMPACT ENVIRONNEMENTAL FAIBLE

Les activités d'Innate Pharma sont principalement des activités de recherche en laboratoire. La Société ne réalise pas d'activité de production ou de distribution. Elle ne consomme ni matières premières ni énergie fossile et ne produit pas de rejets significatifs de déchets ou de gaz à effet de serre. Elle ne génère aucune nuisance sonore particulière pour le personnel ou les personnes riveraines. Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et son personnel sont impliqués dans le développement durable au quotidien.

Le siège d'Innate Pharma est situé au sud de Marseille, sur le campus de Luminy et à proximité immédiate du Parc National des Calanques. La Société s'attache à entretenir le site dans le respect des bonnes pratiques environnementales, en minimisant les interventions pour préserver l'écosystème.

INNATE PHARMA ATTACHE BEAUCOUP D'IMPORTANCE À L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL DE SES ÉQUIPES

Le bâtiment dans lequel la Société s'est installée en 2009 est une construction des années 1960. A l'occasion de la rénovation des bâtiments, deux axes ont été privilégiés :

- l'amélioration des performances énergétiques et environnementales ;
- l'implication des collaborateurs dans la définition de leurs propres espaces de travail.

Les locaux, particulièrement les laboratoires, sont ainsi aménagés pour favoriser les échanges entre les chercheurs de différents domaines et stimuler la créativité. Ils sont équipés de matériel de pointe.

Cet environnement de travail préservé présente toutefois certains inconvénients comme l'éloignement du centre-ville et la faiblesse des infrastructures de transports en commun. Innate Pharma participe donc activement à la stratégie de développement du campus de Luminy avec des actions en matière d'aménagement d'infrastructures (services, sport, transport), de bourses d'emploi, de formations ou encore de mutualisation de services aux entreprises, avec l'Association Grand Luminy Technopole et l'équipe d'Opération Campus, programme pilote de renforcement de l'attractivité de l'Université Aix-Marseille.

LES FOURNISSEURS D'INNATE PHARMA SONT SITUÉS DANS DES PAYS À FAIBLE RISQUE DE CORRUPTION

Une partie non négligeable des activités d'Innate Pharma est confiée à des prestataires, notamment pour des activités requérant des agréments réglementaires particuliers (Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Laboratoire par exemple).

En 2012, pour la première fois, Innate Pharma a engagé un inventaire de la localisation géographique de ses principaux fournisseurs. Sur la base de l'échantillon audité (18 fournisseurs représentant 50% des paiements), 100% des prestataires sont situés dans des pays qui présentent un faible risque de corruption (note supérieure à 60 dans le Corruption Perception Index).

3 000 m² de bureaux et laboratoires au cœur des Calanques

60 tonnes équivalent CO₂ rejetées

1 000 m³ d'eau consommée

MARSEILLE IMMUNOPÔLE, POSITIONNER MARSEILLE COMME CENTRE D'EXCELLENCE MONDIAL EN IMMUNOLOGIE

L'implantation d'Innate Pharma dans le territoire marseillais a pour origine ses fondements scientifiques. La Société est en effet issue notamment de la recherche académique locale, en particulier du CIML, l'un des plus importants centres d'immunologie à l'échelle européenne et l'un des contributeurs remarquables de la science sur laquelle la Société s'est développée. A Marseille, Innate Pharma bénéficie également de la proximité d'un bassin de formation en sciences de la vie et un centre de lutte contre le cancer, permettant le développement d'une recherche translationnelle de haut niveau.

Afin de continuer à bénéficier de cet environnement, l'un des axes majeurs de développement d'Innate Pharma est la construction, la consolidation et la valorisation du tissu économique

et scientifique local. Cette ambition se concrétise désormais au travers de Marseille Immunopôle. Porté par le pôle de compétitivité Eurobiomed, Marseille Immunopôle fédère tous les acteurs de la discipline en constituant l'un des plus importants pôles de recherche et développement en immunologie en Europe.

C'est un atout indéniable pour développer des projets structurants comme le Centre d'ImmunoTechnologie de Marseille (CIMTECH) financé par le programme investissement d'avenir (PIA) à hauteur de 19 millions d'euros. Porté par l'Université d'Aix-Marseille (AMU), le projet a démarré en 2012, avec une équipe de chercheurs « hors-les-murs », en attendant la construction d'un bâtiment dédié qui devrait être opérationnel en 2014.



Au cœur de Marseille Immunopôle, le site de Luminy accueille Innate Pharma, le CML et demain CIMTECH



Emilie Royère, Directrice Générale du pôle de compétitivité Eurobiomed

« Avec Marseille Immunopôle, notre objectif est de créer une marque, un label reconnu en Europe et dans le monde. Nous voulons fédérer et promouvoir les savoirs et les savoir-faire déjà présents au sein du territoire, pour contribuer à son développement économique à long terme. Nous voulons que les chercheurs, les laboratoires, les industriels qui travaillent dans l'immunologie sachent que c'est à Marseille qu'ils trouveront l'environnement le plus propice à leur développement.

Eurobiomed fédère un réseau de plus de 400 entreprises, majoritairement des PME innovantes, 8 universités et de nombreuses écoles formant 39 000 étudiants, 400 laboratoires de recherche, 4 CHU et une Direction interrégionale des recherches cliniques en régions PACA et Languedoc-Roussillon. C'est l'un des principaux clusters français et européens en Santé, labellisé « pôle de compétitivité » par le gouvernement.

Marseille Immunopôle est l'un de nos deux projets phares, bénéficiant d'importants financements publics et privés. Innate Pharma est l'un des piliers de notre association, et le plus important, c'est que nous sommes sur la même ligne stratégique : élargir et renforcer notre écosystème pour un bénéfice partagé. »

ET GOUVERNANCE

LA GOUVERNANCE, UN OUTIL AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT DE LA SOCIÉTÉ

Depuis sa création, Innate Pharma s'est attachée à établir une gouvernance qui garantisse le respect des droits de toutes les catégories d'actionnaires et qui respecte les meilleures pratiques. Innate Pharma se réfère principalement au Code de gouvernance AFEP/Medef.

Les pouvoirs de direction et de contrôles sont répartis entre le Directoire et le Conseil de surveillance. Ce dernier est doté de 5 membres*, dont 3 sont indépendants, et s'est adjoint l'assistance de 2 censeurs. Par sa composition, il représente à la fois les principaux actionnaires de la Société et la communauté des investisseurs. Tous les membres du Conseil de surveillance sont des dirigeants expérimentés et plusieurs sont des professionnels de l'industrie pharmaceutique. Innate Pharma bénéficie pleinement de la diversité et de la richesse de leurs expériences, et considère qu'il s'agit là d'un avantage stratégique.

TROIS COMITÉS À L'APPUI DU CONSEIL

Trois comités assistent le Conseil de surveillance dans ses travaux, en se saisissant de problématiques spécifiques. Tous les membres de ces comités sont également membres du Conseil de surveillance qui est responsable en dernier ressort.

Le comité d'audit chargé notamment de vérifier la qualité des processus d'élaboration des comptes et des procédures de prévention des risques.

Le comité des rémunérations et des nominations habilité à évaluer les critères et les montants des rémunérations fixes et variables des dirigeants, ainsi qu'à proposer l'attribution d'instruments financiers visant à associer les salariés et dirigeants à la performance de l'entreprise.

Le comité des transactions chargé d'évaluer les opportunités de développement telles que des acquisitions ou cessions de droits sur des produits ou de partenariats.

Pour leur participation aux travaux du Conseil de surveillance et aux comités, les membres indépendants perçoivent des jetons de présence.

UNE DÉMARCHE STRUCTURÉE DE PROGRÈS

Le fonctionnement du Conseil de surveillance est régi par un règlement intérieur et ses travaux font l'objet d'une auto-évaluation périodique. En 2012, les membres se sont déclarés globalement satisfaits de l'organisation des travaux et des avancées réalisées depuis la précédente évaluation.

Pour 2013, la Société s'est fixée comme objectif de recruter un nouvel administrateur, en remplacement de la société Alta Biopharma Partners II LP*.

* Le fonds ALTA BIOPHARMA PARTNERS II LP représenté par Ekaterina SMIRNYAGINA, a démissionné de son mandat au troisième trimestre 2012.

5 membres du Conseil de surveillance*
dont **3 indépendants**
3 comités spécialisés

6 réunions par an
> 4 000 actionnaires individuels
185 membres du club *Innate en actions*

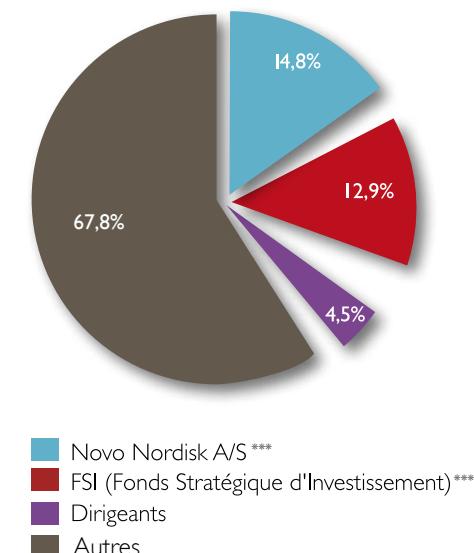
DÉVELOPPEMENT DES RELATIONS AVEC LES DIFFÉRENTES CATÉGORIES D'ACTIONNAIRES

Depuis son introduction en Bourse en 2006, Innate Pharma a toujours fait des efforts importants pour entretenir et développer les relations avec les investisseurs.

Intensification des relations investisseurs aux États-Unis : en 2012, l'accent a notamment été mis sur le développement de l'actionnariat institutionnel aux États-Unis, premier marché mondial de la pharmacie mais aussi de l'investissement.

Création du club Innate en actions, réservé aux actionnaires individuels : Innate en actions est né en mars 2012. Un an plus tard, il compte déjà 185 membres, représentant près de 3% du capital**, soit plus de 10% de la part détenue par des investisseurs individuels. Cette preuve d'intérêt et de confiance de la part des investisseurs particuliers conforte l'action d'Innate Pharma vis-à-vis de ce public avec, en 2013, de nouvelles opportunités de rencontres avec le management.

Actionnaires au 31 décembre 2012



Paroles d'actionnaires

« J'ai un profil d'investisseur long terme sur des projets ambitieux permettant à la recherche appliquée d'aboutir à des réalisations concrètes pour l'industrie pharmaceutique et surtout le grand public. »

« Votre société met plus l'accent sur les perspectives scientifiques que financières ce qui traduit à mon sens un certain pragmatisme, un « non-éparpillement » de la direction et une ligne de conduite cohérente. »

« Lors du salon Actionaria, j'ai pu constater les efforts de votre société envers les actionnaires individuels ce que j'apprécie particulièrement. »

« J'ai été très sensible au fait d'avoir rencontré des gens intéressants et passionnés, avec un discours clair... Je suis convaincu de la pertinence de vos partenariats. »

UNE VOLONTÉ DE PROXIMITÉ AVEC LES ACTIONNAIRES INDIVIDUELS

2012 a été marquée par plusieurs rencontres avec les actionnaires individuels et plus particulièrement les membres du Club.

- En avril, ils étaient invités à participer à la table ronde sur l'immunité innée en présence de deux Prix Nobel de médecine.
- En septembre, ils ont été accueillis à Marseille, au siège, pour une visite des locaux et de nombreux échanges avec les équipes de recherche.
- En novembre, Innate Pharma était présente, pour sa 2^e édition consécutive, au salon Actionaria à Paris, afin de rencontrer, pendant deux jours, des actionnaires individuels actuels et potentiels.

INNATE EN ACTIONS : DES ACTIONNAIRES ENGAGÉS**

Durée de détention moyenne > 3 ans

Age moyen : 52 ans

Détention moyenne : 7 150 actions

Principales motivations :

- Intérêt pour la science, la recherche et les biotechnologies / soutien à la recherche contre le cancer;
- Investissement à moyen-long terme / diversification de portefeuille,
- Confiance dans le management et la stratégie, qualité des partenariats.

** Sur la base des déclarations des membres lors de l'inscription.

PERFORMANCE FINANCIÈRE ET BOURSIÈRE



L'ANNÉE FINANCIÈRE

En 2012, les produits opérationnels se sont élevés à 14,3 M€ contre 11,7 M€ en 2011. Ils proviennent principalement de l'accord de collaboration avec Bristol-Myers Squibb et du remboursement du crédit impôt recherche.

Dans le même temps, les charges opérationnelles ont régressé de 8% à 17,7 M€ (19,3 M€ en 2011), dont près de 80% consacrés à la R&D. Cette diminution provient notamment de la prise en charge de coûts cliniques par Bristol-Myers Squibb dans le cadre du partenariat avec ce dernier.

ÉLÉMENTS DE BILAN (EN MILLIONS D'EUROS)

Exercice clos au 31 décembre	2012	2011
Trésorerie et instruments financiers courants	32 616	46 606
Total de l'actif	48 295	60 109
Total des capitaux propres	23 364	26 625
Total des dettes financières	4 505	6 770

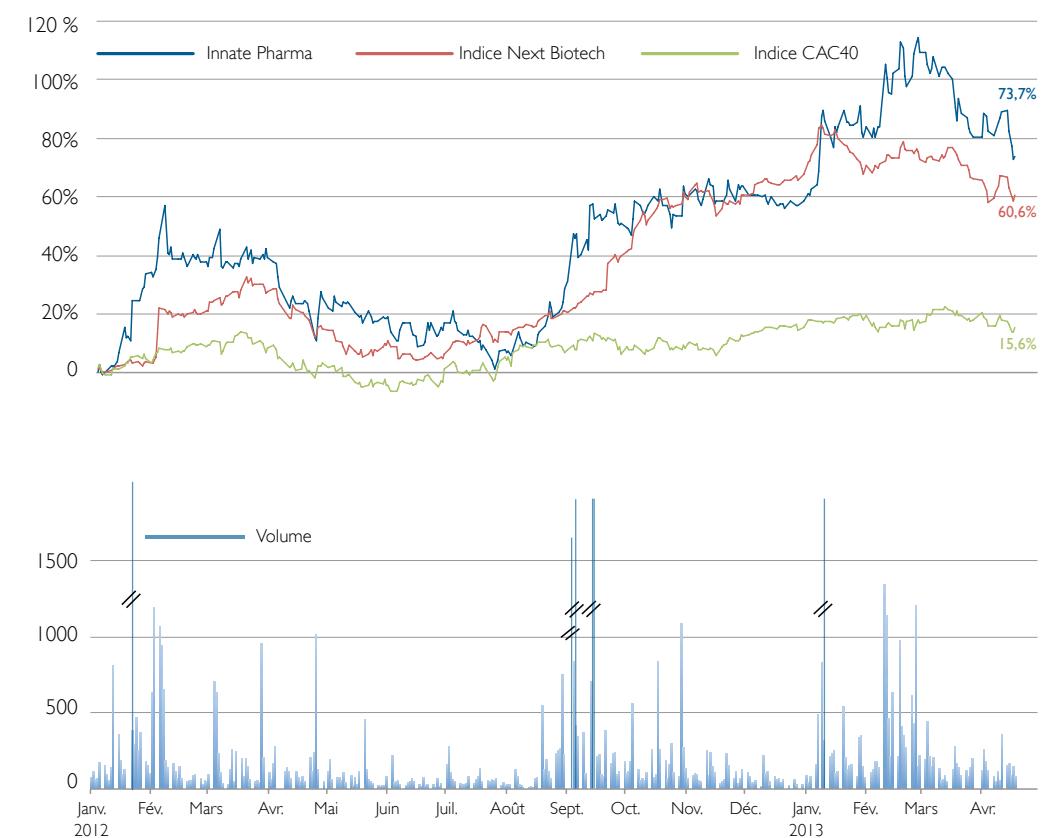
ÉLÉMENTS DE COMPTE DE RÉSULTAT (EN MILLIERS D'EUROS, SAUF DONNÉES PAR ACTIONS)

Exercice clos au 31 décembre	2012	2011
Revenus des accords de collaboration et de licence	10 377	7 454
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286
Produits opérationnels	14 282	11 740
Dépenses de recherche et développement	(13 417)	(14 843)
Frais généraux	(4 251)	(4 467)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)
Résultat opérationnel (perte)	(3 386)	(7 570)
Produits financiers nets	1 852	590
Résultat net (perte)	(3 199)	(6 980)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers)	37 802	37 687
Résultat net par action	(0,08)	(0,19)

L'ANNÉE BOURSIÈRE

Sur l'ensemble de l'année, le titre Innate Pharma affiche une progression sensible de 58,4%, alors que la Bourse de Paris dans son ensemble a connu une année très positive (+15,2%). Le plus bas annuel s'est établi à 1,33€ (en janvier) et le plus haut à 2,37€ (en septembre), soit un écart de 78%. La liquidité du titre a été importante, la rotation du capital atteignant 135% sur un an.

Le secteur Biotech dans son ensemble a été très actif, la plupart des introductions en Bourse de 2012 ayant concerné des sociétés du domaine de la santé. Par ailleurs, sa performance a été excellente, notamment au 4^e trimestre, soutenue par un ensemble de nouvelles globalement positives pour le secteur en Europe. Sur les quatre premiers mois de 2013, le titre progresse d'environ 15%, une hausse supérieure à celle des indices de référence.



Au 31.12.2012 :

32,6 M€ en trésorerie / 4,5 M€ de dettes financières

Visibilité de la Société, sur la base des programmes actuels, jusqu'à mi-2015

Volume moyen quotidien :

2012 : 197 000 titres

2013 (à fin avril) : 269 000 titres

Rotation du capital :

2012 : 135%

2013 (à fin avril) : 58%



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1 896 794,70 euros

réparti en 37 935 894 actions de nominal 0,05 euro

Siège social : 117 Avenue de Luminy

13009 Marseille

424 365 336 RCS Marseille

DOCUMENT DE REFERENCE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») le 18 mars 2013 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

NOTE

Dans le présent document de référence, les expressions « Nous », la « Société » ou « Innate Pharma » désignent la société Innate Pharma S.A. avec ou sans ses filiales.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels consolidés audités de la Société et de ses filiales pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012 (les « Comptes Consolidés »). Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 est présenté au paragraphe 20.2 du présent document de référence.

Le présent document de référence présente ou incorpore par référence les comptes annuels audités de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « Comptes Annuels ») pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. Les Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 est présenté au paragraphe 20.4.

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

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

INDEX

CHAPITRE 1 - PERSONNE RESPONSABLE	9
1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	9
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	9
CHAPITRE 2 - RESPONSABLE DU CONTRÔLE DES COMPTES	10
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	10
2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS	10
CHAPITRE 3 - INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	11
CHAPITRE 4 - APERÇU DES ACTIVITÉS.....	12
4.1 INTRODUCTION	12
4.2 STRATÉGIE.....	17
4.3 PRÉSENTATION DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ ET DE SON CONTEXTE INDUSTRIEL	17
4.4 MARCHES.....	20
4.5 PROGRAMMES EN DEVELOPPEMENT DANS LA SOCIETE.....	24
4.6 POSITION CONCURRENTIELLE	30
4.7 FACTEURS DE DÉPENDANCE	30
CHAPITRE 5 - FACTEURS DE RISQUES.....	31
5.1 RISQUES STRATÉGIQUES	31
5.2 RISQUES OPÉRATIONNELS	38
5.3 RISQUES RÈGLEMENTAIRES.....	40
5.4 RISQUES RELATIFS A L'HYGIÈNE, A LA SÉCURITÉ, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT	42
5.5 RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES.....	43
5.6 RISQUES FINANCIERS	43
5.7 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	45
CHAPITRE 6 - INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	47
6.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ	47
6.2 INVESTISSEMENTS	48

CHAPITRE 7 - ORGANIGRAMME.....	49
CHAPITRE 8 - PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES.....	50
CHAPITRE 9 - EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ	51
9.1 COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES	51
9.2 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE	57
9.3 EVENEMENT POST CLOTURE	57
CHAPITRE 10 - TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....	58
10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT	58
10.2 FLUX DE TRÉSORERIE.....	60
10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	60
10.4 RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	61
10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR.....	61
CHAPITRE 11 - RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	62
11.1 L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT.....	62
11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	62
CHAPITRE 12 - INFORMATION SUR LES TENDANCES.....	65
CHAPITRE 13 - PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE.....	66
CHAPITRE 14 - ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE.....	67
14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE	67
14.2 CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE.....	72
CHAPITRE 15 - RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	73
15.1 RÉMUNÉRATIONS, AVANTAGES EN NATURE OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX	73
15.2 MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNÉES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES	78

CHAPITRE 16 - FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE.....	79
16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE.....	79
16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	79
16.3 COMITÉS, COMITÉ SCIENTIFIQUE ET CENSEUR	80
16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	84
CHAPITRE 17 - SALARIÉS	85
17.1 RESSOURCES HUMAINES.....	85
17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ.....	85
CHAPITRE 18 - PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	89
18.1 ACTIONNAIRES DÉTENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE.....	89
18.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ET DES DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ	90
18.3 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS	90
18.4 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	90
18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES	90
CHAPITRE 19 - OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS	91
CHAPITRE 20 - INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	93
20.1 COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2012.....	94
20.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS 2012.....	128
20.3 COMPTES SOCIAUX ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2012	130
20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2012	153
20.5 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS RÉGLEMENTÉS - ASSEMBLÉE GÉNÉRALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2012	155
20.6 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES	158
20.7 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES	158
20.8 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	158
20.9 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	158

20.10	CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE	158
 CHAPITRE 21 - INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES		159
21.1	RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL.....	159
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	166
 CHAPITRE 22 - CONTRATS IMPORTANTS		170
 CHAPITRE 23 - INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS.....		171
 CHAPITRE 24 - DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC		172
 CHAPITRE 25 - INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS		173
 ANNEXES	174	
 ANNEXE 1.	RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LA COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET SUR L'APPLICATION DU PRINCIPE DE REPRESENTATION EQUILIBRÉE DES FEMMES ET DES HOMMES EN SON SEIN, LES CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AINSI QUE LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES POUR L'EXERCICE 2012.....	175
 ANNEXE 2.	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ÉTABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE LA SOCIÉTÉ INNATE PHARMA SA, EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2012	190
 ANNEXE 3.	EXTRAIT DU RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE – COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012	192
 ANNEXE 4.	RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE	193
 ANNEXE 5.	DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL DE L'AMF	210

ANNEXE 6.	HONORAIRE VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX	211
ANNEXE 7.	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES SUR LES CINQ DERNIERS EXERCICES	212
ANNEXE 8.	ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE	213
ANNEXE 9.	ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE.....	218
ANNEXE 10.	ORGANISATION INTERNE	220
LEXIQUE	221	
BIBLIOGRAPHIE	227	

ELEMENTS CONSTITUTIFS DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2012

RAPPORT DE GESTION (au sens du code monétaire et financier)

Analyse de la situation financière, du résultat, de la trésorerie et du capital

CHAPITRE 9 -, CHAPITRE 10 - et ANNEXE 3

Facteurs de risques

CHAPITRE 5 -

Liste des délégations en matière d'augmentation du capital de la société mère et de l'ensemble consolidé (art. L. 225-100 et L. 225-100-2 du Code de commerce)

21.1.5

Informations relatives aux rachats d'actions (art. L. 225-211 al.2 du Code de commerce)

Chapitre 21.1.3

Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique (art. L. 225-100-3 du Code de commerce)

N/A

AUTRES ELEMENTS DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL (art. 222-3 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers)

Attestation du responsable du rapport financier annuel

Chapitre 1.2

Comptes annuels

Chapitre 20.3

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Chapitre 20.4

Comptes consolidés

Chapitre 20.1

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Chapitre 20.2

AUTRES INFORMATIONS REGLEMENTEES

Honoraires des commissaires aux comptes

ANNEXE 6

Rapport du Président du Conseil de Surveillance sur la composition, les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de Surveillance ainsi que les procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société et les modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale (art. L. 225-68 du Code de commerce)

ANNEXE 1

Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil de Surveillance (art. L. 225-235 du Code de commerce)

ANNEXE 2

Liste de l'ensemble des informations publiées par la Société ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois

ANNEXE 5

CHAPITRE 1 - PERSONNE RESPONSABLE

1.1 NOM ET FONCTION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Hervé Brailly
Président du Directoire de la Société

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que les informations relevant du rapport de gestion répertoriées en page 8 présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence. Les comptes consolidés et annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2012 présentés dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant respectivement aux chapitres 20.2 et 20.4 qui contiennent une observation.

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2011 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant aux chapitres 20.2 et 20.4 du document de référence 2011 déposé auprès de l'AMF le 26 avril 2012 sous le numéro D.12-0428.

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2010 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant aux pages 105 à 142 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011 sous le numéro D.11-0429.

Le Président du Directoire
Monsieur Hervé Brailly

CHAPITRE 2 - RESPONSABLE DU CONTRÔLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

Audit Conseil Expertise, SA — Membre de PKF International
Membre de la compagnie régionale d'Aix en Provence
17, boulevard Augustin Cieussa
13007 Marseille

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 29 juin 2000. L'Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2012 a renouvelé le mandat d'Audit Conseil Expertise, SA pour une durée de six exercices, jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire en 2018 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

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

Nommé lors de la consultation écrite de la collectivité des associés du 18 octobre 2002. Ce mandat a été confirmé¹ par l'Assemblée générale du 13 juin 2005. L'Assemblée générale du 27 juin 2008 a renouvelé le mandat de PricewaterhouseCoopers Audit pour une durée de six exercices, jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire en 2014 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

La Société FIDEA Contrôle, SARL,
46 rue Paul Valéry
75016 PARIS

Nommé en remplacement de Monsieur Norbert Muselier, lors de l'Assemblée générale ordinaire du 28 juin 2012 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale en 2018 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

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

Nommé lors de l'Assemblée générale ordinaire du 27 juin 2008 pour une durée de six exercices, jusqu'à l'Assemblée générale ordinaire en 2014 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

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

CHAPITRE 3 - INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières de la Société extraites des comptes établis selon les normes IFRS adoptées par l'Union Européenne pour chacun des exercices depuis l'exercice clos au 31 décembre 2010. Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.1du présent document de référence. Les Comptes Consolidés pour les exercices clos au 31 décembre 2010 et 2011 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir le CHAPITRE 24 -du présent document de référence). Par ailleurs, les données présentées dans le tableau ci-dessous sont commentées aux CHAPITRE 9 -et CHAPITRE 10 -du présent document de référence.

En milliers d'euros, sauf données par action	2012	2011	2010
Revenus des accords de collaboration et de licence	10 377	7 454	211
Financements publics des dépenses de recherche	3 905	4 286	4 109
Produits opérationnels	14 282	11 740	4 320
Dépenses de recherche et développement	(14 417)	(14 843)	(14 041)
Frais généraux	(4 251)	(4 467)	(3 969)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)	(18 010)
Résultat opérationnel (perte)	(3 386)	(7 570)	(13 690)
Produits financiers nets	556	425	32
Plus-value de cession	-	390	-
Quote-part du résultat net des sociétés mises en équivalence	(371)	(225)	-
Résultat net (perte)	(3 199)	(6 980)	(13 658)
Nombre d'actions en circulation			
Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers)	37 802	37 687	37 435
Résultat net par action (en euros par action)			
Perte nette par action (base non diluée)	(0,08)	(0,19)	(0,36)
Éléments du bilan			
Trésorerie et instruments financiers courants ⁽¹⁾	32 616	46 606	34 581
Total de l'actif	48 295	60 109	48 010
Total des capitaux propres	23 364	26 625	33 516
Total des dettes financières	4 505	6 770	7 487
Trésorerie nette (Trésorerie et instruments financiers courants – Total des dettes financières) ⁽¹⁾	28 111	39 836	27 094
Éléments du tableau des flux de trésorerie			
Variations du fonds de roulement	(8 560)	19 120	(666)
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations	(10 475)	12 986	(13 449)
Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement	(3 411)	2 445	(289)
Trésorerie nette provenant des activités de financement	(2 148)	(659)	(893)
Augmentation (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(16 022)	14 789	(14 631)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	46 606	31 818	46 448
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture *	30 584	46 606	31 818

* Ne tient pas compte des instruments financiers courants représentant respectivement 2 763 milliers d'euros et 2 032 milliers d'euros aux 31 décembre 2010 et 2012. Aucun instrument financier courant n'était détenu au 31 décembre 2011.

(1) La Trésorerie et instruments financiers courants et la Trésorerie nette (définie comme trésorerie et instruments financiers courants diminué des dettes financières) ne sont pas des mesures comptables définies par les IFRS.

CHAPITRE 4 - APERÇU DES ACTIVITÉS

4.1 INTRODUCTION

Résumé de l'activité d'Innate Pharma

Innate Pharma est une société biopharmaceutique développant des médicaments d'immunothérapie innovants pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires.

La Société est spécialisée dans le développement de nouveaux anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs et les voies d'activation des cellules de l'immunité innée. Les mécanismes intimes contrôlant ces cellules ont été élucidés à la fin des années 90, notamment par les équipes des scientifiques fondateurs d'Innate Pharma.

C'est sur la base de cette science qu'Innate Pharma développe des candidats médicaments immuno-stimulateurs dans le cancer et immuno-bloquants dans l'inflammation. De plus, beaucoup de ligands des récepteurs de l'immunité innée sont exprimés sur les cellules cancéreuses, ouvrant la voie au développement d'anticorps directement cytotoxiques.

Les plus avancés des candidats d'Innate Pharma sont licenciés à des groupes biopharmaceutiques majeurs. Le programme IPH21, actuellement en Phase II d'essais cliniques dans le cancer, est licencié à Bristol-Myers Squibb. Le programme IPH22, actuellement en Phase I d'essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, est licencié à Novo Nordisk A/S.

La Société développe un portefeuille propriétaire de programmes actuellement précliniques dont les deux plus avancés sont IPH33, un anticorps immunomodulateur en inflammation, et IPH41, un anticorps cytotoxique en cancer. D'autres projets sont actuellement au stade de validation de la cible.

L'expertise d'Innate Pharma se situe dans l'immunopharmacologie et les technologies liées aux anticorps. La Société a développé un ensemble d'essais moléculaires et cellulaires et de modèles *in vivo* pour évaluer la pharmacodynamie, la pharmaco-toxicologie et l'efficacité de ses candidat-médicaments. De plus, Innate Pharma bénéficie d'un accès à une série d'outils de recherche spécifiques en immunologie cellulaire, au travers de son réseau mondial de collaborations scientifiques. Située à Marseille, au sein de l' « Immunopôle » Marseille-Luminy, Innate Pharma comptait 82 collaborateurs au 31 décembre 2012.

Fondements scientifiques de la Société

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

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

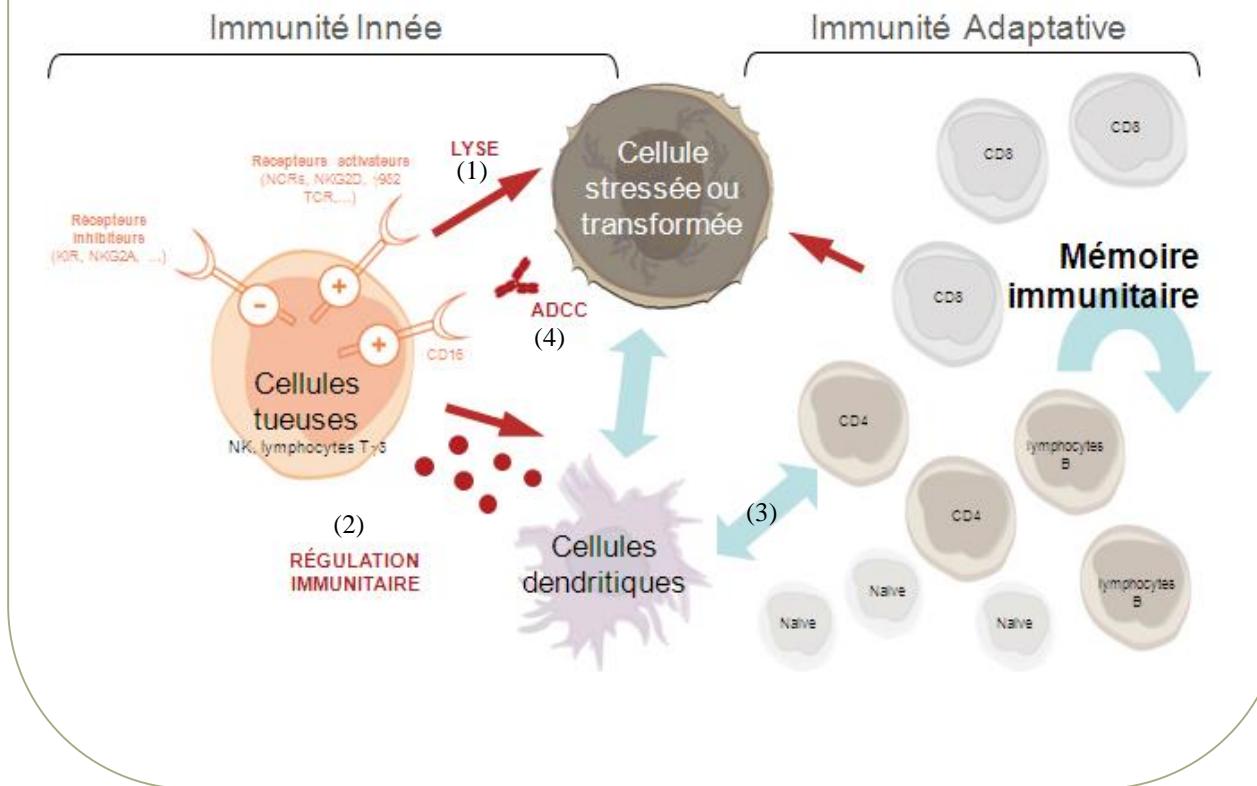
- de la découverte des récepteurs de la cytotoxicité naturelle (récepteurs activateurs des NK) par les équipes d'Alessandro et Lorenzo Moretta, de l'Université de Gênes, en Italie (Alessandro Moretta est l'un des fondateurs de la Société) (1.1, 1.2, 1.3) ;
- de l'élucidation des mécanismes d'activation des cellules NK par les mêmes équipes ainsi que les équipes d'Eric Vivier, du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML ») et co-fondateur d'Innate Pharma (1.4, 1.5), donnant ainsi une base moléculaire à l'hypothèse du « missing self » formulée par Klas Karre (1.6) ;
- de la découverte par Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié d'une classe nouvelle de petites molécules synthétiques agonistes des lymphocytes T Gamma 9 Delta 2 (« T γ 9 δ 2 ») (1.7) (Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié sont deux des fondateurs de la Société) ;
- de la découverte de la famille des récepteurs Toll (TLR) par Jules Hoffman (1.8) (CNRS Strasbourg), Bruce Beutler (SCRIPPS États-Unis) (1.9) et Ruslan Medzhitov et Charles Janeway à l'Université de Yale (1.10) (États-Unis).

Ces avancées scientifiques ont ouvert la voie à des développements de nouvelles classes de candidat-médicaments. Historiquement, la Société s'est d'abord focalisée sur les lymphocytes non-conventionnels, domaine auquel ses fondateurs scientifiques ont contribué de manière déterminante. Des programmes ciblant des récepteurs TLR sur les cellules dendritiques ont été ajoutés par la suite à travers des accords de licence.

Au cours de son développement, la Société a continué de cibler les récepteurs de l'immunité innée tout en élargissant les mécanismes d'action au-delà de l'immuno-modulation. En effet, la connaissance des marqueurs de danger reconnus par les récepteurs des cellules de l'immunité innée permet leur ciblage par des anticorps directement toxiques pour la cellule exprimant ces marqueurs (« anticorps cytotoxiques »).

Schéma explicatif de la relation entre l'immunité innée et l'immunité adaptative

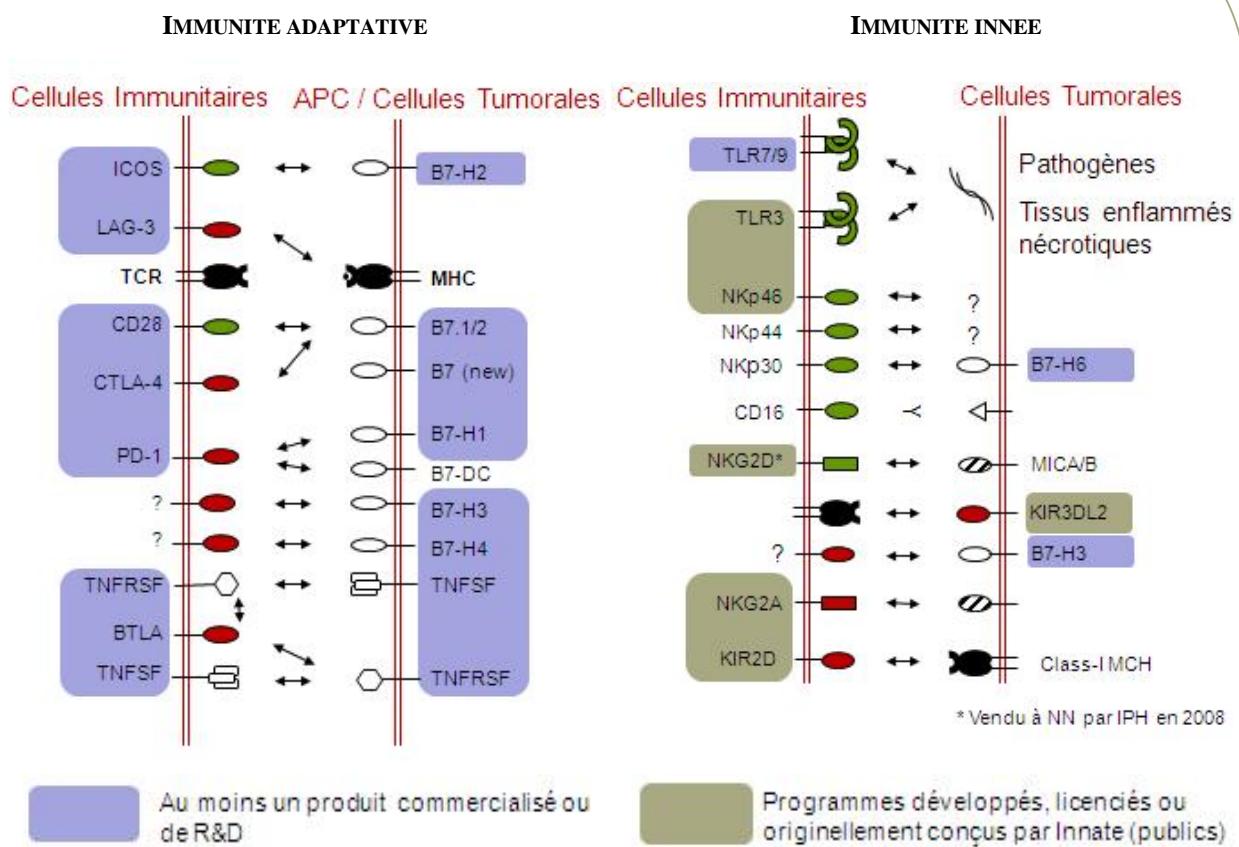
Les lymphocytes non-conventionnels de l'immunité innée (cellules NK, lymphocytes $\text{T}\gamma\delta\text{T}$) peuvent attaquer directement les cellules transformées ou soumises à un stress (infection, transformation tumorale, hyperactivation chronique... 1). Elles秘rètent aussi des messagers chimiques (cytokines) recrutant l'ensemble des cellules immunitaires (2) et, par leur interaction avec les cellules dendritiques, permettent l'engagement des lymphocytes conventionnels B et T (3). Elles peuvent aussi tuer les cellules transformées par le mécanisme de lyse dépendante de l'anticorps (4).



Approche thérapeutique: cibler les voies de régulation de l'immunité innée

La Société opère dans un champ très spécifique de cibles d'intérêt thérapeutique : les points de contrôle de l'immunité innée. La manipulation par les anticorps des points de contrôle de l'immunité est un domaine très récent, qui a reçu une validation spectaculaire en 2010 avec les résultats cliniques du premier produit autorisé utilisant ce mécanisme d'action : l'ipilimumab (nom commercial : Yervoy®), de Bristol-Myers Squibb, aujourd'hui commercialisé dans le mélanome (cancer de la peau). Ce domaine ne cesse d'attirer de nouveaux industriels. Néanmoins, aujourd'hui, la plupart des récepteurs ciblés sont des récepteurs de l'immunité adaptative. Innate Pharma, fondée en 1999 sur le principe du ciblage des lymphocytes non-conventionnels de l'immunité innée, s'est très tôt forgé une position de propriété intellectuelle forte dans les récepteurs de l'immunité innée.

Intensité concurrentielle dans les univers de cibles de l'immunité adaptative et de l'immunité innée



Classes thérapeutiques et indications

Les produits d'immunothérapie anti-cancéreuse relèvent de plusieurs classes thérapeutiques : les anticorps cytotoxiques, les molécules immuno-modulatrices au sens large (molécules biologiques comme l'IL-2 ou les interférons, petites molécules comme la lénalidomide) et les vaccins thérapeutiques (dont l'un des premiers représentants a été approuvé aux Etats-Unis en 2010). Une nouvelle classe est en plein émergence, celle des anticorps immunomodulateurs, dont le premier, l'ipilimumab, a été approuvé en 2011.

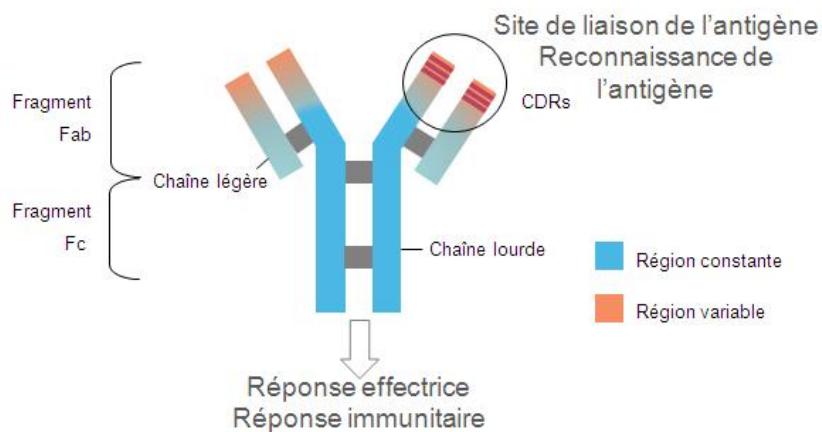
Les candidat-médicaments développés par la Société sont tous des anticorps monoclonaux et relèvent de deux catégories :

1. des anticorps immunomodulateurs ;
2. des anticorps cytotoxiques visant des antigènes tumoraux ou marqueurs d'inflammation.

Ces approches pourraient avoir un intérêt dans plusieurs domaines thérapeutiques, tels que le cancer, l'inflammation ou les maladies infectieuses.

Technologie – les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont de grandes molécules biologiques pouvant être synthétisées par génie génétique et qui ont la particularité de pouvoir « s'accrocher » de façon spécifique à certaines cibles (récepteur sur une cellule, protéine circulante, ...) par une de leur extrémité. L'autre extrémité peut servir de support à une fonction, par exemple le blocage ou la destruction.



Le centrage technologique d'Innate Pharma sur les anticorps monoclonaux correspond d'une part à une volonté de construire sur l'expérience accumulée de la Société et d'autre part sur l'historique de cette classe de produits, qui a démontré, depuis ses premiers représentants sur le marché à la fin des années 90, une probabilité de succès (approbation) supérieure aux molécules chimiques (25% comparé à environ 11%, Carter, 2006). La plupart des anticorps monoclonaux thérapeutiques sont commercialisés pour des indications de cancer et d'inflammation. Ces médicaments ont révolutionné la prise en charge des patients, par leur efficacité, mais aussi par leur profil de tolérance (voir la section « marché », paragraphe 4.4.3).

Si cette classe est bien connue et son développement bien maîtrisé, les candidat-médicaments développés par Innate Pharma ciblent pour autant des mécanismes d'action très innovants. En effet, aujourd'hui, la plupart des anticorps anti-cancéreux ciblent un marqueur tumoral afin de détruire la cellule qui les porte : par exemple rituximab (nom commercial Rituxan®), trastuzumab (nom commercial Herceptin®), Dans l'inflammation, la plupart des anticorps bloquent des cytokines ou des récepteurs à cytokines, soit un mécanisme d'action qui intervient en aval de la cascade inflammatoire.

Les anticorps immunomodulateurs tels que ceux développés par Innate Pharma visent à stimuler une catégorie cellulaire spécifique afin de « réveiller » ses fonctions de régulation, du cancer ou de l'inflammation. C'est donc une intervention en amont dans les deux cas.

Portefeuille de candidat-médicaments en développement

Aujourd’hui, la Société possède deux programmes testés en essais cliniques et licenciés à des sociétés biopharmaceutiques :

- IPH21, aujourd’hui testé en Phase II dans le cancer et licencié à Bristol-Myers Squibb
- IPH22, aujourd’hui testé en Phase I en inflammation et licencié à Novo Nordisk A/S.

Innate Pharma possède également deux programmes précliniques propriétaires publics, IPH41 et IPH33, ainsi que de la propriété intellectuelle sur des cibles en validation préclinique, telles que NKp46.

Portefeuille de produit en développement d’Innate Pharma

PROGRAMME	CIBLE MOLECULAIRE	INDICATION	STATUT	PARTENAIRE
IPH2102/ BMS-986015	KIR2DL1,2,3	Leucémie Myéloïde Aigüe	Phase II	Bristol-Myers Squibb
		Tumeurs solides, combinaison avec ipilimumab Tumeurs solides, combinaison avec nivolumab	Phase I	
IPH2201/ NN8765	NKG2A	Arthrite Rhumatoïde	Phase I	Novo Nordisk A/S
IPH41	KIR3DL2	Lymphome cutané des cellules T	Recherche préclinique	Propriétaire
IPH33	TLR3	Inflammation, Auto-immunité	Recherche préclinique	Propriétaire
Recherche 1	Non communiqué	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 2	Non communiqué	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 3	Non communiqué	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire
Recherche 4	NKp46	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire

AVANCEES 2012 :

Lirilumab (anticorps anti-KIR), licencié à Bristol-Myers Squibb :

En 2012, trois nouveaux essais cliniques ont été initiés avec lirilumab (IPH2102/BMS986015), qui devraient recruter environ 150 patients chacun :

- un essai de Phase II randomisé et contrôlé par placebo testant lirilumab en traitement de maintenance chez des patients âgés atteints de leucémie aigüe myéloïde (« LAM ») en première rémission complète (essai IPH2102-201, « EffiKIR ») ;
- un essai de Phase I avec lirilumab en combinaison avec ipilimumab dans les tumeurs solides ; et
- un essai de Phase I avec lirilumab en combinaison avec nivolumab, un anticorps anti-PD-1 (BMS-936558) dans les tumeurs solides.

Lirilumab est licencié depuis juillet 2011 à Bristol-Myers Squibb qui détient les droits exclusifs et mondiaux pour son développement et sa commercialisation.

Cet accord a donné lieu à un premier paiement de 35 millions de dollars (24,9 millions d’euros) à sa signature en 2011. Il comprend également des versements d’étapes supplémentaires potentiels pouvant atteindre 430 millions de dollars ainsi que des redevances d’un pourcentage à deux chiffres sur les ventes mondiales. Bristol-Myers Squibb finance le développement de lirilumab.

La Société a également publié des données relatives à quatre essais cliniques avec IPH2101 (prédécesseur du lirilumab) dans le myélome multiple :

- Les données intérimaires de l’essai de Phase I KIRIMID ont été présentées au congrès de l’ « American Society of Hematology » ;
- Des données de Phase I ont été publiées dans le journal *Blood* ;
- Les résultats de deux études de Phase IIa, REMYKIR et KIRMONO n’ont pas montré de signal d’activité sur le critère primaire d’efficacité.

IPH2201/NN8765 (anticorps anti-NKG2A), licencié à Novo Nordisk A/S :

Un essai clinique de Phase I dans la polyarthrite rhumatoïde avec IPH2201 a été initié en 2011 et se poursuit. IPH2201 est un anticorps monoclonal au mécanisme d'action innovant et issu de la collaboration entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S. Son développement est pris en charge par Novo Nordisk A/S.

Programmes pré-cliniques propriétaires :

Le programme IPH33 vise au développement d'anticorps anti-TLR3 dans des indications d'inflammation chronique. Un anticorps candidat a été identifié et humanisé en 2012. L'objectif est maintenant de valider ce candidat pour une entrée en développement préclinique règlementaire, l'intention d'Innate Pharma étant de trouver un partenaire pour le développement clinique.

Le programme IPH41 vise au développement d'anticorps anti-KIR3DL2 dans des indications d'onco-hématologie. Des candidats ont été sélectionnés sur la base de leur profil d'efficacité et humanisés. L'objectif est maintenant la sélection et la validation d'un candidat pour entrer en développement préclinique règlementaire.

Innate Pharma continue également à travailler sur d'autres cibles correspondant à des mécanismes d'action originaux telle que la cible NKp46, qui a fait l'objet en janvier 2012 d'une publication d'un collaborateur académique dans la revue *Science* et sur laquelle Innate Pharma co-détient des droits de propriété intellectuelle.

4.2 STRATÉGIE

A partir de son savoir-faire en recherche translationnelle et de son expertise en immunopharmacologie, la Société ambitionne de devenir un acteur majeur dans le domaine émergent des anticorps immunomodulants.

A court-terme, cette stratégie s'appuie sur la maturation du portefeuille de produits en développement et la conclusion de partenariats avec des acteurs de la pharmacie ou de la biotechnologie disposant des capacités financières et humaines pour mener à bien des essais cliniques de grande échelle et éventuellement des commercialisations nécessitant des moyens importants. La Société a aujourd'hui deux candidat-médicaments licenciés auprès d'acteurs biopharmaceutiques majeurs, Bristol-Myers Squibb et Novo Nordisk A/S. Les coûts afférents à ces deux candidats sont supportés par les partenaires et la Société a reçu et recevra en cas de succès des paiements tout au long de la vie du projet (par exemple : signature de l'accord, étapes de développement, étapes réglementaires, redevances sur ventes). A court-terme, la Société n'attend donc pas de revenus récurrents en provenance de la vente de produits et dépendra donc essentiellement des paiements provenant des programmes sous partenariat avec des tiers et, pour les autres programmes, de la signature d'autres partenariats ainsi, le cas échéant, que de la levée de capitaux auprès d'investisseurs en capital ou sur les marchés pour financer ses activités.

A moyen-terme et sur la base notamment de ses ressources financières et humaines actuelles, les priorités de la Société sont :

- La maturation et l'élargissement de son portefeuille de produits propriétaires, tout en conservant une focalisation scientifique sur des cibles de régulation de l'activité immunitaire et clinique sur des domaines thérapeutiques larges et en fort besoin médical (cancer et inflammation) ;
- La recherche de partenariats amont pour accéder à des capacités de développement permettant de maximiser le potentiel de ses produits et de financer la Société sans recourir à des voies dilutives pour nos actionnaires ;
- L'intégration progressive d'étapes avales de la chaîne de valeur, en conservant certains droits de développement et éventuellement de commercialisation lorsque ceci est à l'échelle des capacités financières et humaines de la Société ;
- La construction d'une plateforme de technologie anticorps propriétaire.

4.3 PRÉSENTATION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET DE SON CONTEXTE INDUSTRIEL

4.3.1 Activités de la Société

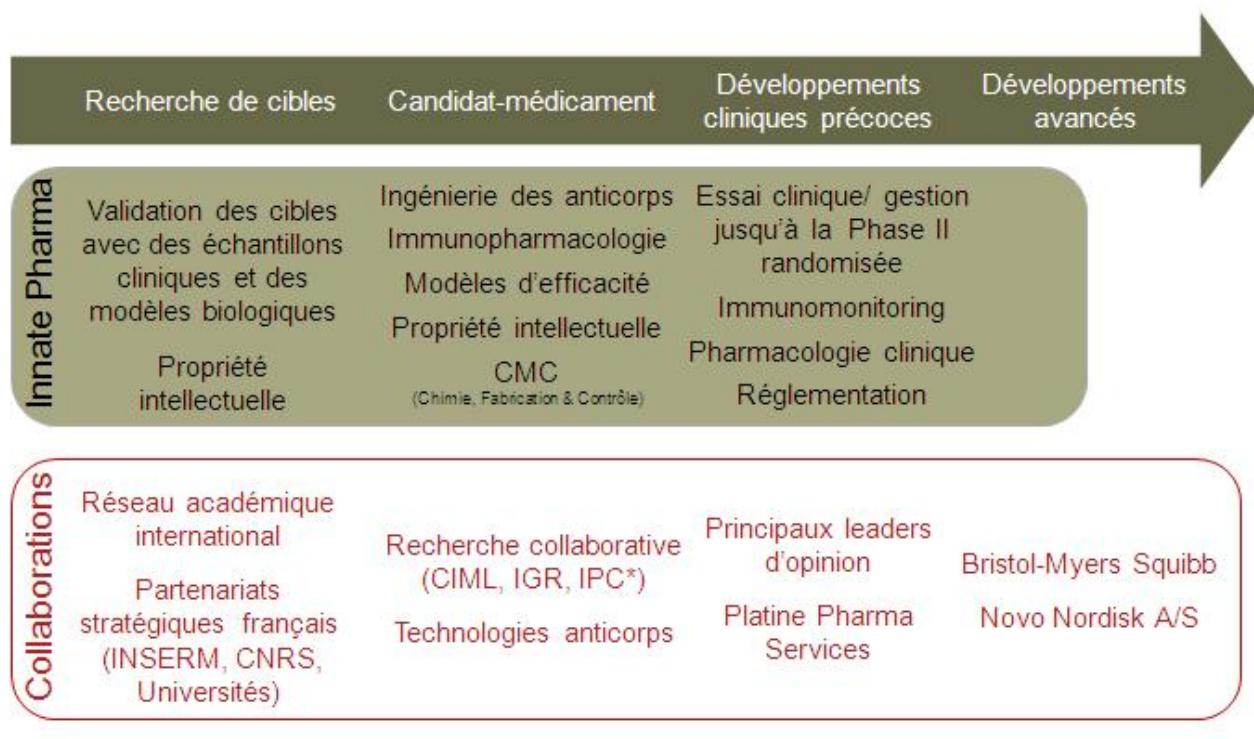
Notre activité consiste à découvrir, caractériser et développer des candidat-médicaments. Le processus de recherche et développement, de la découverte d'un candidat-médicament à l'enregistrement d'un nouveau médicament, comprend des éléments communs à toutes les sociétés évoluant dans le secteur de la biopharmacie. Néanmoins, du fait de sa spécialisation dans les anticorps monoclonaux, la Société a la particularité de concevoir des candidat-médicaments spécifiques à une cible d'intérêt.

La phase initiale de recherche vise donc à identifier une « cible » (c'est-à-dire un récepteur ou une molécule impliquée dans un processus pathologique) et à valider sa pertinence dans une visée thérapeutique. L'étape suivante est la « construction » d'un anticorps contre cette cible, avec la spécificité et l'affinité voulue en ce qui concerne la reconnaissance, et les propriétés désirées en ce qui concerne la fonction (blocage ou destruction de la cible, internalisation dans la cellule, etc...).

Ensuite, le candidat-médicament doit être produit – d'abord en interne pour être testé dans des modèles *in vitro* et animaux, puis chez des sous-traitants pour les tests chez le patient. Les tests chez le patient constituent la partie « clinique » du développement. Celle-ci vise une problématique commune à tous les candidat-médicaments : la détermination de la sécurité d'utilisation ainsi que l'efficacité clinique du candidat-médicament, tout en garantissant la qualité pharmaceutique. Ces trois aspects, efficacité, sécurité et qualité, sont évalués par les agences réglementaires à l'occasion de la demande d'autorisation de conduire des essais cliniques chez l'homme, et bien entendu au stade de l'autorisation de mise sur le marché (« AMM »). L'ensemble du processus de développement se fait en référence à des pratiques codifiées par différents textes et recommandations (voir annexes 10 et 11).

Tout au long de ce projet, l'un des objectifs majeurs de la Société sera la validation de la liberté d'exploitation et la protection de la propriété intellectuelle de la Société, des éléments clefs dans la valorisation ultérieure des projets et dans la capacité de la Société d'exploiter ses découvertes.

Création de valeur chez Innate Pharma



La recherche et développement (« R&D ») constitue le cœur de métier de la Société et comprend 59 personnes, soit 76% du personnel d'Innate Pharma. Les opérations de R&D de la Société ainsi que ses opérations pharmaceutiques sont gérées dans une organisation matricielle et organisées en programmes. Les programmes correspondent à un candidat-médicament ou à une famille de candidat-médicaments ciblant un récepteur cellulaire donné, et à un développement dans une indication ou un groupe d'indications cliniques apparentées. Chaque programme est dirigé par un chef de programme et fait appel aux compétences provenant de différents groupes de recherche et de développement définis par discipline. Ces groupes de recherche sont au nombre de cinq :

- La "plateforme anticorps", chargée de la génération des candidat-médicaments et de l'optimisation des candidats par ingénierie moléculaire ;
- Le groupe "immuno-pharmacologie", qui caractérise le mode d'action des anticorps candidats aux niveaux moléculaire et cellulaire et est également impliqué dans la mise au point des tests de biologie clinique ;
- Le groupe "modèles d'efficacité", qui développe des modèles prédictifs de situations physiopathologiques, teste dans ces modèles les anticorps candidats, produit les données de pharmaco-cinétique et de toxicologie ;

- Le groupe "chimie-manufacturing-controles" (« CMC », opérations pharmaceutiques), pour la caractérisation physico-chimique des anticorps, le développement des méthodes de production et de contrôle, les études de galénique ;

- Enfin le groupe "clinique", qui conçoit et réalise les essais cliniques dont la société est le sponsor.

Les trois premiers groupes reportent au Directeur Scientifique et les groupes CMC et clinique reportent au Directeur du Développement.

La direction médicale et réglementaire est impliquée à tous les niveaux du développement.

Pour les biomarqueurs et le monitoring des essais cliniques la société s'appuie sur PLATINE Pharma Services, sa filiale commune avec Transgene.

4.3.2 Système qualité

Depuis sa création, la Société accorde une place primordiale à la gestion de la qualité et a structuré son organisation et son fonctionnement de manière à se conformer aux meilleurs standards de système qualité de l'industrie.

Le système qualité d'Innate Pharma vise principalement à garantir la qualité des opérations pharmaceutiques, la sécurité des patients traités avec ses candidat-médicaments et l'efficacité de ces candidat-médicaments. En outre, le système qualité doit lui permettre de maîtriser les coûts et le déroulement des opérations de recherche et développement que celles-ci soient effectuées en interne ou par des sous-traitants.

Sur cette base, les activités de recherche et développement de la Société sont certifiées ISO9001 par AFNOR CERTIFICATION depuis juillet 2005.

4.3.3 Expertises et savoir-faire de la Société

4.3.3.1 Activités de recherche

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

Innate Pharma a choisi de concentrer ses ressources en recherche sur les étapes à forte valeur ajoutée qui se situent entre la validation d'une cible nouvelle (généralement issue de la recherche académique), la validation d'un concept thérapeutique à partir d'une molécule modèle et la sélection d'un candidat-médicament optimal pouvant faire l'objet d'un développement clinique dans une indication donnée.

L'étape initiale de validation d'un concept thérapeutique fait intervenir des modèles d'efficacité *in vitro* et *in vivo*, des capacités d'évaluation de l'activité pharmacodynamique dans des modèles animaux pertinents à partir d'une molécule modèle, ainsi que des expertises en biologie clinique permettant de concevoir et de réaliser des études en collaboration avec des équipes hospitalières. Ces différentes approches sont ensuite mises en œuvre tout au long du développement. L'accès aux échantillons cliniques, la mise au point de tests immunologiques appropriés ou encore la sélection de bio-marqueurs pertinents pour un processus physiopathologique sont des aspects essentiels.

L'étape suivante est la génération d'un candidat-médicament optimisé à partir d'une molécule modèle. Pour les anticorps, il peut s'agir notamment d'un anticorps murin, non utilisable directement chez l'homme. La Société ne dispose pas en interne de toutes les technologies nécessaires pour générer un anticorps humain ou humanisé recombinant, mais a mis en place des accords de collaboration ou des licences permettant d'accéder à ces outils.

4.3.3.2 Développement

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

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

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

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

4.4 MARCHES

4.4.1 Le cancer

Présentation générale

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

Épidémiologie des cancers

Les besoins médicaux non satisfaits en oncologie sont immenses. Le cancer constitue la première cause de mortalité dans le monde, à l'origine de 7,6 millions de décès en 2008, soit environ 13% de la mortalité mondiale selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Il est estimé que le nombre de décès par cancer devrait poursuivre sa progression et dépasser 11 millions de personnes en 2030 (OMS, 2012).

Plus de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde sont recensés. Selon l'American Cancer Society (2012), la moitié des hommes et le tiers des femmes aux Etats-Unis développeront un cancer durant leur vie. Étant donné que le cancer est une maladie qui peut progresser lentement d'une part, et les progrès thérapeutiques, d'autre part, le nombre total d'individus vivant avec un cancer (prévalence) dépasse de façon significative le nombre de patients chez lesquels un cancer est diagnostiqué pour une année donnée. On estime cette prévalence à plus de 24 millions dans le monde (Cancer Research UK).

Les besoins médicaux liés au cancer augmentent avec le vieillissement de la population. Selon l'American Cancer Society (2012), 77% des personnes atteintes d'un cancer aux États-Unis avaient plus de 55 ans au moment du diagnostic.

Le tableau ci-après résume les estimations de nouveaux cas aux États-Unis pour certains types de cancers ainsi que la mortalité associée en 2012 :

Type de cancer (hommes et femmes)	Nombre estimé de cancers aux États-Unis en 2012	
	Nouveaux cas de cancer	Décès par cancer
Poumon et bronche	228 190	159 480
Colon	102 480	50 830
Sein	234 580	40 030
Pancréas	45 220	38 460
Prostate (hommes)	238 590	29 720
Mélanome	76 690	9 748
Leucémies	48 610	23 720
Dont leucémies aigues myéloïdes	14 590	10 370
Lymphomes	79 030	20 200
Myélome	22 350	10 710
Autres	584 550	197 452
 Total	 1 660 290	 580 350

Source : American Cancer Society, 2013

Sur la base des données de l'American Cancer Society de 2012, le cancer du poumon et des bronches représente la cause de décès par cancer la plus fréquente, avec près d'un tiers des décès par cancer, suivi par le cancer du côlon et le cancer du sein.

4.4.2 Maladies inflammatoires

Présentation

L'inflammation aigue, ou la réaction inflammatoire, est une réponse physiologique à une agression (infection, blessure) mettant en jeu divers effecteurs de l'immunité. Appropriée, cette intervention des cellules immunitaires permet l'élimination de l'agent pathogène et la réparation des lésions. Elle a donc un effet bénéfique essentiel pour l'organisme. Excessive ou prolongée, elle peut avoir un effet délétère localisé à un ou plusieurs tissus ou organes, ou généralisé à l'ensemble de l'organisme.

Certaines affections sont dites auto-immunes car elles résultent de l'activation d'effecteurs du système immunitaire dirigés contre des constituants du soi et pathogènes pour ces derniers. L'auto-immunité, perte de la tolérance contre le soi, peut résulter de multiples mécanismes, souvent mal connus, comme une agression infectieuse du tissu cible, ou un mimétisme entre un antigène exogène (infectieux, médicamenteux voir alimentaire) et un constituant du soi.

Ces maladies inflammatoires, que leur origine auto-immune soit suspectée ou prouvée, sont souvent classées en 2 groupes tenant compte de leur extension :

- Les maladies inflammatoires (et /ou auto-immunes) spécifiques d'organe comme les thyroïdites, les hyperthyroïdies par production d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'hormone thyroïdo-stimulante (TSH) (maladie de Basedow), le diabète de type 1 (DT1), les cytopénies sanguines et certaines maladies cutanées comme le psoriasis.
- Les maladies inflammatoires dites systémiques où l'atteinte intéresserait successivement ou simultanément, plusieurs organes, systèmes ou tissus : les plus fréquentes sont les rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde (PAR) en particulier, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la sclérose en plaque, le lupus érythémateux aigu disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren avec son atteinte des glandes exocrines et son syndrome sec, et des maladies plus rares, comme les poly ou dermatomyosites, la sclérodermie et diverses vasculites primitives.

Epidémiologie

Les pathologies inflammatoires réputées auto-immunes sont globalement très fréquentes, affectant 0, 5 à 1% de la population. L'industrie pharmaceutique a concentré ses efforts, au cours des 15 dernières années, autour de 4 des plus fréquentes ou des plus graves de ces maladies :

- La polyarthrite rhumatoïde (PAR), qui atteindrait 0,5% de la population occidentale et qui prédomine chez la femme (avec un ratio d'au moins 2 :1). Des médicaments développés dans cette indication ont souvent été développés plus tardivement dans les spondylarthrites ankylosantes, globalement aussi fréquentes que les arthrites rhumatoïdes, mais prédominant chez l'homme, et dans un groupe de maladies rhumatismales hétérogènes, les arthrites juvéniles idiopathiques dont la prévalence pourrait atteindre 150 / 100 000 dans les pays développés ;
- Le psoriasis qui affecte 1 à 3% de la population occidentale, et s'associe dans 5 à 25% des cas à une maladie rhumatismale ;
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), rectocolite hémorragique et maladie de Crohn qui affectent en France environ 100,000 personnes (prévalence voisine de 150 pour 100,000) ;
- La sclérose en plaque (SEP) qui concerne en France environ 80 000 patients, avec une prédominance féminine importante.

D'autres maladies, également fréquentes, comme le diabète de type I, font l'objet d'assez nombreux développements pharmaceutiques. Enfin une maladie potentiellement moins fréquente, mais d'évolution souvent sévère, le lupus, a connu un regain d'intérêt avec l'enregistrement en 2011 d'un nouvel anticorps (anti-BAFF, belimumab).

Le traitement de ces maladies générales repose historiquement sur l'utilisation de corticostéroïdes (par voie générale ou topique) et de divers médicaments immunosuppresseurs au mécanisme d'action mal connu (comme le methotrexate dans l'arthrite rhumatoïde, le cyclophosphamide ou l'azathioprine dans le lupus).

Ces traitements ont une importante toxicité et une efficacité souvent insuffisante.

Des progrès sensibles ont été obtenus au cours des 10-15 dernières années avec l'émergence de nouvelles molécules d'immunothérapie, d'effet plus ciblé, et un important travail de rationalisation dans la prise en charge de ces maladies. La plupart de ces produits, enregistrés ou en développement dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, ou le lupus, bloquent principalement des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12/23, IL-7...). D'autres ciblent les lymphocytes T (anti-CD28 ou CD3) ou B (anti-BAFF, TACI, CD20, CD40) ou le trafic des effecteurs immuns (anti- intégrine α 4).

Leur efficacité en monothérapie, sauf exception (comme celle des psoriasis cutanés dit vulgaires) est relativement modeste. Presque tous doivent être utilisés en association, de façon séquentielle ou simultanée. Ainsi, dans le traitement de la PAR, les anticorps bloquant les cytokines sont habituellement associés au methotrexate ou à un autre traitement immunosuppresseur historique.

En 2012 a émergé une nouvelle classe de petites molécules chimiques dirigées contre des protéines intracytoplasmiques comme JAK-3 et SYK, impliquées dans la transduction des signaux activant divers cellules effectrices de l'immunité. Le premier représentant de cette nouvelle classe de médicaments, tofacitinib, a été approuvé aux Etats-Unis dans le traitement de la PAR et pourrait apporter un bénéfice supplémentaire dans la prise en charge de cette maladie, notamment en raison de son administration orale.

Les résultats sont globalement insuffisants, même dans les maladies ayant fait l'objet des développements les plus nombreux, comme la PAR, où au moins un tiers des patients ne bénéficient pas de réponses substantielles. Le contrôle des formes ou manifestations les plus graves de ces maladies inflammatoires reste délicat et nécessite encore de recourir à un traitement d'induction lourdement immunosuppresseur, fortes doses de corticoïdes dans les MICI, associations de corticostéroïdes à forte dose et cyclophosphamide dans les lupus graves, avec atteinte rénale ou neuro-psychiatriques.

Surtout, aucun de ces traitements n'est curatif, et ne permet de rétablir une tolérance au soi, même ceux qui ont ce potentiel dans des modèles expérimentaux. Les maladies inflammatoires mentionnées plus haut rechutent habituellement à l'arrêt du traitement. Des traitements d'entretien doivent être utilisés, avec une toxicité au long cours non négligeable, et de fréquents échecs sous formes de rechutes des poussées. Citons l'exemple de la maladie de Crohn où beaucoup de patients doivent encore subir des chirurgies digestives très mutilantes : selon certaines études, jusqu'à 25 % d'entre eux seraient porteurs d'un anus artificiel définitif après 10 ans d'évolution

4.4.3 Données de marché

Marché mondial du médicament

Le marché mondial des médicaments était estimé à environ 942 milliards de dollars U.S. en 2011, en croissance de 5,1% par rapport à 2010 à dollar U.S. constant (source : IMS Health, 2012). Le tableau suivant présente la répartition géographique de ce marché :

Zone géographique	Marché 2011 en		% du marché total	% de croissance par rapport à 2010	% de croissance attendue en 2012
	valeur (milliards USD)				
Amérique du nord	347,1		36,3%	3,0%	1-2%
Europe	265,4		27,8%	2,4%	0-1%
Asie, Afrique et Australie	165,2		17,3%	13,1%	10-11%
Japon	111,2		11,6%	5,6%	0-1%
Amérique latine	66,7		7,0%	8,9%	13-14%

Source : IMS Health, 2013

Le marché pharmaceutique mondial devrait continuer à croître dans les prochaines années selon IMS Health, avec une croissance annuelle de 3 à 6%.

Marché mondial du médicament anti-cancer et des traitements anti-inflammatoires

Le marché mondial du médicament a historiquement été dominé par les traitements cardiovasculaires et du système nerveux central. Néanmoins en raison des différentes expirations de brevets des principaux produits de ces classes thérapeutiques et de l'introduction de nouveaux médicaments contre le cancer, c'est aujourd'hui cette indication qui représente le marché pharmaceutique le plus important : 62,2 milliards de dollars U.S. en valeur en 2011, en croissance de 5,5% (IMS Health, 2012).

Cette croissance est soutenue par l'augmentation des volumes, résultant de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de cancer mais surtout de l'introduction de produits nouveaux pris en combinaison avec les produits d'ancienne génération. En effet, c'est un marché dominé par les innovations, notamment provenant des biotechnologies, avec 70% des ventes issues d'agents thérapeutiques introduits dans les 10 dernières années et 30% dans les 5 dernières années (IMS Health, 2008). En 2012, 39 agents thérapeutiques ont été approuvés aux Etats-Unis, un record depuis 1996. Un tiers de ces approbations concernaient le domaine du cancer. Par ailleurs, les nombreuses innovations thérapeutiques introduites ont conduit à une augmentation des coûts de traitements. Deux médicaments d'immunothérapie contre le cancer approuvés aux Etats-Unis dans les deux dernières années bénéficient d'ailleurs de prix de remboursement supérieurs à 90 000 dollars U.S. par cycle de traitement.

Le marché des anti-inflammatoires est également très large, en raison du nombre de patients et de la chronicité des pathologies. Il est dominé en valeur par les molécules d'origine biologique, notamment les anticorps anti-TNF. La seule indication de la PAR représente un marché de plus de 15,5 milliards de dollars U.S. en 2011 et devrait augmenter à plus de 21 milliards de dollars U.S. d'ici la fin 2022 (GlobalData, 2013). La Société estime que les médicaments d'origine biologique représentent plus de 30 milliards de dollars US de vente par an, en croissance de plus de 10% par an.

Le marché des anticorps monoclonaux

Leur succès commercial en fait le segment le plus dynamique de l'industrie pharmaceutique en termes de ventes > supérieures à 40 milliards de dollars pour une trentaine de produits commercialisés, avec une croissance annuelle attendue à environ 8% entre 2010 et 2016 (Datamonitor, *Monoclonal antibodies: update 2010*) >- mais aussi en termes de licences et de partenariats. Ils représentent environ 36% du marché des médicaments biologiques et sont commercialisés majoritairement contre le cancer (41% des ventes des anticorps) et l'inflammation (46% des ventes des anticorps) (Nature Biotechnology, Nov 2011).

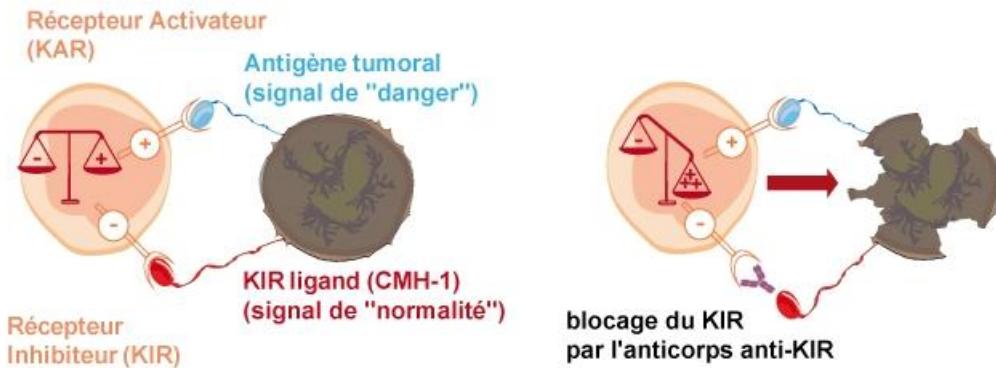
4.5 PROGRAMMES EN DEVELOPPEMENT DANS LA SOCIETE

4.5.1 Programme IPH21 : anticorps anti-KIR développé dans le cancer et licencié à Bristol-Myers Squibb

4.5.1.1 Présentation

Lirilumab (IPH2102/BMS-986015) est un anticorps monoclonal humain bloquant les récepteurs KIR (IgG4), des récepteurs inhibiteurs présents sur les cellules NK (acronyme de l'anglais Natural Killer, signifiant « tueur naturel »). En bloquant ces récepteurs, lirilumab favorise l'activation des cellules NK, et, potentiellement, la destruction des cellules tumorales par ces dernières. Ce candidat-médicament fait actuellement l'objet d'essais cliniques de Phase I dans le cancer.

Schématisation du mécanisme d'action de lirilumab



La Société a signé un accord de licence global pour le développement et la commercialisation de ce programme avec la société américaine Bristol-Myers Squibb en 2011 (voir paragraphe 4.5.4.1.1), et est éligible à 430 millions de dollars de paiements d'étape et des redevances à deux chiffres sur les futures ventes.

4.5.1.2 Développement clinique

Lirilumab est actuellement testé dans différents essais cliniques :

- **Essai de Phase II EffiKIR (IPH2102-201) :**

EffiKIR est un essai de Phase II randomisé contre placebo testant lirilumab en traitement de maintenance chez des patients âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde (« LAM ») en première rémission complète.

L'essai, conduit en double aveugle, comprendra 150 patients, répartis en trois bras dont un bras contrôle, recevant du placebo, et deux bras testant lirilumab en monothérapie à des doses différentes. Le critère primaire d'efficacité est la survie sans leucémie. Les critères secondaires de l'essai incluent la tolérance et la survie globale.

Le rationnel de cet essai est basé sur la capacité des cellules Natural Killer (« NK ») activées à tuer directement les cellules tumorales et à générer une activation immunitaire globale. Ce rationnel est soutenu par plusieurs essais cliniques démontrant que les cellules NK, activées dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse chez des patients en rémission, pourraient diminuer de façon très significative la rechute de la LAM.

Cet essai est sponsorisé par Innate Pharma et sera conduit en France, avec la participation des deux groupes coopératifs cliniques, l'ALFA et le GOELAMS², réunissant tous les centres français impliqués dans le traitement de la LAM.

- **Essai de Phase I avec lirilumab en combinaison avec ipilimumab dans les tumeurs solides :**

L'objectif de cet essai de Phase I en ouvert est de déterminer si la combinaison de lirilumab et ipilimumab est bien tolérée et de renseigner de façon préliminaire sur l'activité clinique de cette combinaison.

Le critère primaire de l'étude est la tolérance. Les critères secondaires incluent une évaluation préliminaire de l'efficacité (évaluation du statut tumoral). L'étude sera conduite en deux parties - escalade de dose et extension des cohortes - et devrait enrôler environ 150 patients. Les types de tumeurs seront restreints aux stades avancés des

² ALFA : Acute Leukemia French Association. GOELAMS : Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang.

cancers suivants : mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, d'histologie squameuse ou non, et cancer de la prostate résistant à la castration.

- **Essai de Phase I avec lirilumab en combinaison avec nivolumab (anticorps anti-PD-1, BMS-936558) dans les tumeurs solides:**

L'objectif de cet essai de Phase I en ouvert est de déterminer si la combinaison de lirilumab et nivolumab est bien tolérée et renseigner de façon préliminaire sur l'activité clinique de la combinaison.

Le critère primaire de l'étude est la tolérance. Les critères secondaires incluent une évaluation préliminaire de l'efficacité (évaluation du statut tumoral). L'étude sera conduite en deux parties - escalade de dose et extension des cohortes, et devrait enrôler environ 150 patients, dont 48 dans la partie escalade de dose et 96 dans l'extension. Au cours de l'escalade de doses, il n'y aura pas de restriction à certains types de tumeurs, excepté pour les cancers hématologiques et les tumeurs primaires du système nerveux central. Durant l'extension, les types de tumeurs seront restreints aux stades avancés des cancers suivants : cancer du poumon non à petites cellules, d'histologie squameuse ou non, carcinome rénal, mélanome, cancer colorectal et carcinome ovarien séreux.

IPH2101

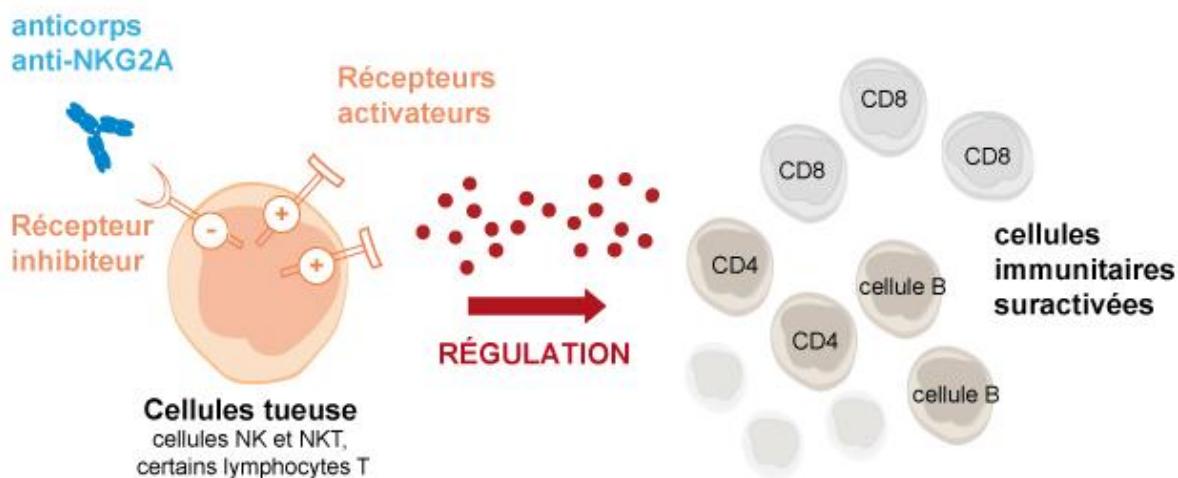
Historiquement, la Société a développé un autre anticorps anti-KIR, identique à IPH2102, mais produit dans une autre lignée cellulaire (hybridome), IPH2101. Ce mode de production ne permet pas son industrialisation dans les meilleures conditions. Il a servi de « prototype » pour les essais cliniques initiaux du programme et n'a pas vocation à être développé plus avant. Il est inclus dans l'accord avec Bristol-Myers Squibb. Au moment de la signature du contrat, différents essais étaient en cours avec IPH2101. L'historique des essais est décrit au paragraphe 6.5.8.1 de notre Document de Référence 2010, déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011. Innate Pharma a publié en 2012 un certain nombre de résultats sur ces essais (voir section « Avancées 2012 » au paragraphe 4.1).

4.5.2 IPH2201/NN8765

4.5.2.1 Présentation

IPH2201/NN8765 est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque les récepteurs NKG2A, des récepteurs inhibiteurs présents sur une sous-population de cellules NK, ainsi que sur les cellules NKT et certains lymphocytes T. En bloquant ces récepteurs, IPH2201 potentialise leur activité de régulation des cellules immunitaires suractivées.

Schématisation du mécanisme d'action de IPH2201



IPH2201 est développé dans l'inflammation et les maladies auto-immunes par Novo Nordisk A/S.

Innate Pharma est éligible à 25 millions d'euros de paiements d'étape pour le développement de IPH2201 et à des royalties sur les ventes futures (voir paragraphe 4.5.4.2).

4.5.2.2 Développement clinique

IPH2201 est actuellement testé en Phase I d'essai clinique chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde sous la responsabilité de Novo Nordisk A/S.

4.5.3 Programme IPH41 : anticorps monoclonal cytotoxique anti-KIR3DL2

IPH41 est un programme d'anticorps cytotoxique (pouvant directement détruire la cellule exprimant sa cible) ciblant KIR3DL2.

KIR3DL2 est un récepteur inhibiteur normalement exprimé sur une fraction mineure de cellules NK normales, mais surexprimé sur des cellules de types rares de lymphomes T cutanés: le Mycosis Fongoïde transformé (« TMF ») et le Syndrome de Sézary (« SS »).

Le TMF et le SS sont rares et incurables, avec une prévalence dans les pays du G7 estimée à 5 000 à 7 000 cas. La médiane de survie pour les stades avancés du TMF est de 2 à 3 ans, et celle du SS est plus basse. Bien qu'un certain nombre de produits aient été approuvés dans cette indication, le besoin médical reste fort. Le profil d'expression de KIR3DL2 est spécifique des cellules de Sézary et de TMF avec une expression très faible sur les cellules normales. IPH41 pourrait donc présenter une alternative intéressante avec des effets secondaires faibles.

Le mécanisme d'action envisagé pour IPH41 ainsi que le besoin médical et l'indication orpheline permettent d'envisager une voie de développement simple, potentiellement à l'échelle des capacités d'Innate Pharma. IPH41 est actuellement en validation pré-clinique chez Innate Pharma.

4.5.3.1 IPH33 : anticorps ciblant le récepteur TLR3

IPH33 est un programme d'anticorps ciblant le récepteur toll-like 3 (TLR-3).

En tant que récepteur anti-viral, le TLR3 est un inducteur majeur de l'IFN type I et de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6, le TNF, l'IL-17, l'IL-21, l'IP-10 et RANTES. Il est sur-exprimé dans les tissus épithéliaux inflammatoires. Il peut aussi être impliqué dans la différenciation de cellules pro-inflammatoires, comme celle des monocyes en ostéoclastes. Il participe donc à une boucle inflammatoire en induisant la production de facteurs pro-inflammatoires qui stimulent son expression en retour.

IPH33 est un programme d'anticorps visant à bloquer le TLR3 afin de diminuer cette réponse pro-inflammatoire délétère. Ce mécanisme d'action, qui vise à bloquer le processus inflammatoire en amont par rapport aux approches actuelles (anti-TNF, anti-IL-6, inhibiteurs de JAK), pourrait avoir un intérêt dans un spectre large d'indications d'inflammation chronique, comme la broncho-pneumopathie obstructive chronique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde...

Le ciblage des TLR est une approche qui a retenu l'attention de grands acteurs de l'industrie pharmaceutique (GSK, Pfizer, Merck, AstraZeneca, Johnson&Johnson). Le TLR3, qui est un récepteur intracellulaire, reste encore peu ciblé à travers des approches d'anticorps (un seul programme actuellement en essai clinique de phase I à la connaissance de la Société).

Innate Pharma a généré des anticorps internalisés dans la cellule spécifiquement via TLR3, et capables de bloquer l'activité de TLR3. En 2012, les meilleurs anticorps ont été humanisés et le candidat final choisi.

En raison de l'aire thérapeutique potentiellement très large considérée, nécessitant des moyens importants, le programme IPH33 pourrait faire l'objet d'un partenariat précoce en préclinique.

4.5.3.2 Discovery : Nouvelles cibles

La Société a acquis des droits de propriété intellectuelle auprès d'institutions académiques, et mène, directement ou au travers d'accords de recherche collaborative, des programmes de recherche exploratoire qui pourront en cas de succès alimenter notre portefeuille en nouveaux récepteurs cibles et en nouveaux candidat-médicaments dans le domaine de l'immunothérapie du cancer ou de l'inflammation.

A titre d'exemple, en janvier 2011, la Société a annoncé posséder de la propriété intellectuelle sur un nouveau mécanisme d'action impliquant le récepteur NKp46 sur les cellules NK et mis à jour par Eric Vivier, directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy et co-fondateur d'Innate Pharma. Ce mécanisme d'action, publié dans Science, pourrait ouvrir la voie à de nouvelles solutions d'immunothérapie.

4.5.3.3 Discovery : Nouvelles technologies

Nous travaillons également à renforcer nos capacités technologiques dans le domaine de l'ingénierie moléculaire des anticorps monoclonaux.

4.5.4 Accords sur les actifs

4.5.4.1 Accord sur IPH21

4.5.4.1.1 Accord avec Bristol-Myers Squibb pour la licence "out" des droits de la Société

Le 6 juillet 2011, la Société a signé un accord de licence et de collaboration avec la société américaine Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation de lirilumab (IPH2102/BMS-986015). Selon cet accord, Innate Pharma a accordé à Bristol-Myers Squibb les droits exclusifs mondiaux pour le développement, la fabrication et la commercialisation de lirilumab et des composés de structure voisine bloquant les récepteurs KIR. Cet accord couvre toutes les indications potentielles pour lirilumab.

Innate Pharma poursuivra le développement de lirilumab dans la leucémie aigüe myéloïde (LAM) jusqu'à la fin de la Phase II, et apportera également un soutien préclinique au développement de lirilumab.

Selon cet accord, Bristol-Myers Squibb finance le développement de IPH2102, a versé à Innate Pharma en 2011 un premier paiement de 24,9 millions d'euros (35,3 millions de dollars), non remboursable et non imputable.

En plus de ce paiement initial, la Société facture à Bristol-Myers Squibb le montant de ses dépenses externes pour le programme licencié à partir de la date de signature du contrat. Des versements d'étapes supplémentaires pouvant atteindre 430 millions de dollars, assujettis à l'atteinte d'objectifs prédéfinis durant la période de développement et de commercialisation ainsi que des redevances échelonnées d'un pourcentage à deux chiffres assises sur les ventes internationales nettes sont également prévues.

4.5.4.1.2 Accords par lesquels la Société a acquis des droits

A la date du présent document de référence, la Société est liée à Novo Nordisk A/S par un accord de licence portant sur le programme IPH21 par lequel Novo Nordisk A/S a accordé à la Société les droits exclusifs mondiaux pour le développement, la fabrication et la commercialisation de lirilumab et des composés de structure voisine bloquant les récepteurs KIR. Selon cet accord, la Société développe IPH21 (en l'occurrence, à travers son accord de collaboration et de licence avec Bristol-Myers Squibb). Novo Nordisk A/S est éligible à des paiements d'étapes et à des redevances sur les ventes futures. L'historique des différents accords avec Novo Nordisk A/S est décrit au paragraphe 6.5.8.1 du Document de Référence 2010, déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011.

A la date du présent document de référence, la Société est également liée à l'Université de Gênes par un accord de licence concernant le programme IPH21 par lequel l'Université de Gênes a accordé à la Société les droits exclusifs mondiaux pour le développement, la fabrication et la commercialisation de produits couverts par les brevets protégeant le blocage de récepteurs KIR. L'Université de Gênes est éligible à des paiements d'étapes et à des redevances sur les ventes futures. La Société est aussi liée à Lonza, éligible à des paiements d'étapes et des redevances non divulguées.

4.5.4.1.3 Résumé des différents accords de collaboration et/ou de licence portant sur IPH21

Licencié	Détenteur des droits	Prochains paiements d'étapes anticipés (vers le licencié)	Redevances (vers le licencié)
Innate Pharma	Bristol-Myers Squibb	Non public	Oui
Novo Nordisk A/S	Innate Pharma	Non public	Non public
Université de Gênes	Innate Pharma	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Oui
Lonza	Innate Pharma	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Oui

4.5.4.2 Accord sur IPH22

4.5.4.2.1 Accord avec Novo Nordisk A/S pour la licence “out” des droits de la Société

A la date du présent document de référence, la Société est liée à Novo Nordisk A/S par un accord de licence portant sur le programme IPH22. Au titre de cet accord, Novo Nordisk A/S développe IPH2201 dans l'inflammation. Innate Pharma est éligible à 25 millions d'euros de paiements d'étapes et à des redevances sur les ventes futures. L'historique des différents accords avec Novo Nordisk A/S est décrit au paragraphe 6.5.8.1 du Document de Référence 2010, déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011.

4.5.4.2.2 Accord par lesquels la Société a acquis des droits

A la date du présent document de référence, la Société est liée à l'Université de Gênes par un accord de licence concernant le programme IPH22 par lequel l'Université de Gênes a accordé à la Société les droits exclusifs mondiaux pour le développement, la fabrication et la commercialisation de produits couverts par les brevets protégeant l'usage de produits tels que IPH22 dans des maladies inflammatoires. L'Université de Gênes est éligible à des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes futures.

4.5.4.2.3 Résumé des différents accords de collaboration et/ou de licence portant sur IPH22

Licencié	Détenteur des droits	Prochains paiements d'étapes anticipés (vers le licencié)	Redevances (vers le licencié)
Innate Pharma	Novo Nordisk A/S	Non public	Oui
Université de Gênes	Innate Pharma	Non public	Oui

4.5.4.3 Les autres accords d'acquisition de propriété intellectuelle

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

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

Les accords de collaboration sont structurants pour la Société car ils lui permettent d'acquérir les droits de propriété intellectuelle sur la recherche amont, c'est-à-dire avant le champ d'activité de la Société. Nous avons notamment un accord avec l'Université de Gènes, Alessandro Moretta et son groupe de chercheurs, initialement signé en novembre 1999, renouvelé depuis, et portant sur les découvertes du laboratoire d'Alessandro Moretta, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules NK et de leurs applications thérapeutiques. Ce contrat d'option a donné lieu à plusieurs licences, notamment utilisées pour les programmes IPH21 et IPH22.

Nous avons aussi un certain nombre d'accords de recherche collaborative en cours avec d'autres acteurs académiques. La Société a également des accords avec l'Inserm et Inserm Transfert, filiale privée de l'Inserm qui gère la valorisation et le transfert des connaissances issues des laboratoires de l'Inserm, dont des accords signés en mars 2004 et 2010 respectivement, portant sur différents programmes de recherches au sein du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML »).

Nous avons d'autres accords de collaboration, incluant un accord signé en 2011 un accord avec la Paul Scherrer Institut (« PSI »), un institut de recherche public suisse au sujet de certaines recherches au sein du PSI pour mettre au point une technologie d'ingénierie d'anticorps. Nous avons par ailleurs des accords d'option, de licence ou de cession de droits, noués avec des institutions, laboratoires académiques ou sociétés non liées avec la Société par des accords de recherche collaborative. Nous avons notamment un accord de licence relatif à IPH41 pour le traitement du syndrome de Sézary. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en septembre 2002. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH41, ce contrat prévoit le versement par la Société de redevances sur les futures ventes.

Comptabilisation des paiements des accords d'acquisition

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

- contrats liés à de la fourniture de prestations de service : ces contrats sont essentiellement liés à la mise à disposition de personnel de recherche par le cocontractant de la Société. Cette mise à disposition étant régulière sur la durée du contrat, la facturation de la prestation est étalée sur cette durée
- contrats qui donnent lieu à paiement selon des étapes (ou « *milestones* ») : lorsque le franchissement d'une étape est constaté, la Société en informe le cocontractant et comptabilise la charge correspondante dans les charges de l'exercice. Par ailleurs, lorsque ces contrats incluent un paiement initial, celui-ci est reconnu en résultat sur la base des éventuelles obligations incombant à la Société.

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

Ces contrats prévoient également le paiement de royalties lors de la commercialisation des produits concernés. Elles seront comptabilisées en charges de l'exercice considéré.

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

4.5.5 Autres accords

Pour de plus amples détails concernant les autres accords, voir Note 15) en annexe aux Comptes Consolidés 2012 figurant au paragraphe 20.1du présent document de référence.

4.5.6 Environnement réglementaire

La Société opère dans un environnement strictement réglementé. Les travaux de recherche et de développement, les tests pré-cliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de nos produits sont soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays du monde, décrites en ANNEXE 8 du présent Document de Référence.

La Société est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, à la manipulation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et radioactifs et de déchets industriels et hospitaliers. Les activités de la Société sont notamment soumises à la réglementation relative aux substances radioactives, qui impose la délivrance d'une autorisation par la Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection pour la détention et l'utilisation

de radionucléides et qui soumet les activités à des règles spécifiques de formation des travailleurs et à l’application des consignes de sécurité visant à limiter les risques d’exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants.

4.6 POSITION CONCURRENTIELLE

Le secteur des biotechnologies et de l’industrie pharmaceutique, notamment dans le domaine du cancer, se caractérise par une évolution très rapide et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques, institutions académiques et autres centres de recherche, sont activement impliqués dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de produits d’immunothérapie, et d’autres techniques et produits novateurs pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires.

L’activité d’Innate Pharma aujourd’hui se concentre sur la validation de concept et de cibles thérapeutiques pour licence à l’industrie pharmaceutique. Dans ce cadre, nous estimons que notre secteur concurrentiel est celui qui se rapporte aux anticorps modulant les points de régulation de l’immunité, notamment de l’immunité innée.

Le secteur des anticorps immunomodulant a attiré l’attention de l’industrie, notamment depuis la publication en 2010 des résultats cliniques du premier anticorps immunomodulant, Yervoy (anti-CTLA4, BMS). Néanmoins, il s’agit pour l’essentiel de cibles régulant l’activité de l’immunité adaptative. Les cibles de régulation de l’immunité innée restent aujourd’hui encore peu occupées par d’autres sociétés, avec Innate Pharma et ses partenaires conservant une position privilégiée (voir paragraphe 4.1 Section *Approche thérapeutique*).

Pour ce qui concerne nos projets d’anticorps cytotoxiques, la cible que nous visons aujourd’hui avec notre programme IPH41 (syndrome de Sézary) est originale et extrêmement spécifique, ce qui la différencie des autres approches en développement.

De nombreuses sociétés qui développent des thérapies anti-cancer disposent de moyens financiers, industriels, commerciaux et technologiques beaucoup plus importants que les nôtres. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une expérience plus importante des essais cliniques et des procédures réglementaires. De plus, ils ont des ressources qui leur permettent d’obtenir les autorisations réglementaires et de commercialiser leurs nouveaux traitements anti-cancer beaucoup plus rapidement que nous. C’est pourquoi la Société cherchera à s’appuyer dans un premier temps sur des partenaires pour le développement avancé et la commercialisation de ses candidats.

La concurrence entre les acteurs de développement de thérapies contre le cancer et les maladies inflammatoires est également forte en termes d’acquisition de nouveaux produits et technologies dont les prix sont ainsi poussés à la hausse. Nous sommes ainsi en concurrence avec de nombreuses sociétés pour acquérir les droits d’utilisation de certaines cibles ou programmes prometteurs. Cette concurrence avec les autres laboratoires pharmaceutiques et institutions académiques s’étend également au recrutement d’un personnel scientifique, médical, technique et administratif qualifié. Néanmoins, la Société présente un positionnement spécifique et une expertise à même de permettre une reconnaissance scientifique et académique et d’évoluer dans ce contexte concurrentiel.

En raison de l’élucidation progressive des mécanismes biologiques du cancer et de l’inflammation et de l’arrivée de nouvelles sociétés spécialisées dans son traitement par des thérapies innovantes nous pensons que la concurrence dans ce secteur deviendra de plus en plus vive (voir également au paragraphe 5.1. la section « Risques liés à notre environnement concurrentiel »).

4.7 FACTEURS DE DÉPENDANCE

Voir les chapitres 5 et 11 du présent document de référence.

CHAPITRE 5 - FACTEURS DE RISQUES

Nous exerçons notre activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à notre contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions de la Société, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le présent document de référence, y compris les risques décrits ci-dessous. La Société a procédé à une revue des risques et présente à ce chapitre ceux qu'elle estime, à la date du présent document de référence, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement et dans ce cadre, importants pour une prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 5 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats (ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs) et son développement, la Société a mis en place dès 2007 une cartographie des risques, permettant dans un premier temps d'identifier les risques potentiels et d'évaluer leur probabilité d'occurrence ainsi que leur impact d'un point de vue financier, juridique, réputationnel mais également sur l'atteinte des objectifs et, dans un deuxième temps, d'identifier et d'évaluer l'efficacité des actions mises en œuvre afin de maîtriser ces risques. L'adéquation entre les risques et les actions de maîtrise permet théoriquement de déterminer un niveau de risque résiduel.

La cartographie des risques est un outil de pilotage. Elle est révisée annuellement ainsi que lors de tout évènement significatif pouvant potentiellement avoir un impact sur le profil de risques de la Société. A l'occasion de la revue annuelle, l'ensemble des risques bruts et des actions de maîtrise sont revus et réévalués. De nouveaux risques peuvent également être identifiés et évalués. Ce travail permet de donner une image fidèle de l'environnement de risques affectant la Société et de définir, si nécessaire, un plan d'actions en matière de gestion des risques ainsi que le programme d'audits internes pour l'année à venir.

Le travail de détail effectué sur la macro-cartographie des risques affectant la Société nous a permis de synthétiser les principaux risques et de les rassembler tel que décrit ci-dessous.

5.1 RISQUES STRATÉGIQUES

Les principaux risques stratégiques sont les suivants :

Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement

Le développement d'un candidat-médicament, notamment clinique, exige des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié. Notre futur succès et notre capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite du développement ainsi que du succès commercial de nos candidat-médicaments et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- la réussite de leur programme clinique ;
- la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence ;
- l'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée par les autorités réglementaires ;
- la production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible ;
- l'acceptation de nos produits par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale) ; et
- leur succès commercial.

Les deux programmes en développement les plus avancés sont IPH21 et IPH22 (voir paragraphe 4.5du présent document de référence). Si les développements de ces programmes échouaient, ou qu'ils n'étaient pas in fine commercialisés ou si nous n'arrivions pas, en parallèle, à diminuer notre dépendance vis-à-vis de ceux-ci, notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient être significativement affectés.

Afin de limiter le risque d'échec de développement, les deux programmes les plus avancés de la Société ont été l'objet de partenariats avec des sociétés pharmaceutiques plus expérimentées qui sont désormais responsables du développement.

Le portefeuille propriétaire de la Société comprend d'autre part des candidat-médicaments à des stades plus précoce de développement. Si nous ne parvenions pas à développer ces candidat-médicaments, notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient être significativement affectés. Afin de limiter ce risque de dépendance produit, les activités de recherche amont sont l'une des priorités de la Société ainsi que les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats.

Risques liés au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs de nos produits, à la non maîtrise de la planification et de son suivi

Nous sommes une société biopharmaceutique spécialisée en immunologie. A ce jour, nous développons des candidat-médicaments innovants d'immunothérapie ciblant des voies de régulation de cellules de l'immunité innée (voir chapitre 4). Nos candidat-médicaments sont à différentes phases de développement.

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

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

Le risque lié à l'échec du développement de nos produits est hautement lié au stade de maturité du candidat-médicament. Étant donné la relative précocité de notre portefeuille de candidat-médicaments, nous estimons qu'il existe un risque non négligeable que certains d'entre eux n'atteignent pas le stade de l'AMM. Le risque d'échec clinique d'un candidat médicament est inhérent à l'activité de la Société. Aussi, l'ensemble des dispositions mises en place dans le cadre de la maîtrise des activités de recherche et développement, tant au niveau des prises de décisions, qu'au niveau du suivi des projets concourent à la maîtrise de ce risque.

Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs

Afin de développer et de commercialiser des produits, nous cherchons à conclure et avons conclu des accords de collaboration, de recherche et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant nous assister dans le développement des candidat-médicaments et son financement et avec des sociétés ou entités, notamment des institutions académiques, pour participer à nos recherches et partager des éléments de propriété intellectuelle. Ainsi, nos deux programmes les plus avancés font l'objet d'accords avec Bristol-Myers Squibb et Novo Nordisk A/S (voir paragraphes **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et 4.5.4.1 du présent document de référence). Ces accords sont nécessaires pour la recherche, le développement pré-clinique et clinique, la fabrication et la commercialisation de nos produits.

Nos partenaires pourraient décider de se retirer de nos accords. Nous pourrions également ne pas réussir à conclure de nouveaux accords sur nos autres candidat-médicaments et programmes. De plus, nos accords de collaboration, de recherche et de licence existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si nous étions dans l'incapacité de maintenir en vigueur nos accords de collaboration, de recherche et de licence existants ou de conclure de nouveaux accords, nous pourrions être amenés à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes, ce qui pourrait freiner voire limiter notre croissance.

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

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

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

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

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Afin de limiter les risques liés à nos partenariats actuels et futurs, les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats sont maintenues.

Risques liés au besoin de financement de l'activité

Nous avons réalisé d'importants investissements depuis le début de notre activité en 1999. Nos dépenses opérationnelles se sont respectivement élevées à 19,3 millions d'euros et 17,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012 et ce, en l'absence de revenus récurrents. Nous considérons que la trésorerie et les instruments financiers courants dont nous disposons aujourd'hui sont suffisants pour satisfaire nos besoins en capitaux jusqu'au mi-2015, sur la base des programmes actuels. Ceci se traduit par la nécessité d'obtenir de nouvelles sources de financement pour financer notre croissance à long terme, en particulier par le biais de paiements d'étape en relation avec nos programmes en développement licenciés à des partenaires, la signature de nouveaux partenariats industriels et commerciaux et, le cas échéant, de nouvelles augmentations de capital.

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

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

Il se peut que dans la période couverte par la trésorerie de la Société, nos partenariats ne donnent pas lieu à des paiements d'étapes permettant de continuer l'exploitation ou que nous ne parvenions pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, nous pourrions devoir :

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

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

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

Nous intégrons le risque de financement dans nos problématiques de gestion. La signature de partenariats comprenant des paiements à la signature ainsi que tout au long du développement du produit, mais aussi des redevances sur les ventes, vise à diminuer, avec le temps, le risque de financement et notre besoin de recourir au financement par le capital. Néanmoins, nous considérons que notre exposition à l'environnement économique et boursier reste substantiel. .

Historique des pertes opérationnelles — Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de nos activités en 1999, nous avons enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2012, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 87,1 millions d'euros y compris une perte nette de 3,2 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2012. Ces pertes résultent principalement des investissements significatifs dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études pré-cliniques et d'essais cliniques de nos candidat-médicaments.

Nous prévoyons le maintien de pertes opérationnelles au cours des prochaines années, en relation avec nos activités de recherche et développement, et en particulier du fait de la poursuite de nos investissements dans le développement de nos candidat-médicaments.

A la date du présent document de référence, aucun de nos produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. Notre capacité à générer du profit viendra des partenariats sur nos programmes en développement et / ou du développement et de la commercialisation avec succès de nos produits, seul ou en partenariat. Nous prévoyons que nos seules sources de revenus pour les quatre à cinq prochaines années seront :

- les paiements effectués par nos partenaires ; et
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt.

L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Afin de maîtriser au mieux les pertes opérationnelles, des processus comptables et financiers fiables et performants ont été mis en place et leur application est régulièrement contrôlée, notamment au travers du dispositif de contrôle interne.

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

Notre capacité à effectuer des choix stratégiques et scientifiques judicieux tels que le choix d'un candidat-médicament aux passages des bornes de développement, le choix d'une indication pour un candidat-médicament donné ou bien encore le choix d'un partenaire est primordiale pour assurer la poursuite des activités de la Société. L'organisation des différents organes de Direction et des départements de la Société, ainsi que l'appel à des expertises externes visent à limiter le risque et donc à optimiser la prise de décision.

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

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

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

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

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

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

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

Notre incapacité à réaliser et àachever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de notre industrie, ils sont d'autant plus significatifs pour notre Société que ses capacités financières et humaines sont limitées. La Société a mis en place des dispositions pour le suivi des programmes, les processus de décisions et les responsabilités qui visent à limiter ce risque.

Risques liés à notre environnement concurrentiel

Le marché pharmaceutique se caractérise par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments, dont des produits d'immunothérapie dans le cancer (voir paragraphe 4.6Position concurrentielle). Si nous obtenons l'AMM de l'un de nos produits, il pourrait entrer en concurrence avec un certain nombre de thérapies établies. Ce produit pourrait aussi concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, les vaccins anti-cancer, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les inhibiteurs de l'angiogénèse et les inhibiteurs de la transduction du signal.

Un grand nombre de nos concurrents développant des thérapies anti-cancer bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de recherche, d'accès aux patients dans les essais cliniques, de fabrication et de commercialisation beaucoup plus importantes que les nôtres. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une bien plus grande expérience que nous de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables. Toutes ces sociétés sont également susceptibles de nous concurrencer pour acquérir des droits sur des produits prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires.

Enfin, nous ne pouvons garantir que nos produits :

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

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

Par ailleurs, la stratégie de la Société passe par la conclusion de partenariats avec d'autres organismes, notamment des laboratoires pharmaceutiques pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de candidat-médicaments, et des organismes de recherche ou d'autres laboratoires pour l'accès à des technologies et des cibles innovantes. Il existe également une forte pression concurrentielle pour la conclusion de tels partenariats.

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

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

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

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

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

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

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de nos brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Ces risques sont d'autant plus élevés pour notre Société compte tenu de nos capacités financières et humaines limitées. Afin de limiter ce risque, le processus de gestion des brevets et des droits de la Société a été structuré et organisé.

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

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

nos partenaires. Dans un tel cas, nous pourrions avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

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

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de nos produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire nos revenus ;
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

Ainsi, en 2009, la Société Bioagency AG, avec laquelle nous avions un accord de licence, a prétendu résilier unilatéralement cet accord et a poursuivi la Société en contrefaçon pour avoir continué à utiliser les droits de propriété intellectuelle correspondants (voir paragraphe 20.9du présent document de référence).

Les activités de veille active en matière de propriété intellectuelle concourent à limiter ce risque.

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

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

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. La mise en place de différents types d'accord de confidentialité vise à limiter ces risques.

Risques liés à l'utilisation de notre marque par des tiers

Notre marque est un élément important de l'identité de la Société et de ses produits. Quand bien même les principaux éléments de notre marque ont été déposés en France et en Europe et sont enregistrés aux États-Unis, d'autres sociétés du secteur pharmaceutique pourraient utiliser ou tenter d'utiliser des éléments de cette marque, et créer ainsi une confusion dans l'esprit des tiers (voir paragraphe 11.2du présent document de référence).

Nous pourrions alors être obligés de reconcevoir ou de renommer nos produits afin d'éviter d'empiéter sur les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible, ou être coûteux en termes de temps et de ressources financières, et pourrait donc faire obstacle à nos efforts de commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Le dépôt et le maintien de nos marques et la veille par notre service de propriété intellectuelle visent à limiter ce risque.

Risques liés à l'absence de réussite commerciale de nos produits.

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

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

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;

- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- du soutien d'experts reconnus.

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

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque les produits de la Société seront commercialisés ou proches de la commercialisation.

5.2 RISQUES OPÉRATIONNELS

Outre les risques liés au retard et arrêt du développement de nos candidat-médicaments, décrits ci-dessus, les principaux risques opérationnels sont les suivants :

Risques liés à l'intégration des éventuelles acquisitions de produits ou de sociétés

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

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

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

Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation de la fabrication de nos produits)

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

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

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

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

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

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

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

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement. Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation ainsi qu'à la communication avec ses sous-traitants. Les sous-traitants sont évalués annuellement et sont audités régulièrement.

Risques liés à la mise en jeu de notre responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.

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

Risques liés à notre système d'information

Les principaux risques de notre système d'information sont liés à la sécurité et à la disponibilité du système, ainsi qu'à l'intégrité et à la confidentialité des données. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

Une politique de sécurité a été définie et vise à sécuriser les différents accès aux réseaux externe et local, ainsi qu'aux applications. Cette politique contribue également à assurer la confidentialité des données. De plus, un code éthique précise les règles de confidentialité auxquelles sont soumis les salariés.

L'indisponibilité du système représente également un risque pour l'activité de la Société. Afin de préserver l'intégrité des données, des procédures de sauvegarde et d'archivage ont été mises en place et sont revues régulièrement.

Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à nos activités

Nous sommes dépendants de tiers pour l'approvisionnement en divers matériaux, produits chimiques ou biologiques qui sont nécessaires à la fabrication de nos candidat-médicaments ou à la réalisation de nos essais cliniques.

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

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

Une attention particulière est portée sur les risques de pénurie de matières premières et autres matières clés au cours des revues de projet et de programme afin de mettre en place, lorsque cela est possible, des actions de maîtrise comme la recherche des nouveaux fournisseurs.

5.3 RISQUES RÈGLEMENTAIRES

Les principaux risques réglementaires sont les suivants :

Risques liés à notre environnement réglementaire

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

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

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

De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un candidat-médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur. La veille réglementaire mise en place dans la Société vise à limiter le risque de ne pas respecter la réglementation et par conséquent limite le risque que les autorités, lors d'une inspection, identifient une non-conformité réglementaire. Cependant, même si la Société met tout en œuvre afin de respecter la réglementation en vigueur, il se pourrait que lors d'une inspection, les autorités relèvent un écart réglementaire significatif, ce qui pourrait engendrer un retard ou l'arrêt d'un programme de développement et voire, dans le pire des cas, entraîner la suspension des activités de la Société.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Une fois commercialisés, l'acceptation par le marché de nos produits dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Ce risque se trouve actuellement accru en Europe du fait de la crise budgétaire de certains Etats et, plus généralement, de la faible croissance économique. Il existe actuellement peu de produits d'immunothérapie contre le cancer sur le marché, de sorte que nous ne disposons pour l'instant que d'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ces traitements par les assurances.

Notre capacité à commercialiser nos produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis de taux de remboursement suffisants de nos médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter nos résultats opérationnels de manière défavorable. Nous pourrions ainsi ne

pas obtenir de remboursement satisfaisant pour nos produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas nous serions dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur nos investissements de recherche et développement.

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

5.4 RISQUES RELATIFS A L'HYGIÈNE, A LA SÉCURITÉ, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT

Nos activités de recherche et développement nous exposent aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et nous contraignent à des mesures de prévention et de protection des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur, telle que la quatrième partie du Code du travail relative à la santé et la sécurité au travail.

Un Comité d'hygiène, sécurité et conditions de travail a été constitué en février 2007. Ce Comité établit le programme annuel de prévention, analyse les incidents et accidents survenus et décide des actions correctives et préventives à mettre en place.

En vertu de l'obligation générale de sécurité qui lui incombe, l'employeur est tenu d'évaluer les risques éventuels et de prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des salariés de son entreprise. En application des articles L. 4121-1 à 3 et R. 4121-1 et 2 du Code du travail, la Société a élaboré et tient à jour un document unique d'évaluation des risques qui recense l'ensemble des risques pour la santé et la sécurité du personnel dans l'entreprise.

Un guide précisant les consignes en matière d'hygiène et de sécurité et présentant les équipements de sécurité ainsi que les équipements de protection individuelle a été mis en place et diffusé à l'ensemble du personnel.

De plus, des fiches de poste, identifiant les dangers et définissant les actions de premiers secours, ont été mises en place pour les principaux postes de travail.

Concernant les installations, au vu de ses activités, la Société ne détient pas d'installations dites « classées ». L'utilisation de radioéléments est soumise à déclaration, l'autorisation a été délivrée par l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) pour l'exercice d'une activité nucléaire à des fins non médicales en référence à l'article L.1333-4 du Code de la Santé publique et de l'article 3 de la loi n° 2006-686 du 23 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire.

Les équipements sous pression sont soumis à l'arrêté préfectoral du 15 mars 2000.

Enfin, les installations de pompe à chaleur sont soumises au Code de l'Environnement, livre V, titre 1er, article R.512-47.

Dans nos programmes de recherche et développement et nos tests pré-cliniques, nous utilisons des matières dangereuses et des matériaux biologiques, notamment des molécules radio-marquées, des solvants et autres produits chimiques possiblement génotoxiques. Pour ces derniers nous devons répondre aux exigences en termes de prévention du risque CMR (Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction) en application du décret 2001-97 du 1^{er} février 2001. Nous manipulons également du matériel génétique recombiné et des organismes génétiquement modifiés ainsi que des échantillons biologiques pathologiques. En conséquence, dans les pays où nous opérons, nous sommes soumis à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques et les matières radioactives. En France, nous sommes tenus de nous conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les rayonnements et les matières dangereuses, en particulier des réglementations spécifiques concernant l'utilisation, la manipulation ou le stockage de matières radioactives et l'exposition potentielle des employés à des matières et des rayonnements dangereux. Nous sommes également soumis au décret n° 93-773 du 27 mars 1993 et à l'arrêté du 27 décembre 1994 concernant l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (OGM).

Concernant l'environnement et plus particulièrement la gestion des déchets, nous devons nous conformer au Code de l'environnement. Ainsi, par exemple, les déchets biologiques et chimiques sont confiés à une entreprise d'enlèvement et recyclage, avec laquelle sont conclus des contrats annuels, renouvelables par voie d'avenant.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, nous serions soumis à des amendes et pourrions devoir suspendre tout ou partie de nos activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, nous impose des coûts complémentaires, et nous pourrions être amenés à engager des dépenses significatives pour nous conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourraient

nous imposer d'acquérir des équipements, de modifier des installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes. En cas de contamination accidentelle, de blessures ou de dommages quelconques, nous pourrions être tenus pour responsables des dommages ce qui pourrait nuire à notre activité, bien que nous ayons souscrit une police d'assurance couvrant certains risques inhérents à celle-ci.

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

Un sinistre au niveau des locaux, tel que, à titre d'exemple, un incendie, pourrait affecter également de façon significative notre activité. En fonction de l'étendue du sinistre, des retards de développement plus ou moins importants pourraient être observés, cela pourrait aller jusqu'à une interruption des activités de la Société. Afin de prévenir ce risque, un ensemble de dispositions de prévention ont été mises en place et sont régulièrement testées. De plus, une procédure de gestion de crise a été mise en place et décrit les dispositions mises en place au sein de la Société en cas d'apparition d'évènements graves mettant en danger l'entreprise.

5.5 RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES

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

Notre succès dépend largement du travail et de l'expertise des membres de notre Comité exécutif et de notre personnel scientifique et médical clé. La perte de leurs compétences pourrait altérer notre capacité à atteindre nos objectifs.

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

Notre politique est de réduire l'amplitude de ce risque par notre gestion des ressources humaines, notamment en matière de rémunération et de distribution d'instruments donnant accès au capital (stock-options et/ou actions gratuites – voir les paragraphes 0 et 21.1 du présent document de référence). Cependant, notre incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait nous empêcher globalement d'atteindre nos objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

5.6 RISQUES FINANCIERS

Outre les risques liés aux pertes prévisionnelles et au financement de notre activité, décrits ci-dessus, les principaux risques financiers sont les suivants :

Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début de nos activités en 1999, nous avons bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche en France, pour financer nos activités. Nos produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 4,3 millions d'euros et 3,9 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. Le crédit d'impôt recherche s'est élevé respectivement à 3,8 millions d'euros et 3,5 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. La créance sur l'État au titre du crédit d'impôt recherche s'élevait à 3,8 millions d'euros au 31 décembre 2012.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux qui conduirait à une réduction des montants reçus ou à recevoir alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Une veille active de la réglementation en la matière est assurée par le cabinet d'expert-comptable de la Société.

Risques sur instruments financiers

Notre exposition aux variations de taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les instruments financiers courants. Il s'agit, de par la nature de notre activité et notre stade de maturité, des

principaux éléments tangibles de notre patrimoine à ce jour. Ces derniers sont composés de comptes courants, de livrets, de comptes à terme et de parts de fonds commun de placement. Ces instruments sont acquis auprès de plusieurs établissements bancaires de premier rang, ce qui permet à la Société de diversifier son risque de « signature ». Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de notre trésorerie et des instruments financiers courants et donc sur les produits financiers (voir paragraphe 9.1.1.5, et notes 3 et 5 en annexe aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 qui figurent au paragraphe 20.1du présent document de référence). Notre politique en matière de placement de notre trésorerie a toujours été de privilégier les placements sans risque en capital pour notre trésorerie et les instruments financiers courants dans lesquels nous investissons. Cette politique est décrite dans les annexes aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 qui figurent au paragraphe 20.1du présent document de référence.

Risque de change

Nous sommes aujourd'hui peu exposés au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro. La grande majorité des dépenses de la Société sont libellées en euros. Les dépenses libellées en U.S. dollar sont payées dans cette même devise grâce aux factures que nous émettons envers Bristol-Myers Squibb. Cette situation pourrait toutefois changer si nous développons nos activités aux États-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si nous réussissons à commercialiser des produits aux États-Unis, nous pourrions réaliser une partie de notre chiffre d'affaires en dollars U.S. Nous n'avons encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger notre activité contre les fluctuations des taux de change. Nous suivrons l'évolution de notre exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si nous ne parvenons pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, nos résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts concerne la trésorerie et les équivalents de trésorerie. Il s'agit, de par la nature de son activité et de son stade de maturité, des principaux éléments tangibles de son patrimoine à ce jour. Ce poste est composé de livrets rémunérés à taux fixes et de comptes à terme. Le taux d'intérêt des comptes à terme est déterminé lors de leur souscription sans risque de variation (sauf en cas de retrait anticipé). En revanche, la Société n'a aucune garantie de bénéficier des mêmes taux lors des renouvellements de ses comptes à terme à leur échéance. La politique de la Société en matière de placement de trésorerie privilégie les placements disponibles à tout moment et sans risque en capital.

Risque de liquidité

Historiquement, nous avons financé notre croissance par un renforcement de nos fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir paragraphe 10.1.1du présent document de référence). Jusqu'au financement par location-financement de l'acquisition et de la rénovation de notre siège social et de nos principaux laboratoires en 2008, nous n'avions pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle (voir note 9 aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 qui figurent au paragraphe 20.1du présent document de référence). A ce jour, nous ne sommes pas exposés à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

Risque de volatilité

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

Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours de nos actions. Afin de minimiser dans la mesure du possible cette volatilité, la Société a mis en place un contrat de liquidité en 2009 (voir paragraphe 21.1.3).

Risque de dilution

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

A la date du présent document de référence, l'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital (y comprises les actions gratuites), permettrait la souscription de 1 823 798actions nouvelles, représentant environ 4,59% du capital social dilué (voir paragraphe 21.1.4.5 du présent document de référence). L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

Risques liés à l'élaboration des comptes et à la production d'information financière

Les risques liés à l'élaboration des comptes et à la production de données financières peuvent naître de différents types de dysfonctionnements issus des processus comptables et financiers eux-mêmes, qu'ils soient intentionnels (fraude) ou accidentels, pourraient nous conduire à donner une image erronée de notre situation comptable et financière.

Nous pensons que l'environnement de contrôle de la Société que nous avons renforcé et mieux formalisé d'année en année est adapté à la situation actuelle de la Société et permet de faire face à ce type de risques. Nous continuerons à l'améliorer à l'avenir.

5.7 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

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

En termes de procédure interne, la Société a mis en place une macro-cartographie des risques, revue annuellement. Celle-ci permet, dans un premier temps, d'identifier les risques potentiels et d'évaluer leur probabilité d'occurrence ainsi que leur impact et, dans un deuxième temps, d'identifier et d'évaluer l'efficacité des actions de maîtrise mises en place. L'adéquation entre les risques et les actions de maîtrise permet de déterminer un niveau de risque résiduel. Un plan d'actions peut ainsi être mis en place si nécessaire.

De plus, le dispositif de contrôle interne ainsi que le système qualité sont les outils essentiels concourants à la maîtrise des risques.

Nous avons mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie que nous estimons compatibles avec nos impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 99 milliers d'euros et 107 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. Compte tenu de la spécificité de nos activités - à ce stade concentrées sur la recherche – et sur le caractère innovant de notre approche, la quantification de nos risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans notre secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais Innate Pharma estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. Innate Pharma estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

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

- police dite « dommages aux biens » qui couvre classiquement les risques d'incendie, d'explosion, foudre, dommages électriques, risques spéciaux, risques informatiques, pertes de produits en chambre froide, biens en cours de transport, de vols, de bris de machines, et tous dommages autres que ceux dénommés et non exclus de notre établissement à Marseille, avec un engagement maximum des assureurs de 19,9 millions d'euros ;
- une police d'assurance « Responsabilité civile Entreprise » qui couvre d'une part les risques liés à l'exploitation – pour un montant de garantie de 6,1 millions d'euros par sinistre sous-limité à 1,5 million d'euros par sinistre pour les dommages matériels et immatériels causés aux tiers – et d'autre part, les risques de responsabilité civile professionnelle pour un montant de couverture de 1 million d'euros par année d'assurance ;

- police dite de « stock et transit » qui couvre les risques liés au transport et au stockage des produits avec un montant maximum garanti par sinistre de 15 milliers d'euros à 400 milliers d'euros en fonction du site de stockage et de 3 000 milliers d'euros par expédition. Cette police a été adaptée au périmètre des valeurs assurées mises à jour.

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

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

Nous avons également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de nos dirigeants, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond annuel global garanti de 5,0 millions d'euros.

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

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et dans la mesure où la Société pourrait être amenée à un plus grand nombre d'essais cliniques dans le futur, nous anticipons que le montant de nos primes d'assurances pourrait croître tout en restant peu significatif au regard du montant de nos dépenses de recherche et développement, de nos pertes annuelles et de la valeur de nos actifs.

CHAPITRE 6 - INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

6.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIETE

6.1.1 Historique de la Société

- Création en 1999 par Hervé Brailly, actuel Président du Directoire, François Romagné, membre du Directoire et du Comité exécutif, chargé de la direction scientifique, Eric Vivier (Centre d'Immunologie Marseille Luminy – CIML, Marseille, France), Jean-Jacques Fournié (CNRS, Toulouse, France), Marc Bonneville (CNRS, INSERM, Nantes, France) et Alessandro Moretta (Université de Gênes, Italie).

- 2003 : premier accord de collaboration et de licence avec la société pharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S portant sur le développement d'un programme d'anticorps anti-KIR potentialisation l'activation des cellules NK (programme IPH21). Premier essai clinique avec un composé de la Société (programme IPH11, ciblant les cellules gamma-delta).

- 2006 : élargissement de l'accord avec Novo Nordisk A/S à une collaboration de recherche et développement de trois années portant sur l'ensemble des candidat-médicaments ciblant les cellules NK ainsi que la licence de ceux-ci à Novo Nordisk A/S (voir paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Introduction sur le marché Eurolist d'Euronext Paris.

- 2007 : premier essai clinique pour l'anticorps anti-KIR IPH2101. Sélection par Novo Nordisk A/S d'un nouveau candidat-médicament, IPH2201 (NN8765), un anticorps anti-NKG2A.

- 2008 : centrage du partenariat avec Novo Nordisk A/S sur l'inflammation. Sélection par Novo Nordisk A/S d'un nouveau candidat-médicament anticorps, IPH2301 (NN8555). Transfert d'actifs entre Novo Nordisk A/S et Innate Pharma, récupération par Innate Pharma des droits de développement et de commercialisation de IPH2101 et par Novo Nordisk A/S des droits restants de la Société sur NN8555.

- 2009 : levée de fonds réservée à catégories d'investisseurs.

- 2011 : initiation des essais cliniques de Phase I avec IPH2102 et licence du programme IPH21 à Bristol-Myers Squibb. Initiation des essais cliniques de Phase I avec IPH2201 par Novo Nordisk A/S.

- 2012 : démarrage de trois essais cliniques avec IPH2102 dans le cadre de l'accord avec Bristol-Myers Squibb.

6.1.2 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Innate Pharma.

6.1.3 Registre du commerce et des sociétés

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

Son code NAF est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de Recherche-développement en biotechnologies.

6.1.4 Date de constitution et durée de la Société

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

6.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable

6.1.5.1 Siège social

117 Avenue de Luminy – BP 30191
13276 Marseille Cedex 09, France
Tel : +33 (0)4 30 30 30

6.1.5.2 Forme juridique et législation applicable

Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance soumise aux dispositions du Code de commerce et à toutes les autres lois et dispositions réglementaires en vigueur.

6.1.6 Exercice social

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

6.2 INVESTISSEMENTS

L'organisation choisie par la Société fait largement appel à la sous-traitance pour ses activités de recherche et développement, et notamment de production. De ce fait, les investissements en actifs corporels sont, historiquement, relativement faibles en valeur comparés aux dépenses de recherche et développement, excepté en ce qui concerne son siège social, acquis et rénové en 2008 (voir paragraphe 10.1.2).

6.2.1 Investissements historiques

Fin 2008, la Société a installé ses bureaux et ses laboratoires dans son nouveau siège social de Marseille, un bâtiment d'environ 3 000 m² situé à Luminy, au sud de Marseille. Le montant total de l'opération immobilière, coût d'acquisition, frais et travaux d'aménagement compris, s'est élevé à 6,8 millions d'euros, hors nouveaux équipements scientifiques et matériels de bureau.

Pour financer ces nouveaux locaux, la Société a signé avec Sogebail, filiale de la Société Générale, un contrat de crédit-bail portant sur 6,6 millions d'euros, couvrant une partie significative des investissements réalisés dans le cadre de cette opération immobilière. Le contrat de crédit-bail est d'une durée de 12 ans. La Société dispose d'une option d'achat de l'ensemble des bâtiments et terrains pour la somme de 1 euro à l'échéance du contrat.

Au 31 décembre 2012, le montant net de nos immobilisations corporelles s'élevait à 6,8 millions d'euros, contre 6,4 millions d'euros au 31 décembre 2011.

6.2.2 Investissements en cours

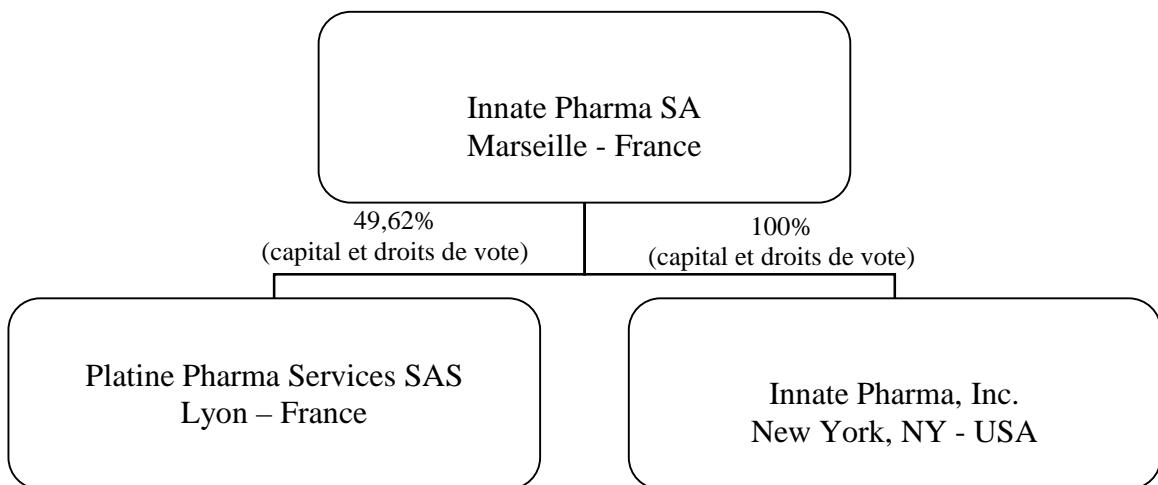
Les montants engagés en investissement dans du matériel de laboratoire depuis le début de l'année 2013 ne sont pas significatifs.

6.2.3 Investissements futurs

En dehors du programme d'investissement en maintenance des locaux existants, et sur la base de notre business plan actuel, nous ne prévoyons pas d'investissement significatif en actifs corporels.

CHAPITRE 7 - ORGANIGRAMME

L'organigramme de la Société constitué par Innate Pharma SA et ses filiales et participations se présente ainsi au 31 décembre 2012 :



Innate Pharma, Inc. est une société de droit américain, immatriculée dans l'état du Delaware qui a vocation à héberger les activités de représentation de la Société aux États-Unis.

Platine Pharma Services SAS résulte de la volonté d'Innate Pharma et de Transgene SA de mettre en commun les actifs et ressources permettant la réalisation de prestations de services notamment d'immunomonitorage, destinées aux sociétés de biotechnologie et groupes pharmaceutiques pour les besoins de leurs études précliniques et cliniques. Cette activité a été logée au sein d'IPH Services SAS, filiale préalablement détenue à 100% par Innate Pharma, devenue Platine Pharma Services, société détenue à parts égales par Innate Pharma et Transgene SA, à la suite des diverses opérations en capital intervenues le 30 mars 2011 dans la Société.

CHAPITRE 8 - PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES

Le 9 juin 2008, SOGEBAIL (Groupe Société Générale) a acquis auprès de la Ville de Marseille un ensemble immobilier constitué d'un terrain d'environ 10 000 m² et de bâtiments pour environ 3 000 m² situé à Luminy (Marseille), pour le donner en crédit-bail (location financement) à la Société afin qu'elle y installe son siège social et ses principaux laboratoires. Nous nous sommes installés dans ces locaux en décembre 2008 et, au 31 décembre 2008, nous employions 76 personnes sur ce site.

L'acquisition s'est faite pour un prix de 1 544 milliers d'euros hors taxes, dont la moitié affectée à la valeur du terrain, soit 772 milliers d'euros, et l'autre moitié affectée à la valeur du bâtiment, soit 772 milliers d'euros. Le bâtiment a été amorti à compter du 1^{er} juillet 2008.

Le coût d'acquisition a été majoré des frais d'acquisition pour environ 16 milliers d'euros hors taxes.

La Société a réalisé d'importants travaux d'aménagement dans le bâtiment et y a transféré son siège social et ses principaux laboratoires fin 2008. Le montant des travaux réalisés au 31 décembre 2008 s'élevait à 5 086 milliers d'euros.

Par ailleurs, des frais de notaire portant sur la rédaction de l'acte de crédit-bail, d'un montant de 44 milliers d'euros hors taxes, ainsi que les intérêts intercalaires d'un montant de 80 milliers d'euros hors taxes ont été payés par la Société en 2008. Ces frais accessoires ont été comptabilisés en immobilisations.

Le montant brut total investi par la Société en 2008 sur cette opération immobilière s'est donc élevé à 6 770 milliers d'euros hors taxes (acquisition, frais d'acquisition et travaux).

Le financement en location financement immobilière a été obtenu pour une durée de 12 ans et pour un montant total de 6 551 milliers d'euros hors taxes. La différence entre le montant brut total investi et le montant total financé en location financement, soit 219 milliers d'euros, a été financé sur fonds propres par la Société.

La réception du bâtiment a eu lieu le 16 décembre 2008. L'option d'achat à terme des 12 ans s'élève à 1 euro.

Les thématiques de Grenelle 2 décrivant la politique générale d'Innate Pharma en matière environnementale, pollution et gestion des déchets sont disponibles au paragraphe VII (Rapport de Responsabilité Sociétale et Environnementale) du rapport de gestion de la Société, disponible sur son site internet.

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

La Société est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de médicaments immuno-thérapeutiques innovants pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires. Elle est spécialisée dans le développement d'anticorps monoclonaux ciblant les voies de régulation des cellules de l'immunité innée.

Les plus avancés des candidats d'Innate Pharma sont licenciés à des groupes biopharmaceutiques majeurs. IPH2102, actuellement en Phase II d'essais cliniques dans le cancer, est licencié à Bristol-Myers Squibb, et IPH2201, actuellement en Phase I d'essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, est licencié à Novo Nordisk A/S.

A court terme, les clients potentiels de la Société sont les acteurs de l'industrie pharmaceutique, par le biais de cessions de licences. A plus long terme, la Société pourrait délivrer ses produits aux patients, au travers des centres hospitaliers anti-cancéreux.

Au 31 décembre 2012, Innate Pharma SA possède une filiale détenue à 100%, Innate Pharma, Inc., et une participation de 49,62% dans la société Platine Pharma Services SAS. Dans les Comptes Consolidés 2012, la société Platine Pharma Services SAS est intégrée par mise en équivalence.

Les Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence et ont été arrêtés par le Directoire le 4 mars 2013. Une analyse des Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012 figure dans le rapport de gestion du Directoire qui sera présenté à l'Assemblée Générale de la Société qui devrait se réunir le 28 juin 2013 et figure en ANNEXE 7 au présent document de référence.

Les Comptes Consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence et ont été arrêtés par le Directoire le 4 mars 2013. Ils seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société qui devrait se réunir le 28 juin 2013.

L'analyse présentée ci-dessous est effectuée sur la base des Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 et doit être lue en parallèle avec ces comptes qui figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

9.1 COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.1.1 Formation du résultat opérationnel

9.1.1.1 Produits opérationnels

Les produits opérationnels de la Société proviennent du financement public de dépenses de recherche et des accords de collaboration et de licence. Nos produits opérationnels se sont élevés respectivement à 11,7 millions d'euros et 14,3 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012, selon la répartition suivante :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Revenus des accords de collaboration et de licence	10 377	7 454
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286
Produits opérationnels	14 282	11 740

Revenus des accords de collaboration et de licence

Les revenus des accords de collaboration et de licence se sont élevés à 10,4 millions d'euros pour l'exercice 2012, contre 7,5 millions d'euros pour l'exercice 2011. Ces revenus proviennent des accords de collaboration et de licence signés avec deux sociétés partenaires : Bristol-Myers Squibb et Novo Nordisk A/S.

Suite à la signature avec Bristol-Myers Squibb d'une licence exclusive pour le développement et la commercialisation du candidat-médicament IPH2102 en juillet 2011, Innate Pharma a reçu un premier paiement de 24,9 millions d'euros (35,3 millions de dollars US). Cette somme, non remboursable et non imputable, est comptabilisée en chiffre d'affaires de manière linéaire sur la durée anticipée du programme clinique engagé au moment de la signature. Le montant non encore reconnu en chiffre d'affaires (soit 13,3 millions d'euros) constitue un produit constaté d'avance au passif du bilan.

En plus de ce paiement initial, la Société a facturé à Bristol-Myers Squibb le montant de ses dépenses externes pour le programme licencié.

En 2011, les revenus de la Société incluent également un paiement par Novo Nordisk A/S pour l'atteinte en février 2011 d'une étape de développement clinique dans le cadre du programme IPH2201 (NN8765).

Financements publics de dépenses de recherche

Le tableau suivant détaille ce poste pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche	3 522	3 751
Subventions françaises et étrangères	383	535
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286

Depuis l'exercice clos au 31 décembre 2008, le calcul du crédit d'impôt recherche correspond à 30% des dépenses éligibles de l'année fiscale.

Le tableau ci-dessous reprend le montant des dépenses (nettes de subventions) éligibles au titre des exercices clos au 31 décembre 2011 et 2012 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche	11 641	12 793
Avances remboursables et subventions reçues, nettes	916	(569)
Base de calcul du crédit d'impôt recherche	12 557	12 224

Le crédit d'impôt recherche est normalement remboursé par l'État au cours du quatrième exercice suivant celui au titre duquel il a été déterminé, en l'absence d'imputation sur un montant d'impôt sur les sociétés exigible. Toutefois, depuis l'exercice 2010, les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles au remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. La Société répondant aux critères définissant une PME communautaire, elle a donc bénéficié du remboursement anticipé et a perçu le crédit d'impôt recherche 2011 en septembre 2012.

Depuis 2008, les montants reçus en avances remboursables viennent en déduction des dépenses éligibles. Ces montants se sont élevés respectivement à 569 (encaissés) et 916 (remboursés) milliers d'euros en 2011 et 2012. Par ailleurs, la Société réalise certaines de ses études en dehors de la communauté européenne, notamment aux Etats-Unis. Ces dépenses ne sont pas éligibles au crédit d'impôt recherche.

Sur les exercices 2011 et 2012, les subventions comptabilisées concernent essentiellement une subvention du pôle de compétitivité « Lyon Biopôle » pour 0,3 million d'euros pour l'exercice 2011 et 0,4 millions d'euros pour l'exercice 2012.

Il s'agit de subventions impactant notre compte de résultat, par opposition aux avances remboursables n'impactant que notre bilan et comptabilisées en dettes.

9.1.1.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par fonction pour les exercices clos au 31 décembre 2011 et 2012 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Dépenses de recherche et développement	(13 417)	(14 843)
Frais généraux	(4 251)	(4 467)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)

Les dépenses de recherche et développement comprennent essentiellement les frais de personnel affectés à la recherche et au développement (y compris personnel affecté aux travaux menés dans le cadre des accords de collaboration et de licence), les coûts de sous-traitance et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques.

Les dépenses de recherche et développement se sont élevées respectivement à 14,8 millions d'euros et 13,4 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. Ces dépenses ont représenté respectivement 77% et 76% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. La baisse du poste entre 2011 et 2012 résulte essentiellement de la diminution des coûts liés à IPH2101 (version hybride du programme IPH21 qui n'a pas vocation à être poursuivie, au profit de IPH2102 fabriqué avec une technologie plus avancée). Cette baisse est partiellement compensée par la hausse des coûts relatifs notamment au programme IPH2102.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. Les frais généraux se sont élevés respectivement à 4,5 millions d'euros et 4,3 millions d'euros, pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. Ces dépenses ont représenté un total de respectivement 23% et 24% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012. La baisse des frais généraux s'explique essentiellement par les frais de conseil exposés en 2011 dans le cadre de l'accord de collaboration signé avec Bristol-Myers Squibb.

9.1.1.3 Analyse par nature des charges opérationnelles

Le tableau ci-dessous analyse les charges opérationnelles par nature pour les exercices clos au 31 décembre 2011 et 2012 :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Achats consommés de matières, produits et fournitures	(1 279)	(1 103)
Coûts de propriété intellectuelle	(275)	(535)
Autres achats et charges externes	(8 640)	(9 788)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	(6 385)	(6 511)
Paiements en actions	-	(219)
Amortissements et dépréciations	(839)	(920)
Autres produits et charges, nets	(249)	(235)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)

Achats consommés de matières, produits et fournitures

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont représenté respectivement des montants de 1,1 millions d'euros et 1,3 million d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. La hausse du poste entre les deux exercices résulte de l'augmentation des achats consommés dans les laboratoires de la Société, ainsi que chez des tiers avec lesquels elle collabore, ou utilisés dans le cadre de ses essais cliniques.

Coûts de propriété intellectuelle

Ces coûts ont représenté respectivement des montants de 0,5 million d'euros et 0,3 million d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. La variation du poste résulte de la baisse des dépenses relatives aux licences mais aussi par la volonté de la Société d'internaliser un maximum d'opérations relatives à la propriété intellectuelle.

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

Les coûts de dépôt et de défense de nos brevets s'élèvent à 0,1 million d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. Nous avons déposé respectivement 16 et 34 demandes de brevets (demandes initiales ou en extension, brevets détenus en propre ou en collaboration) au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012.

Les coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition d'éléments de propriété intellectuelle ont représenté respectivement 0,4 million d'euros et 0,2 million d'euros, au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. Au cours de ces deux exercices, les dépenses de propriété intellectuelle ont essentiellement concerné des coûts de maintien de nos brevets.

Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes ont représenté respectivement des montants de 9,8 millions d'euros et 8,6 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012, avec les répartitions suivantes :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Sous-traitance	(5 309)	(6 370)
Honoraires non-scientifiques	(815)	(975)
Frais de déplacements et de congrès	(731)	(682)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(703)	(688)
Marketing, communication et relations publiques	(406)	(233)
Conseils et services scientifiques	(383)	(437)
Jetons de présence	(129)	(158)
Autres	(164)	(245)
Autres achats et charges externes	(8 640)	(9 788)

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

La baisse du poste entre 2011 et 2012 résulte essentiellement de la diminution des coûts liés au programme IPH2101 (version hybride du programme IPH21 qui n'a pas vocation à être poursuivie, au profit de IPH2102 fabriqué avec une technologie plus avancée). Cette baisse est partiellement compensée par la hausse des coûts relatifs notamment au programme IPH2102.

Les honoraires non-scientifiques concernent essentiellement les honoraires de commissariat aux comptes et d'audit, les honoraires versés à notre expert-comptable dans sa mission d'assistance comptable, fiscale et sociale, les frais d'avocats pour des missions d'assistance aux négociations d'accords de collaboration et de licence ou pour des missions de secrétariat général, les honoraires de conseil en stratégie ou en développement des affaires commerciales ainsi que les honoraires liés aux recrutements. La baisse du poste entre 2011 et 2012 résulte de la comptabilisation en 2011 d'honoraires de conseils relatifs à la signature du contrat Bristol-Myers Squibb.

Les frais de déplacements et de congrès concernent essentiellement les frais de déplacements du personnel ainsi que des frais de participation à des congrès, notamment des congrès scientifiques, médicaux, financiers et de développement des affaires commerciales. La participation à ces congrès a pour objectifs principaux d'entretenir la visibilité, l'expertise et la crédibilité de la Société vis-à-vis des acteurs de ces communautés.

Le poste de locations, maintenance et charges d'entretien est stable entre 2011 et 2012. Il se compose essentiellement des frais de maintenance des matériels de laboratoire et du bâtiment.

Les coûts de marketing, communication et relations publiques comprennent essentiellement les honoraires facturés par les conseils en communication et en relations publiques ainsi que les coûts de développement et production de supports de communication. La hausse du poste entre 2011 et 2012 résulte essentiellement du fait de l'initiation d'une démarche de relation investisseurs aux Etats-Unis en 2012. La Société a par ailleurs organisé un important événement presse autour de l'attribution des prix Nobel de médecine et de l'immunité innée au premier semestre.

Le poste de conseils et services scientifiques se compose essentiellement de frais facturés par des conseils extérieurs nous apportant leur concours dans la recherche et le développement de nos produits. Il s'agit également des honoraires versés aux membres de notre conseil scientifique. La baisse de ces charges entre 2011 et 2012 s'explique notamment par la réduction du nombre de contractants.

Charges de personnel

Les charges de personnel autres que les paiements en actions se sont élevées respectivement à 6,5 millions d'euros et 6,4 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012.

Ce poste comprend les salaires ainsi que les charges sociales supportées par la Société. Notre effectif moyen était de 83 personnes pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 et 81 personnes pour l'exercice clos le 31 décembre 2012.

La proportion du personnel hors Comité exécutif affecté aux opérations de recherche et développement par rapport au personnel total de la Société s'établit à 71% pour l'exercice clos au 31 décembre 2011 et 76% pour l'exercice clos au 31 décembre 2012.

Le rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif moyen (nombre moyen d'employés sur l'année) faisait ressortir un ratio annuel moyen de 78 milliers d'euros par employé pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012.

Paiements en actions

Les paiements en action se sont élevés à 0,2 million d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2011. Aucun coût de cette nature n'a été comptabilisé en 2012. En application d'IFRS 2, ces charges correspondent à la juste valeur des instruments de capitaux (attribués aux dirigeants et aux salariés).

Amortissements et dépréciations

Ces charges ont représenté un montant de 0,9 million d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012.

Autres produits et charges

Ce poste a représenté respectivement une charge nette de 0,2 million d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. Les autres produits et charges comprennent principalement certaines taxes indirectes ainsi que les produits et charges exceptionnels.

9.1.1.4 Formation du résultat net

En milliers d'euros	Exercices clos le 31 décembre	
	2012	2011
Produits opérationnels	14 282	11 740
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)
Résultat opérationnel	(3 386)	(7 570)
Produits (charges) financiers, nets	556	425
Plus-value de cession	-	390
Quote-part du résultat net des sociétés mises en équivalence	(371)	(225)
Résultat avant impôts sur le résultat	(3 199)	(6 980)
Charge d'impôt sur le résultat	-	-
Résultat de l'exercice	(3 199)	(6 980)
(en € par action)		
— de base	(0,08)	(0,19)
— dilué	(0,08)	(0,19)

9.1.1.5 Produits financiers nets

Les produits financiers nets ont représenté un montant de 0,4 million d'euros en 2011 et 0,6 million d'euros en 2012.

Notre politique de placement privilégie l'absence de risque en capital ainsi que, dans la mesure du possible, une performance minimum garantie.

Le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie était de 46,6 millions d'euros et 32,6 millions d'euros respectivement au 31 décembre 2011 et 2012.

9.1.1.6 Plus-value de cession

Le 30 mars 2011, la Société a concomitamment cédé sa participation dans Innate Pharma Services SAS (filiale à 100%) et acquis 50% du capital de cette même société renommée Platine Pharma Services SAS. Cette opération a généré une plus-value de cession de 0,4 million d'euros reconnue au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011.

9.1.1.7 Quote-part du résultat net des sociétés mises en équivalence

Ce montant représente la quote-part du Groupe dans la perte nette de la société Platine Pharma Services SAS pour l'exercice 2012.

9.1.1.8 Impôts sur les sociétés

Compte tenu de ses déficits reportables, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés. Par ailleurs, aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé en l'absence d'une probabilité suffisante de recouvrement.

Dans les comptes consolidés, conformément aux normes IFRS, le crédit d'impôt recherche n'est pas traité comme un produit d'impôt sur les sociétés mais est directement comptabilisé en produits opérationnels.

9.1.2 Formation du résultat net par action

La perte nette par action s'est élevée respectivement à 0,19 et 0,08 euro pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012.

9.2 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE

La majorité des dépenses du Groupe est libellée en euros. Les revenus du principal accord de partenariat sont libellés en dollar U.S. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact sur le résultat du Groupe. Toutefois au 31 décembre 2012, les engagements et créances du Groupe exprimés en dollar US vis-à-vis de tiers ne sont pas significatifs. Cette exposition pourra par ailleurs évoluer si la Société développait ses activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si la Société parvient à commercialiser des produits aux Etats-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. La Société n'a encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

9.3 EVENEMENT POST CLOTURE

Innate Pharma SA a reçu en date du 31 janvier 2013 un avis de vérification URSSAF. Le contrôle a été effectué au mois de février 2013 et n'a donné lieu à aucune observation

CHAPITRE 10 - TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT

Voir également notes 5 et 16 en annexe aux Comptes Consolidés 2011 au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

Au 31 décembre 2012, le montant de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants détenus par la Société s'élevait à 32,6 millions d'euros, contre 46,6 millions d'euros au 31 décembre 2011. Les disponibilités détenues par la Société (trésorerie et équivalents de trésorerie) se composent uniquement de comptes courants et de dépôts à terme à échéance fixe. Les instruments financiers courants se composent de placements mutuels (FCP monétaire). Ces disponibilités servent à financer nos activités, et notamment nos frais de recherche et développement.

Depuis sa création, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles, par les revenus issus de ses collaborations industrielles, par les aides remboursables et subventions reçues de différents organismes publics français et étrangers - dont Oséo, et par le crédit d'impôt recherche.

10.1.1 Financement par le capital

Hors exercice de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises et d'options de souscription d'actions, la Société a reçu un total de 107,5 millions d'euros (avant déductions des frais liés aux augmentations de capital) à travers des augmentations de capital successives entre 1999 et 2009. Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital, en valeur, entre la création de la Société et le 31 décembre 2012 :

<u>Date</u>	<u>Montant levé</u>
Avril 2000 :	4,5 millions d'euros
Juillet 2002 :	20,0 millions d'euros
Mars 2004 :	5,0 millions d'euros
Juillet 2004 :	10,0 millions d'euros
Mars 2006 :	10,0 millions d'euros
Novembre 2006 :	33,7 millions d'euros
Décembre 2009 :	24,3 millions d'euros
Total	107,5 millions d'euros

10.1.2 Financement par l'emprunt

Oséo

Depuis sa création, la Société a reçu des financements d'Oséo sous forme d'avances remboursables non porteuses d'intérêt. Au 31 décembre 2012, le montant restant dû au titre de ces avances remboursables était de 0,8 million d'euros.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes au 31 décembre 2012 :

<u>Année de remboursement</u>	<u>Montant du remboursement</u>
2013	619
2014	131
Total :	750

Crédit-bail immobilier

Pour l'acquisition de notre siège social, qui abrite également nos principaux laboratoires à Marseille, un financement en crédit-bail immobilier a été obtenu en 2008 pour une durée de 12 ans et pour un montant total de 6 551 milliers d'euros hors taxes. Ce crédit-bail immobilier comporte trois volets financiers :

- L'acquisition de l'ensemble immobilier pour 1 560 milliers d'euros hors taxes, frais d'acquisition inclus. L'opération a eu lieu le 9 juin 2008 et l'échéancier de remboursement correspondant à cette tranche (Tranche A) a démarré de façon concomitante. Le taux d'intérêt appliqué aux loyers de location financement immobilière est composé de deux éléments : à hauteur de 20% du financement, un taux fixe annuel indexé de 4,00% (indexé sur l'indice INSEE du coût de la construction) et à hauteur de 80% du financement, un taux fixe annuel non indexé de 5,41%. Le principal de ce volet a été comptabilisé en passifs financiers courants pour la partie remboursable dans les douze mois suivant le 31 décembre 2011, et en passifs financiers non courants pour la partie remboursable au-delà de cette période. Le montant du passif financier lié à ce volet s'élevait à 1 193 milliers d'euros au 31 décembre 2011, dont 116 milliers d'euros à court terme et 1 077 milliers d'euros à long terme.
- Le financement des travaux de rénovation de l'ensemble immobilier, dans le cadre d'une enveloppe fixée à 4 991 milliers d'euros hors taxes (Tranche B). L'échéancier de remboursement de cette tranche a démarré le 1^{er} janvier 2009, et s'étend sur la durée résiduelle de l'échéancier de la Tranche A, soit environ 11,5 ans. Avant la réception des locaux par la Société, SOGEBAIL a préfinancé les travaux dans le cadre de « préloyers », composés uniquement d'intérêts calculés sur la base du T4M majoré de 0,80 point l'an. Au 31 décembre 2011, le passif financier lié aux décaissements réalisés par SOGEBAIL dans le cadre du financement de ces travaux s'élevait à 3 788 milliers d'euros hors taxes, comptabilisés par la Société à hauteur de respectivement 382 milliers d'euros et 3 406 milliers d'euros en passifs financiers courants et non courants. La mise en loyers de cette tranche B a été réalisée aux conditions financières suivantes : à hauteur de 20% du financement, un taux fixe annuel indexé de 4,00% l'an (indexé sur l'indice INSEE du coût de la construction) et à hauteur de 80% du financement, un taux fixe annuel non indexé égal à la valeur du TEC 10 (taux de rendement actuariel d'une valeur du Trésor fictive dont la durée de vie serait à chaque instant égale à dix ans) à la date de mise en loyers, soit 3,39%, majorée de 0,85 point (0,85%) soit, au 1^{er} janvier 2009, un taux fixe de 4,24%. Le taux moyen du financement de la tranche B s'élève donc à 4,19% à la date de mise en loyer.
- Une avance-ppreneur de 1 500 milliers d'euros versée par la Société à SOGEBAIL. Cette avance-ppreneur, portant intérêts à 5,21% l'an à compter du 9 juin 2008, sera imputée sur les loyers de location financement sur la durée du contrat, soit 12 ans. Compte-tenu de ce droit contractuel et de l'intention de compensation, le principal de l'avance-ppreneur a été déduit du passif financier de l'opération. La créance sur l'avance-ppreneur s'élevait à 1 038 milliers d'euros au 31 décembre 2012, 118 milliers d'euros à court terme et 920 milliers d'euros à long terme.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes (principal uniquement) au 31 décembre 2012 :

Echéancier des passifs financiers	2017 et années suivantes					Total
	2013	2014	2015	2016		
Location financement – Opération immobilière	533	557	582	608	2 312	4 593
Avance preneur – Opération immobilière	(117)	(124)	(130)	(137)	(530)	(1 038)
Total	416	434	452	472	1 782	3 555

Autres passifs financiers :

La Société a eu recours à la location financement et à l'emprunt bancaire pour financer l'acquisition de matériel de laboratoire, l'installation de nouveaux laboratoires et l'acquisition de matériel de bureau. Nos obligations futures au titre de ce type de financement étaient de 0,2 million d'euros au 31 décembre 2012 (compte non tenu des charges futures d'intérêt).

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes (principal uniquement) au 31 décembre 2012 :

Echéancier des passifs financiers	2013	2014	2015	2065	2017 et années suivantes	Total
Location financement – Autres	144	48	-	-	-	192
Total	144	48	-	-	-	192

10.1.3 Engagements hors bilan

Nos engagements hors bilan sont décrits dans la Note 24 en annexe aux Comptes Consolidés 2012.

10.2 FLUX DE TRÉSORERIE

Se reporter aux tableaux de flux de trésorerie figurant dans le chapitre 20 du présent document de référence.

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La trésorerie nette générée par les opérations pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 s'élevait à 13,0 millions d'euros. Pour l'exercice 2012, les opérations ont absorbée un montant de trésorerie de 10,5 millions d'euros. Le fait que les opérations aient généré de la trésorerie en 2011 résulte du paiement initial reçu suite à l'accord de licence signé avec Bristol-Myers Squibb (24,9 millions d'euros).

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Nos opérations sont en règle générale peu consommatrices d'investissement en actifs corporels, dans la mesure où nous sous-traitons la majeure partie des aspects de production et de validation à des tiers. En 2008, nous avons néanmoins acquis notre siège social et nos nouveaux laboratoires (voir paragraphe 10.1.2du présent document de référence) pour un investissement total d'un montant brut de 6,8 millions d'euros.

Nos investissements en autres actifs corporels, essentiellement du matériel de laboratoire, se sont élevés respectivement à 0,3 million d'euros et 1,2 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012. Chaque année, la Société procède à un renouvellement de certains de ses matériels de laboratoire ainsi qu'à des investissements en nouveaux matériels.

En 2011, les investissements ont concerné principalement pour 80 milliers d'euros du matériel informatique et des logiciels, pour 163 milliers d'euros du renouvellement de matériels de laboratoire, et pour 32 milliers d'euros des agencements et du matériel de bureau non financés dans l'enveloppe de crédit-bail immobilier.

En 2012, les investissements ont concerné principalement pour 0,1 million d'euros du matériel informatique et des logiciels et pour 1 million d'euros du renouvellement de matériels de laboratoire.

Nous louons dans le cadre de contrats de location simple une partie de notre équipement informatique. Les décaissements afférents à ces postes sont donc comptabilisés en flux liés aux activités opérationnelles.

Le poste acquisition et cession d'instruments financiers courants concerne les achats et revente (généralement à l'échéance) d'instruments financiers courants qui ne répondent pas aux conditions fixées par la norme IAS 7 pour être considérés comme des équivalents de trésorerie (voir note 2.g en annexe aux Comptes Consolidés 2012 figurant au Chapitre 20.1du présent document de référence). Les acquisitions et ventes d'instruments financiers courants n'ont pas d'impact sur le montant total de la trésorerie et des instruments financiers courants.

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Aucune augmentation de capital n'a été réalisée en 2012. La variation des passifs financiers au cours des exercices clos les 31 décembre 2011 et 31 décembre 2012 résulte essentiellement du remboursement des opérations de crédit-bail mobilier et immobilier visées au paragraphe 10.1.2du présent document de référence.

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

Voir note 0 en annexe aux Comptes Consolidés 2012 au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

10.4 RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX

Dans le cadre de l'opération immobilière décrite au paragraphe 10.1.2 du présent document de référence et faisant l'objet d'un crédit-bail immobilier décrit au même paragraphe, la Société a versé une avance-preneur de 1 500 milliers d'euros à SOGEBAIL, le crédit-bailleur. Cette avance-preneur, portant intérêts, sera imputée sur les loyers de location financement sur la durée du contrat, soit 12 ans.

La Société n'a pas contracté de contrat comportant des covenants financiers.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR

Le développement de nos produits et leur avancement vers la commercialisation devraient entraîner une croissance soutenue de nos dépenses au cours des prochains exercices. Le total de notre trésorerie et des instruments financiers courants ne suffira pas pour financer nos développements jusqu'à la mise sur le marché de nos premiers produits. Pour plus de détails, voir note 0 du chapitre 20.1.

10.5.1 Dépenses et investissements

Nous anticipons d'avoir à rembourser entre 2013 et 2014 un total de 0,8 millions d'euros d'avances remboursables à Oséo et, sur la même période, 0,2 million d'euros (hors charges d'intérêt) au titre des contrats de location financement mobilière en cours au 31 décembre 2012.

10.5.2 Ressources financières

En plus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie au 31 décembre 2012, soit 32,6 millions d'euros, nous pensons continuer à bénéficier d'avances remboursables, notamment françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour financer notre exploitation.

CHAPITRE 11 - RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Voir le paragraphe 4.3du présent document de référence pour une description des activités de recherche et développement de la Société ainsi que le paragraphe 9.1.2et la note 16 (Coûts de propriété intellectuelle) des états financiers consolidés pour une analyse des dépenses liées à ce poste.

11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Brevets

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

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

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

Un certain nombre de nos demandes de brevets qui couvrent des technologies-clés à la base des produits de notre portefeuille ont été acceptées ou sont en cours d'examen dans un certain nombre de pays-clés pour notre industrie. Nos brevets et droits de propriété intellectuelle comprennent notamment les brevets et droits relatifs au ciblage des cellules NK ainsi que d'autres brevets et droits.

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

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

Au 31 décembre 2012, nous disposions de droits sur 41 familles de brevets, représentant 65 brevets accordés et 141 demandes, en France et à l'étranger. Nous disposions en 2011 de droits sur 44 familles de brevets, représentant 64 brevets accordés et 165 demandes, en France et à l'étranger, et en 2010, sur 40 familles de brevets, représentant 50 brevets accordés et 187 demandes, en France et à l'étranger.

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

Pays/Zone géographique	Brevets accordés	Demandes de brevets en cours
Brevets nationaux		
France	2	0
Etats-Unis	17	37
Australie	10	4
Japon	7	15
Canada	1	11
Israël	3	2
Mexique	5	0
Chine	0	11
Inde	2	6
Corée du Sud	0	8
Brésil	0	5
Norvège	0	5
Russie	4	2
Afrique du Sud	5	0
Brevets Européens	9	19
Autres brevets nationaux	0	10
Traité de coopération en matière de brevet (PCT)	—	6
Total	65	141

Il existe deux types principaux de brevet, les brevets de composés (« composition of matter ») et les brevets de procédés ou méthode (de fabrication, d'indication, de posologie, de combinaison, etc...). Lors du développement d'un projet de candidat-médicament, il existe plusieurs étapes d'innovations se traduisant par de la propriété intellectuelle brevetable. Sur chaque projet, nous avons donc une stratégie, commune à toute l'industrie, qui consiste à protéger toutes ces innovations. Concernant IPH21, le premier brevet propriétaire relatif au programme expirera en 2024.

Ce premier brevet est complété par d'autres types de brevets et demandes de brevets (modifications des molécules, formulation, indications thérapeutiques, schémas d'utilisation, ...). Les brevets actuellement déposés vont jusqu'en 2032.

Il est à noter que les brevets peuvent éventuellement bénéficier d'une extension ou « ajustement » (Etats-Unis) de la durée de protection. Ces extensions ou ajustements sont généralement en fonction du temps écoulé pendant le développement clinique et, dans le cas d'un brevet aux Etats-Unis, l'obtention de la délivrance d'un brevet.

Marques

Au 31 décembre 2012, nous détenons trois marques, enregistrées ou en demande d'enregistrement dont « Innate Pharma » aux États-Unis et en Europe (marque communautaire) et la marque « Innate » en Europe (marque communautaire).

Nous avons connaissance de l'existence d'une société biopharmaceutique américaine appelée Innate Immune, Inc.

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

Protection de la propriété intellectuelle

Le département propriété intellectuelle de la Société comprend deux personnes à la date du présent document de référence. La Société fait également appel à des tiers pour le dépôt, la maintenance et la défense de ses brevets.

Au cours de l'année 2012, la Société a déposé douze demandes de brevets détenus en propre et six demandes de brevets en extension de ses brevets détenus en propre (dont deux PCT (Patent Cooperation Treaty) et quatre demandes nationales). Par ailleurs, la Société a également déposé deux demandes de brevets détenus en copropriété avec ses collaborateurs académiques ou industriels, treize demandes de brevets en extension de brevets détenus en copropriété avec ses collaborateurs académiques ou industriels et une demande de brevet en extension de brevet détenue par ses collaborateurs académiques ou industriels seuls. La Société ne s'est pas engagée dans de nouvel accord d'option ou de licence en vue de l'acquisition de brevets au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Les coûts de propriété intellectuelle ont représenté respectivement des montants de 0,7, 0,5 et 0,3 million d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Les coûts de dépôt et de défense de nos brevets se sont élevés à 0,1 million d'euros au cours de ces trois exercices (incluant les brevets dont nous avons acquis les droits auprès de tiers et dont nous assumons les coûts de dépôt et de défense en vertu des accords nous liant aux propriétaires). Les coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition d'éléments de propriété intellectuelle ont représenté respectivement 0,6, 0,4 et 0,2 million d'euros, au cours des exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012. Au cours de ces exercices, les dépenses de propriété intellectuelle ont essentiellement concerné des coûts de maintien de nos brevets.

L'application de la norme IAS 38, compte tenu du stade de maturité de la Société et des incertitudes existantes sur l'aboutissement de nos projets de recherche et développement, nous conduit à reconnaître en charge de l'exercice l'intégralité des frais de propriété intellectuelle que nous supportons.

CHAPITRE 12 - INFORMATION SUR LES TENDANCES

Conformément à nos objectifs stratégiques (voir paragraphe 4.2du présent document de référence), les priorités de la Société sont les suivantes :

- La maturation et l’élargissement de son portefeuille de produits propriétaires, tout en conservant une focalisation scientifique sur des cibles de régulation de l’activité immunitaire et clinique sur des domaines thérapeutiques larges et en fort besoin médical (cancer et inflammation) ;
- La recherche de partenariats amont pour accéder à des capacités de développement aval permettant de maximiser le potentiel de ses produits et de financer la Société sans recourir à des voies dilutives pour nos actionnaires ;
- L’intégration progressive d’étapes avales de la chaîne de valeur, en conservant certains droits de développement et éventuellement de commercialisation lorsque ceci est à l’échelle des capacités financières et humaines de la Société ;
- La construction d’une plateforme de technologie anticorps propriétaire.

A court terme, nos revenus devraient provenir essentiellement des paiements en vertu d’accords de collaboration et de licence, existants ou nouvellement signés.

A court terme, nous pensons également continuer à bénéficier de subventions, essentiellement françaises et européennes, ainsi que du crédit d’impôt recherche pour soutenir notre exploitation. Nos dépenses devraient être constituées par des coûts de recherche et développement, des frais généraux ainsi que des paiements versés aux tiers avec lesquels nous sommes liés par des contrats de recherche collaborative, d’option ou de licence (voir paragraphe 4.5.4 du présent document de référence).

A moyen et long terme, nos revenus devraient provenir de redevances sur les ventes générées par nos partenaires en vertu d’accords de collaboration et de licence portant sur nos produits ainsi que de ventes de produits. Nos dépenses devraient être constituées par des coûts de recherche et développement, des frais généraux ainsi que des paiements et redevances sur ventes versés aux tiers avec lesquels nous sommes liés par des contrats de recherche collaborative, d’option ou de licence (voir paragraphe 4.5.4du présent document de référence). En cas de ventes de produits, nous pourrions avoir des coûts de fabrication (directs ou non directs) et de marketing.

Nos besoins de financement à court terme dépendront principalement :

- de l’avancement de nos programmes licenciés qui pourrait donner lieu à des paiements d’étape de la part de nos partenaires ;
- de notre capacité à signer des accords de collaboration et de licence sur autres produits avec d’autres sociétés de notre industrie ;
- des avancées dans le développement de nos produits qui pourraient impacter significativement nos dépenses de recherche et développement ; et
- des acquisitions de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés.

Les objectifs, déclarations et informations prospectives résumés ci-dessus sont notamment fondés sur les données, hypothèses et estimations énoncées ci-avant et considérées comme raisonnables par la Société. Le lecteur est mis en garde sur le fait que ces déclarations prospectives dépendent de circonstances ou de faits qui devraient se produire dans le futur. Ces déclarations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces données, hypothèses et estimations, ainsi que l’ensemble des éléments pris en compte pour la détermination desdits objectifs, déclarations et informations prospectives, pourraient s’avérer erronés ou ne pas se réaliser, et sont susceptibles d’évoluer ou d’être modifiés en raison des incertitudes liées notamment à l’environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. En outre, certaines de ces données, hypothèses et estimations émanent ou reposent, en tout ou partie, sur des appréciations ou des décisions des organes dirigeants, des administrateurs ou des actionnaires de la Société, qui pourraient évoluer ou être modifiées dans le futur. De plus, la réalisation de certains risques décrits au chapitre 5 — « Facteurs de Risque » du présent document de référence pourrait avoir un impact sur les activités de la Société et sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives énoncés ci-dessus. La Société, les actionnaires de la Société et les prestataires de service d’investissement ne prennent donc aucun engagement, ni ne donnent aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant au présent paragraphe ou ailleurs dans le document de référence.

CHAPITRE 13 -**PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE**

Néant.

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

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

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

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

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

Le Conseil de Surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société.

Par ailleurs, la Société dispose d'un Comité d'audit, d'un Comité des rémunérations et des nominations, d'un Comité des transactions et d'un Scientific Advisory Board.

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

14.1.1 Directoire

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

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

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

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

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

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

Nom, prénom, âge⁽¹⁾	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Hervé Brailly Français 51 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 renouvelé par le Conseil de surveillance du 29/06/2011 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	Président du Directoire - Directeur Général	Membre du conseil de surveillance de Inserm Transfert ; Membre du conseil d'administration de France Biotech (2006-2008) ; Président de BioMéditerranée (2006-2008) ; Membre du bureau et trésorier d'EuroBioMed ; Membre du Conseil d'administration de Innate Pharma, Inc ; Membre du conseil de développement de Marseille Provence Metropole ; Membre élu CCIPM

Nom, prénom, âge ⁽¹⁾	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
François Romagné Français 49 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 renouvelé par le Conseil de surveillance du 29/06/2011 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	Membre du Directoire – Directeur Général Adjoint et Directeur scientifique	Membre du comité évaluation des appels à projets RPIB de l'Agence Nationale de la Recherche,, Membre du Conseil d'administration de Innate Pharma, Inc.
Catherine Moukheibir Libanaise 53 ans	1 ^{ère} nomination : Conseil de surveillance du 5 mai 2011 renouvelé par le Conseil de surveillance du 29/06/2011 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2013	Membre du Directoire – Consultant Senior Finance Advisor	Associée au cabinet de consultant STJ Advisors (depuis mars 2011) ; membre du Conseil de surveillance et Présidente du comité d'audit (depuis mai 2012) d'Octoplus (société cotée) ; membre du conseil de surveillance (depuis décembre 2012) de Creabilis

(1) Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les membres du Directoire de la Société sont domiciliés au siège social de la Société.

Madame Moukheibir est liée à la Société par un contrat de consultant (voir chapitre 19 du présent document de référence).

Président du Directoire

Hervé Brailly, 51 ans, PhD, Président du Directoire, est le cofondateur de la Société dont il était président du Comité de direction depuis la création de la Société en 1999 jusqu'à la transformation en société anonyme à conseil de surveillance et directoire le 13 juin 2005. Auparavant, il a été chercheur pour Immunotech SA, une start-up de biotechnologie acquise en 1995 par Beckman-Coulter (1986-1994), puis en charge du marketing, du business development et de la R&D de cette même société (1994-1998), et à partir de 1998 directeur d'une business unit de celle-ci constituée de 65 collaborateurs (R&D, marketing, fabrication) et réalisant un chiffre d'affaires de 30 millions de dollars U.S. Pour cette même société, il a été à l'origine, puis responsable d'une activité commerciale en Chine de 1994 à 1998. Hervé Brailly est également membre du bureau et trésorier d'EuroBioMed regroupant les entreprises des sciences et technologies du vivant de la région PACA, membre du Conseil de surveillance d'INSERM transfert et de France Biotech. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

Autre membre du Directoire

François Romagné, 49 ans, Ingénieur de l'Institut National Agronomique Paris Grignon, Docteur (PhD) en Immunologie, co-fondateur d'Innate Pharma, est son Directeur Scientifique depuis 1999. François Romagné a consacré toute sa carrière à la recherche translationnelle en immunologie, dans les domaines de l'immunologie des cellules T et de l'immunité innée (34 publications, 10 dépôts de brevet). François Romagné a passé les 14 premières années de sa carrière dans la société de biotechnologie Immunotech, où il a occupé différentes positions de recherche et développement, au fil des changements de contrôle d'Immunotech (Coulter, puis Beckman Coulter). Au cours de sa dernière fonction à Immunotech/Beckman Coulter en tant que manager R&D d'une « business unit », il était également coordinateur d'un vaste réseau Européen pour développer une nouvelle technologie de suivi des cellules T spécifiques de l'Antigène (Technologie Tétramère). Son activité scientifique à Immunotech lui a fourni l'opportunité d'établir des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma conduisant finalement à la création d'Innate.

Catherine Moukheibir, 53 ans, MA, MBA (Yale University), Senior Advisor Finance chargée de la stratégie financière de la Société depuis 2011. Catherine Moukheibir a 16 ans d'expérience dans la finance, dont 10 dans des sociétés de biotechnologies. Dans ses dernières fonctions, Catherine Moukheibir était CFO de Movetis, une société de biotechnologie belge (2008-2010) qu'elle a introduite en bourse sur Euronext Bruxelles et dont elle a conduit la fusion avec Shire. Auparavant elle était directeur des marchés de capitaux chez le groupe Zeltia (2001-2007), une société espagnole de biopharmacie et de chimie, où elle dirigeait la stratégie financière. Avant de rejoindre Zeltia, elle était directeur exécutif Investment Banking chez Salomon Smith Barney et Morgan Stanley.

14.1.2 Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au minimum et de dix-huit membres au plus. Jusqu'au 30 septembre 2012 date de la démission d'Alta Biopharma Partners II, LP, le Conseil de surveillance comptait six membres. Il en compte cinq depuis cette date. Le Conseil étudie actuellement le remplacement d'Alta Biopharma Partners II, LP. A la date du présent document de référence, trois membres sont qualifiés d'indépendants. Conformément à la décision du Conseil de surveillance du 23 septembre 2010 et conformément au code consolidé du gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF (« Code AFEP/MEDEF ») d'avril 2010, un membre du Conseil de Surveillance est un membre indépendant lorsque :

- Il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre sa liberté de jugement, et
- Il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société (ce pourcentage, historiquement de 1%, a été augmenté à 10%, comme prévu par le Code AFEP/MEDEF, lors de la réunion du Conseil de surveillance du 23 septembre 2010 - voir paragraphe 1.1.1 de l'Annexe 1).

Les critères utilisés par le Conseil de Surveillance pour apprécier l'indépendance de chacun de ses membres sont énumérés à l'article 2.2 de son règlement intérieur, qui figure en ANNEXE 4 du présent document de référence, et recouvrent les critères utilisés par le Code AFEP/MEDEF.

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

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

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

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

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Gilles Brisson Français 61 ans Innate Pharma 117, Avenue de Luminy 13009 Marseille	1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Renouvelée par l'AGO du 23 juin 2009 et par l'AGO du 29 juin 2011 Échéance du mandat : AGO en 2013 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Président	Président de Mutabilis holding SAS. President du conseil de surveillance d'Ethypharm SA., Membre du comité de surveillance du groupe Carso, Vice-Président du Conseil de Cytomics S.A (non renouvelé en 2009) et Président du Conseil de Bioring SA (non renouvelé en 2009),
Irina Staatz-Granner Allemande 52 ans Zielstattstrasse 44, D-81379, Munich, Germany	1ère nomination : AG du 23/06/2009 renouvelée par l'AGO du 29 juin 2011 Échéance du mandat : AGO en 2013 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Vice-Président et Membre du Conseil de surveillance	Staatz Business Development & Strategy, fondateur; PLCD (German Pharma Licensing Club), Vice-President; U3 Pharma AG, CEO.
Patrick Langlois⁽¹⁾ , Français 67 ans P JL conseils 16 place Vendôme 75001 Paris	1ère nomination : AG du 25 mai 2010 Renouvelée par l'AGO du 29 juin 2011 Échéance du mandat : AGO en 2013 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012	Membre du Conseil de surveillance	Exonhit (France) : Administrateur et membre du Comité d'Audit ; Scynexis (US) : Administrateur et membre du Comité d'Audit Newron (Italie) : Administrateur et Président du Comité d'Audit ; Stallergènes (FR) : President du Conseil d'Administration; BioAlliance Pharma (FR) : Président du Conseil d'administration ; Shire (UK) : Administrateur, membre du Comité d'Audit et du Comité de Rémunération (non renouvelé en 2011) ; Nanobiotix (France) : Président (non renouvelé en 2011)

Philippe Pouletty Français 54 ans	1ère nomination : AG du 22/12/2001 renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 , par l'AGO du 23 juin 2009 puis par l'AGO du 29 juin 2011	Membre du Conseil de surveillance	Président non executif du Conseil d'administration de Deinove, Président non executif de BMD SA (jusqu'au 29 mai 2012), Administrateur représentant de Truffle Capital SAS, au conseil de Vexim SA, de Wittycell SAS, de Theraclion SA, de Plasmaprime SAS, de Carmat SA, de Pharnext SAS, de Neovacs SA, de Immune Targeting Systems Ltd, de Symetis (Suisse), de Myopowers ; Administrateur et directeur général de Truffle Capital SAS, Gérant de Nakostech SARL, Président de Splicos SAS, Président d'honneur et Administrateur Francec Biotech (Association) Mandats non renouvelés auprès de Conjuchem, Cytomics et ITS
Truffle Capital 5, rue de la Baume 75008 Paris	Échéance du mandat : AGO en 2013 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012		
Novo Nordisk A/S⁽¹⁾ représentée par Lars Fruergaard Jørgensen ⁽²⁾ Danois 46 ans	1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Renouvelée par l'AGO du 23 juin 2009 et du 29 juin 2011	Membre du Conseil de surveillance	<u>Autres mandats de Monsieur Lars Fruergaard Jørgensen</u> : Président du Conseil de Harno Invest A/S. Vice Président de NNE Pharmaplan A/S. <u>Autres mandats tenus par d'autres personnels de Novo Nordisk A/S</u> : Membre du Conseil d'administration de ZymoGenetics (1996-2010) ; Xencor Inc. ; Dako A/S (2006-2007) ; Accuro Immunology A/B (2003-2009)
Novo Allé 2880 Bagsvaerd Danemark	Échéance du mandat : AGO en 2013 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2012		

(1) Membre non-indépendant du Conseil de surveillance.

(2) Jusqu'au 13 décembre 2010, le représentant permanent de Novo Nordisk A/S était Terje Kalland. Le 4 mars 2013, Novo Nordisk a informé le Conseil de Surveillance du remplacement de Monsieur Lars Fruergaard Jørgensen par Monsieur Per Falk avec effet immédiat après la réunion du 4 mars 2013.

Alta Biopharma Partners II, LP, représentée par Madame Ekaterina Smirnyagina, était membre du Conseil de surveillance jusqu'au 30 septembre 2012.

Gilles Brisson, 61 ans, HEC, a exercé des fonctions de direction chez Rhône Poulenc puis Aventis, en tant que Président du Directoire, Président du Conseil de surveillance d'Aventis Pharma SA, puis responsable Europe d'Aventis Pharma. Il avait auparavant mené une carrière internationale chez Rhône-Poulenc Rorer puis Aventis, aux États-Unis, en France et au Japon, avec des responsabilités globales notamment en tant que *Senior Vice President Corporate Development* de Rhône-Poulenc Rorer et *Senior Vice President of worldwide Communications and Public Affairs* pour Aventis.

Irina Staatz-Granzer, 52 ans, Docteur en Pharmacie, a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment Hermal, Boots Healthcare International, Knoll, Scil Biomedicals et en qualité de CEO auprès de Scil Technology. Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staatz Business Development & Strategy, au sein duquel elle conseille ses clients internationaux sur des accords de licence et des opérations de fusions-acquisitions.

Patrick Langlois, 67 ans, a été nommé en tant que nouveau membre du Conseil de Surveillance sur proposition du Fonds Stratégique d'Investissement (« FSI »), actionnaire. M. Langlois est entré dans le Groupe Rhône Poulenc en 1975 et a notamment été Directeur Financier du groupe Rhône-Poulenc en 1997 ainsi que Directeur Financier et Vice-Président Exécutif du groupe Aventis de 2002 à 2004. M. Patrick Langlois est depuis 2005 Associé-Gérant de PJL CONSEILS et administrateur de plusieurs sociétés de biopharmaceutique.

Philippe Pouletty, 54 ans, est co-fondateur et Directeur Général de Truffle Capital (360 millions d'Euros de capital investissement sous gestion). Il est pionnier du secteur de la biotechnologie et des dispositifs médicaux ayant une expérience à la fois en France et dans la Silicon Valley.

Philippe Pouletty est fondateur et Président de Deinove (Alternext: ALDEI), co-fondateur et membre du Conseil d'administration de Carmat (Alternext: ALCAR), ancien Président et membre du Conseil d'administration de Neovacs (ALNEV), Président de BMD et Splicos, co-fondateur et membre du Conseil d'administration de Pharnext, Plasmaprime, Vexim, Wittycell, membre du Conseil d'administration d'Immune Targeting Systems, Myopowers, Symetis, Theraclion, toutes sociétés du portefeuille de Truffle Capital. Il est fondateur de SangStat (1988, thérapeutique dans la transplantation d'organes, cotation sur NASDAQ en 1993, vendue à Genzyme pour €600m en 2002), Conjuchem (fondée en 1993, cotation sur le Toronto Stock Exchange en 2000).

Il est ancien Président (2001-2009) et Président d'Honneur de France Biotech, association française de l'industrie de la biotechnologie, Inventeur du statut Jeune Entreprise Innovante (JEI), implémenté par le Président Jacques Chirac en 2004 en France, Ancien Vice-Président d'Europabio, l'association européenne de l'industrie de la biotechnologie. Inventeur de 29 brevets, dont un qui génère les deuxièmes revenus les plus importants pour l'Université de Stanford. Docteur en médecine de l'Université Paris VI, MS en immunologie et en virologie de l'Institut Pasteur, recherche post-doctorale à l'Université de Stanford, lauréat 1999 de l'American Liver Foundation, Philippe Pouletty est Chevalier de la Légion d'Honneur.

Novo Nordisk A/S représenté par Monsieur Lars Fruergaard Jørgensen, 46 ans, de nationalité danoise, *Executive Vice President - IT Quality & Corporate Development* de Novo Nordisk A/S. M. Jørgensen a rejoint Novo Nordisk en 1991 et a occupé depuis cette date, des postes de responsabilité croissante dans le secteur de la finance, la comptabilité et l'administration. De 2001 à 2004, en qualité de « Vice-Président, Régional Finance and Information Technology » de Novo Nordisk Pharmaceutical Ltd, ses responsabilités couvraient le Japon et l'Océanie. De 2004 à 2013, en qualité de « Senior Vice President, Information Technology and Corporate Development », M. Jørgensen est responsable de la stratégie d'entreprise, développement des affaires, propriété intellectuelle et la gestion des alliances. Depuis janvier 2013, Monsieur Jørgensen est *Executive Vice President and Chief Information Officer* de la division IT Quality & Corporate Development. Il occupe actuellement ou a occupé au cours des cinq dernières années les fonctions de directeur de NNIT A/S et ZymoGenetics Inc, Vice President du conseil de NNE Pharmaplan A/S et de Président du conseil d'Harno Invest A / S. M. Jørgensen a obtenu un B.Sc. et une maîtrise en administration des affaires de l'École des affaires Århus, au Danemark.

Le Fonds Stratégique d'Investissement a été nommé par l'assemblée du 25 mai 2010, puis renouvelé chaque année, comme censeur personne morale avec un représentant permanent personne physique.

14.1.3 Comité exécutif

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

A la date du présent document de référence, les six membres du Comité exécutif, dont les trois membres du Directoire, sont les suivants :

Nom	Début des fonctions	Age	Principales responsabilités opérationnelles
Hervé Brailly	Depuis 1999	51	CEO, Direction générale, politique générale d'entreprise et ressources humaines
François Romagné	Depuis 1999	49	Vice-président exécutif, CSO, Direction générale adjointe, direction scientifique
Catherine Moukheibir	Depuis 2011	53	Vice-président exécutif, Senior Advisor Finance
Marcel Rozencweig	Depuis 2010	67	Vice-président exécutif, CMO, direction des affaires médicales
Jérôme Tiollier	Depuis 2001	53	Vice-président exécutif, Directeur du Développement, Direction du développement
Yannis Morel	Depuis 2011	39	Vice-président exécutif, Business Development

Il n'existe aucun contrat de services liant les membres du Comité exécutif à la Société ou à ses filiales à l'exception du contrat de consultant signé entre M. Marcel Rozencweig et la Société et du contrat de consultant signé entre Madame Catherine Moukheibir et la Société.

Marcel Rozencweig, 67 ans, a rejoint la société en 2009. Il est Vice-Président Exécutif, chargé des affaires médicales. Médecin, diplômé de l'Université Libre de Bruxelles, en Belgique, il a mis en place et dirigé chez Bristol-Myers Squibb (« BMS »), le groupe de recherche clinique qui a développé tous les nouveaux produits commercialisés par BMS entre 1983 et 2001 dans le domaine du cancer (dont le carboplatin et le paclitaxel). Sous sa direction, 17 dossiers d'enregistrement (nouvelle molécule ou indication supplémentaire) ont été déposés avec succès par BMS dans les domaines du cancer, du SIDA et des maladies infectieuses. Avant de rejoindre l'industrie, le Docteur Rozencweig a poursuivi une carrière académique. Il est toujours Professeur Adjoint à la faculté de Médecine à l'Université de New York. Il a créé et assuré la présidence de plusieurs groupes d'études de l'EORTC, dédiés aux études thérapeutiques multinationales, notamment le Early Clinical Trials Group (ou groupe d'essais cliniques de nouveaux médicaments).

Jérôme Tiollier, 53 ans, a rejoint la Société en septembre 2001. Il est Vice-Président Exécutif, chargé du Développement. Jérôme Tiollier est diplômé de l'Université de Lyon et titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et en immunologie. Jérôme Tiollier a auparavant travaillé chez IMEDEX SA, une division de l'Institut Mérieux (1986-1997), avant de rejoindre l'unité commerciale IMTIX Transplant de Pasteur Mérieux (acquise par SANGSTAT en 1998) au poste de Directeur du développement pré-clinique (1997-1999) et de Directeur Recherche et Développement Europe (1999-2001). A ce dernier poste, il gérait des projets pharmaceutiques (comprenant la Thymoglobuline et l'Antilfa) et était impliqué dans les activités d'entreprise de recherche de médicaments.

Yannis Morel, 39 ans, a rejoint la Société en décembre 2001. De 2001 à 2007, il a occupé plusieurs postes au sein de la R&D de la Société, de chercheur en immunologie à chef d'équipe, puis responsable de programmes de R&D. Depuis 2007, il est responsable du business development de la Société. Doté d'une formation initiale en physico-chimie moléculaire, Yannis Morel a un doctorat en oncologie (de l'université d'Aix-Marseille) et il est diplômé de l'Ecole Normale Supérieure de Cachan.

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

Par ailleurs, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, il n'existe aucun lien familial entre les membres du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif de la Société. Il n'existe pas non plus, à la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, d'arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients, des fournisseurs ou autres, autre que ceux listés dans le chapitre 19 du présent document.

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

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

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

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

CHAPITRE 15 - RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

15.1 RÉMUNÉRATIONS, AVANTAGES EN NATURE OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX

La Société adhère aux recommandations AFEP / MEDEF d'octobre 2008 sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé. Les membres du Directoire, y compris le Président, sont liés à la Société par un contrat de travail, le salaire de référence étant fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Les membres du Directoire ne perçoivent aucune rémunération au titre de leur mandat social. Les recommandations AFEP/MEDEF relatives au cumul du contrat de travail et du mandat social sont expressément limitées au seul Président du Directoire. Le Conseil de Surveillance, lors du renouvellement du mandat de Monsieur Brailly le 29 juin 2011 a autorisé Monsieur Brailly à cumuler son contrat de travail et son mandat, étant rappelé qu'il ne perçoit aucune rémunération au titre de ce mandat, comme les autres membres du Directoire.

Les tableaux suivants sont issus de la recommandation de l'AMF datée du 22 décembre 2008 relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux. Les tableaux recommandés par l'AMF non mentionnés dans le présent document ne sont pas applicables à la Société.

Le tableau suivant (Tableau 1) donne la synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 1

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social ⁽¹⁾		
	2012	2011
Hervé Brailly , Président du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2) ..	265 881	309 671
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 - 1 et 6 - 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires	Néant	Néant
Total	265 881	309 671
François Romagné , Membre du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2) ..	196 110	215 966
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 - 1 et 6 - 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires	Néant	Néant
Total	196 110	215 966
Catherine Moukheibir , Membre du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2) ..	214 500	186 000
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées aux tableaux 6 - 1 et 6 - 2) - Hors Cotisations patronales supplémentaires	Néant	Néant
Total	214 500	186 000

(1) Le montant reporté correspond à la charge comptable enregistrée dans les comptes consolidés conformément à la norme IFRS 2

Il n'existe pas d'interdiction d'avoir recours à des instruments de couverture sur les options reçues par les dirigeants. A la connaissance de l'entreprise, aucun instrument de couverture n'a été mis en place.

Le tableau suivant (Tableau 2) récapitule les différents éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau 2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

	2012		2011		Montants versés
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés	
Hervé Brailly, Président du Directoire					
Rémunération fixe	200 040	200 040	190 020	190 020	
Rémunération variable	53 830	63 102	107 667	95 669	
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-	
Jetons de présence	-	-	-	-	
Avantages en nature ⁽²⁾	12 011	12 011	11 984	11 984	
Total	265 881	275 153	309 671	297 673	
François Romagné, Membre du Directoire					
Rémunération fixe	160 008	160 008	152 514	152 514	
Rémunération variable	32 635	31 468	59 834	57 755	
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-	
Jetons de présence	-	-	-	-	
Avantages en nature ⁽²⁾	3 467	3 467	3 618	3 618	
Total	196 110	194 943	215 966	213 887	
Catherine Moukheibir, Membre du Directoire					
Rémunération fixe	214 500	172 689	186 000	159 000	
Rémunération variable	-	-	-	-	
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-	
Jetons de présence	-	-	-	-	
Avantages en nature ⁽²⁾	-	-	-	-	
Total	214 500	172 689	186 000	159 000	

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

(2) Véhicule de direction et engagements de retraite. Les prestations de retraite dont bénéficient les membres du Directoire sont décrites au paragraphe 19 du présent document de référence et en note 2.k en annexe aux Comptes Consolidés 2012.

Les montants indiqués dans le tableau ci-dessus sont des montants bruts avant impôts. Ils prennent en compte l'avantage que représente le bénéfice d'un régime de retraite supplémentaire.

La rémunération des membres du Directoire comporte une part variable qui peut atteindre au maximum 40% de la rémunération globale, consistant en des bonus individuel et collectif (versés à l'ensemble des salariés de la Société).

Le montant de ces bonus dépend des résultats de la Société et des performances individuelles de chacun. Il est arrêté par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations qui fixe annuellement les objectifs et apprécie ensuite leur réalisation. Le niveau de réalisation requis pour ces critères quantitatifs a été établi de manière précise et ne peut être rendu public pour des raisons de confidentialité.

Dans un premier temps, un bonus collectif s'élevant à 40% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires avait été décidé pour l'exercice 2012, avant avis du Comité des rémunérations. Dans un deuxième temps, après avis du Comité des rémunérations et du Conseil de surveillance, le bonus collectif a été augmenté pour atteindre 83% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires pour l'exercice 2012. La différence entre le montant initialement décidé et le montant versé en 2013 figure dans la colonne « Montants dus » pour l'exercice 2012.

Le salaire de référence des membres du Directoire et des autres membres du Comité exécutif est également fixé annuellement par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations.

Le tableau suivant (Tableau 3) récapitule les différents éléments de rémunération de chaque mandataire social non dirigeant au titre des deux derniers exercices comptables

Tableau 3**Tableau de jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants**

	Au titre de 2012, versé en 2013	Au titre de 2011, versé en 2012
Gilles Brisson , Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant		
Jetons de présence	41 000	37 250
Autres rémunérations	Néant	Néant
Jean Deleage , Vice-Président du Conseil de Surveillance ⁽¹⁾		
Jetons de présence	Néant	4 750
Autres rémunérations	Néant	Néant
Irina Staatz-Granzer , membre indépendant du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	19 500	28 500
Autres rémunérations	Néant	Néant
Philippe Pouletty , membre indépendant du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	31 500	32 500
Autres rémunérations	Néant	Néant
Patrick Langlois , membre du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	37 000	32 500
Autres rémunérations	Néant	Néant
Novo Nordisk A/S , membre du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Alta Partners , membre du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant

(1) Jean Deleage est décédé le 17 mars 2011.

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été attribuée durant l'exercice 2012 aux dirigeants mandataires sociaux de la Société.

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée durant l'exercice 2012 par les mandataires sociaux de la Société.

Aucune action gratuite dite « de performance » ni aucune action gratuite n'a été attribuée durant l'exercice 2012 aux mandataires sociaux de la Société.

Aucune action gratuite dite « de performance » n'est devenue disponible durant l'exercice 2012 pour les mandataires sociaux de la Société en cours d'exercice.

Le tableau suivant (Tableau 4-1) récapitule les bons de souscription d'actions (« BSA 2011-1 ») autorisés par l'Assemblée générale du 29 juin 2011 et attribués au mandataire social et consultant par le directoire du 29 juillet 2011:

Tableau 4-1**BSA 2011-1 attribués au mandataire social et consultant**

	Date du Directoire	Nombre de BSA 2011-1 attribués	Conditions d'acquisition
Catherine Moukheibir	29/07/2011	30 000	Aucune

Le tableau suivant (Tableau 4-2) récapitule les bons de souscription d'actions (« BSA 2011-2 ») autorisés par l'Assemblée générale du 29 juin 2011 et attribués aux mandataires sociaux et membres indépendants du Conseil de surveillance par le directoire du 29 juillet 2011 :

Tableau 4-2 BSA 2011-2 attribués aux mandataires sociaux et membres indépendants du Conseil de surveillance

	Date du Directoire	Nombre de BSA 2011-2 attribués	Conditions d'acquisition
Gilles Brisson	29/07/2011	25 000	Aucune
Irina Staatz	29/07/2011	25 000	Aucune
Philippe Pouletty	29/07/2011	12 500	Aucune
Catherine Moukheibir	29/07/2011	70 000	Aucune

Le tableau suivant (Tableau 4-3) récapitule les autres actions gratuites définitivement acquises et cessibles depuis le 25 mars 2012 pour chaque mandataire social :

Tableau 4-3 Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social

	N° et date du plan	Nombre d'actions définitivement acquises et cessibles	Conditions d'acquisition
Hervé Brailly	25/03/2008	299 000	Aucune
François Romagné	25/03/2008	199 300	Aucune

Le tableau suivant (Tableau 5-1-A) récapitule l'historique des attributions de BSAAR, autorisées par l'Assemblée générale du 23 juin 2009 et attribués par la Société aux mandataires sociaux durant l'exercice 2010 :

Tableau 5-1-A	Date du Directoire	BSAAR souscrits par les mandataires sociaux	Conditions d'acquisition
Hervé Brailly	18 juin 2010	15 000	Aucune
François Romagné	18 juin 2010	12 000	Aucune
Hemanshu Shah *	18 juin 2010	10 000	Aucune

*Monsieur Hemanshu Shah n'est plus membre du Directoire depuis le 13 décembre 2010

Le tableau suivant (Tableau 5-1-B) récapitule l'historique des attributions de BSAAR, autorisées par l'Assemblée générale du 29 juin 2011 et attribués par la Société aux mandataires sociaux durant l'exercice 2011 :

Tableau 5-1-B	Date du Directoire	BSAAR souscrits par les mandataires sociaux	Conditions d'acquisition
Hervé Brailly	9 septembre 2011	200 000	Aucune
François Romagné	9 septembre 2011	100 000	Aucune

Le tableau suivant (Tableau 5-2) récapitule l'historique des attributions d'options de souscription, de BSA et de BSAAR attribués par la Société aux mandataires sociaux et toujours en vigueur à la date d'enregistrement du DDR :

Tableau 5-2		Historique des attributions d'options de souscription, de BSA et de BSAAR						
		Options de souscription d'actions			BSA		BSAAR	
Date d'assemblée		01/07/2003	22/07/2004	26/06/2007	27/06/2008	29/06/2011	23/06/2009	29/06/2011
Date du Directoire ou du Comité de Direction		01/07/2003	13/06/2005	25/03/2008	19/01/2009	29/07/2011	18/06/2010	09/09/2011
Nombre total d'actions pouvant être souscrites		570 000	500 000	199 998	35 000	325000	100 000	1 000 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux		-	100 000	70 588	35 000	162 500	27 000	300 000
Hervé Brailly , Président du Directoire		-	60 000	-	-	-	15 000	200 000
François Romagné , membre du Directoire		-	40 000	-	-	-	12 000	100 000
Catherine Moukheibir		-	-	-	-	100 000	-	-
Gilles Brisson , Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant		-	-	47 059	-	25 000	-	-
Philippe Pouletty , membre indépendant du Conseil de Surveillance		-	-	23 529	35 000	12 500	-	-
Patrick Langlois , membre du Conseil de Surveillance		-	-	-	-	-	-	-
Irina Staatz-Granzer , membre indépendant du Conseil de Surveillance		-	-	-	-	25 000	-	-
Point de départ d'exercice des options, des BSA ou des BSAAR		01/07/2004	13/06/2006	16/05/2009	28/02/2010	29/07/2011	18/06/2010	09/09/2011
Date d'expiration		30/06/2013	12/06/2015	16/05/2013	28/02/2019	29/07/2021	18/06/2015	09/09/2021
Prix de souscription ou d'achat		2,975€	3,750€	2,022€	1,467€	1,77€	2,34€	2,04€
Modalités d'exercice		Tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50 ^e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.					(1)	(2)
Nombre d'actions souscrites au 30 mars 2013		7 775	-	-	-		-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions, de BSA ou BSAAR annulés ou caduques		308 425	240 000	-	-		-	350 000
Options de souscription d'actions, de BSA ou de BSAAR restants en fin d'exercice		253 800	260 000	199 998	35 000	325 000	100 000	650 000

(1) Tout bénéficiaire des BSA 2011-1 est autorisé à exercer mensuellement 1/24^e BSA et les bénéficiaires de BSA 2011-2 peuvent exercer mensuellement 1/48^e BSA pendant 2 ans après la date d'attribution, et les BSA restantes à exercer avant le 29/07/2021

(2) Tout bénéficiaire des BSAAR 2011 est autorisé à exercer mensuellement 1/24^e BSAAR pendant 24 mois et le reste avant le 9 septembre 2021

Le tableau suivant récapitule les options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires ainsi que les options levées par ces derniers durant l'exercice 2012 :

Tableau 6

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties durant l'exercice 2012

Néant

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice 2012

Néant

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis au Président et aux membres du Directoire :

Tableau 7

Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux membres du Directoire

	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire	Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement des fonctions	Indemnités relatives à une clause de non concurrence
Hervé Brailly, Président du Directoire, Direction générale	Oui	Oui	Non	Non
François Romagné, membre du Directoire	Oui	Oui	Non	Non
Catherine Moukheibir, membre du Directoire	Non	Non	Non	Non

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

Voir note 2.1 en annexe aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 figurant au chapitre 20.1 du présent document de référence.

Le montant total des cotisations comptabilisées en charge de l'exercice au titre de régimes à cotisation définie s'est élevé à 416 milliers d'euros.

CHAPITRE 16 - FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE

Voir également le CHAPITRE 14 - du présent document de référence.

16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE

Réunions du Directoire

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

Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire. En son absence, le Directoire désigne un Président de séance.

Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec des tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui portent alors le titre de « directeur général ».

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

Le Directoire s'est réuni 9 fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le taux moyen de présence des membres ayant été de 81 %. Depuis le 1^{er} janvier 2013 et jusqu'à la date du présent document de référence, le Directoire s'est réuni 2 fois, le taux moyen de présence des membres ayant été de 83%.

Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires et dans le respect des restrictions de pouvoir arrêtées par le Conseil de surveillance.

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

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

Madame Moukheibir est liée par ailleurs à la Société par un contrat de consultant (voir CHAPITRE 19 -du présent document de référence).

16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Un règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Conseil de Surveillance et celles de ses comités (voir ANNEXE 4 du présent document de référence). Ce règlement intérieur est disponible sur le site internet de la Société : www.innate-pharma.fr.

Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance, chaque membre du Conseil de surveillance disposant d'une voix et ne pouvant représenter plus d'un de ses collègues. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le Conseil de surveillance s'est réuni six fois, avec un taux moyen de présence des membres de 83%. Depuis le début de l'exercice 2013, et jusqu'à la date du présent document de référence, il s'est réuni une fois, avec un taux de présence de 80%.

Conformément au Code AFEP/MEDEF, une évaluation périodique des travaux du Conseil de surveillance et des comités est effectuée à partir d'une auto-évaluation sur la base d'un questionnaire établi par la Société. Le Conseil de surveillance a organisé une auto-évaluation en 2012 dont les résultats ont été présentés au Conseil de surveillance du 28 juin 2012. Cette auto-évaluation a traduit la satisfaction des membres du Conseil vis-à-vis de son fonctionnement, l'ensemble des indicateurs de satisfaction étant en amélioration par rapport à la dernière auto-évaluation conduite en 2008.

Pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission. Une fois par trimestre, le Conseil de surveillance reçoit un rapport présenté par le Directoire.

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

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

Le Président du Conseil de surveillance rend compte dans un rapport à l'assemblée générale joint au rapport de gestion du Directoire, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société. (Voir ANNEXE 1 et ANNEXE 2 du présent document de référence).

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

Il n'existe aucun contrat de services liant les membres du Conseil de surveillance à la Société ou à ses filiales.

16.3 COMITÉS, COMITÉ SCIENTIFIQUE ET CENSEUR

16.3.1 Comité d'audit

Le Comité d'audit a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 1^{er} juillet 2003 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006.

En 2012 le Comité d'audit a eu pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur le contrôle interne ainsi que sur l'établissement des états financiers de la Société. Plus précisément, le Comité d'audit a eu pour mission de :

- contrôler le processus d'élaboration de l'information financière publiée par la Société et vérifier la cohérence et la pertinence des normes comptables et des méthodes utilisées par la Société ;
- apprécier l'opportunité de la modification éventuelle des méthodes comptables ;
- évaluer au moins une fois par an la qualité des procédures de contrôle interne et des procédures de gestion des risques de la Société et, le cas échéant, notifier à la Société les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Le Comité d'audit assistera le président du Conseil de surveillance dans la rédaction du rapport sur le contrôle interne ;
- apprécier le contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- vérifier l'indépendance et l'objectivité des commissaires aux comptes et procéder à la revue de leur rémunération annuelle : et
- émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale.

Pour ce faire, il se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum deux fois par an.

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

En 2009, le Comité d'audit était composé de trois membres, dont un membre indépendant du Conseil de surveillance. Les deux autres membres étaient consultants externes, liés à la Société par un contrat de consultance. En 2010 la composition du Comité d'audit a été modifiée en application de l'article L. 823-19 du Code de commerce. Désormais, les membres sont uniquement des membres du Conseil de surveillance. Un membre au moins du Comité présente des compétences particulières en matière financière ou comptable et est indépendant.

La Société estime que cette composition correspond actuellement le mieux à sa taille, ses moyens, à la nature de ses activités et son stade de développement. Les membres du Comité d'audit ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date du présent document de référence, dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité d'audit depuis
Patrick Langlois	Membre du Conseil de surveillance et Président du Comité d'audit	2010
Gilles Brisson	Président du Conseil de surveillance et membre expert du Comité d'audit	2010
Novo Nordisk A/S représentée par Lars Fruergaard Jørgensen	Membre du Conseil de surveillance et du Comité d'audit	2011

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2012. Le taux moyen de présence de ses membres s'est élevé à 100%. Il s'est réuni une fois depuis le début de l'année 2013 avec un taux moyen de présence de 100%.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance modifié le 28 juin 2012 (figurant en ANNEXE 4 au présent document de référence) fixe les conditions du fonctionnement du Comité d'audit.

Le Président du Comité d'audit, et les autres membres, tous membres du Conseil de surveillance, percevront des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité, à l'exception de Novo Nordisk A/S.

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

Le Comité des rémunérations a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 17 janvier 2001 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006 avec pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur la politique de recrutement et de rémunération de la Société et sur la distribution des instruments participatifs aux salariés et dirigeants (options de souscription d'actions, actions gratuites, BSAAR) et intervenants extérieurs (BSA). Le Conseil de surveillance a adopté, lors de sa séance du 15 mars 2007, son règlement intérieur et a approuvé le changement de dénomination du Comité des rémunérations qui est devenu le Comité des rémunérations et des nominations.

En 2012, le Comité des rémunérations et des nominations a eu pour mission de :

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

En 2012, le Comité des rémunérations et des nominations était composé de trois membres du Conseil de surveillance. Le Président du Directoire n'assiste pas aux discussions le concernant

Le Président du Directoire n'est plus membre du Comité des rémunérations et des nominations depuis février 2011.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations également membres du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. Les autres membres ne perçoivent aucune rémunération à ce titre.

Il s'est réuni une fois en 2012, avec un taux de présence de 100%. Depuis le début de l'année 2013, il s'est réuni deux fois avec un taux de présence de 100%

Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Comité des rémunérations et des nominations (voir ANNEXE 4du présent document de référence). Pour mémoire, l'article 10.1 du règlement intérieur a été modifié le 28 juin 2012 pour refléter le fait que le Président du Directoire ne fait plus partie du Comité des rémunérations et des nominations, depuis la réunion du Conseil de Surveillance du 28 février 2011.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date du présent document de référence, dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des rémunérations et des nominations depuis
Gilles Brisson	Président du Conseil de surveillance	2007
Patrick Langlois	Membre du Conseil de surveillance	2011
Philippe Pouletty	Président du Comité des rémunérations et des nominations et Membre du Conseil de surveillance	2003

16.3.3 Comité des transactions

Le Comité des transactions a été mis en place par le Conseil de Surveillance le 21 septembre 2007.

Ce Comité a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« *business* » et « *corporate* ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés ainsi que la cession des droits sur des produits) et à cet effet de :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l'opération ; et
- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, et depuis le début de l'exercice 2013, le Comité des transactions ne s'est pas réuni.

A la date du présent document de référence, le Comité des transactions était composé de trois membres, tous membres du Conseil de surveillance :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des transactions depuis
Irina Staatz-Granzer	Membre du Conseil de surveillance	2009
Gilles Brisson	Président du Conseil de surveillance	2007
Novo Nordisk A/S représentée par Lars Fruergaard Jørgensen	Membre du Conseil de surveillance	2011

Les deux membres du Comité des transactions qui sont membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. L'autre membre de ce comité ne perçoit aucune rémunération à ce titre.

16.3.4 Scientific Advisory Board

Le Scientific Advisory Board a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 9 mai 2000. Le Scientific Advisory Board n'est pas un comité du Conseil de surveillance au sens de l'article R225-29 du Code de commerce.

En 2012, il a eu pour mission de :

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

En 2012, le Scientific Advisory Board était composé de quatre consultants extérieurs à la Société.

Les membres du Scientific Advisory Board perçoivent une rémunération en fonction de leur participation aux réunions du Scientific Advisory Board. Au titre de l'exercice 2012, le montant global de cette rémunération s'est élevé à 19 milliers d'euros.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012, le Scientific Advisory Board de la Société s'est réuni deux fois, et le taux de présence de ses membres a été de 87%. Il s'est réuni une fois depuis le début de l'exercice 2013, avec un taux de présence de 100%.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance régit, à la date du présent document de référence, les règles de fonctionnement du Comité scientifique.

Les membres du Scientific Advisory Board ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date du présent document de référence, dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité scientifique depuis
Bernard Malissen	Censeur au Conseil de surveillance et Consultant	2000
David Raulet	Consultant	2000
Philip Greenberg	Consultant	2000
James Allison (1)	Consultant	2010

(1) Au 31 décembre 2012, James Allison ne fait plus partie du Scientific Advisory Board.

Bernard Malissen est Président du Scientific Advisory Board de la Société, et participe au Conseil de surveillance en tant que censeur. Bernard Malissen est immunologue et a consacré l'essentiel de ses travaux à l'étude de la reconnaissance de l'antigène et de l'activation des cellules T, ainsi à la génétique du récepteur T. Il est à ce titre l'un des pionniers de l'immunologie moléculaire en Europe. Bernard Malissen a reçu la médaille d'argent du CNRS pour l'ensemble de ses travaux, ainsi que de nombreuses distinctions internationales.

David Raulet est spécialiste d'immunologie cellulaire et moléculaire. A ce titre, il a puissamment contribué à l'avancée de la connaissance des lymphocytes Tgd et des cellules NK. Ses travaux récents ont porté sur les récepteurs stimulateurs et inhibiteurs mis en œuvre par les cellules NK pour la détection des cellules tumorales, et sur les molécules correspondant à ces récepteurs. David Raulet a dirigé le département d'immunologie de l'université de Californie à Berkeley et est professeur d'immunologie dans le département biologie cellulaire et moléculaire de cette université. En 1999, il a reçu le prix Choh Hao Li pour l'ensemble de ses travaux, et en 2002 le prix William B. Coley d'immunologie. Avant de rejoindre Berkeley en 1991, il fut assistant et professeur associé au MIT.

James Allison a dédié sa carrière à l'étude de l'immunosurveillance contre le cancer. Après l'obtention de son doctorat en biologie à l'Université du Texas, à Austin, il a rejoint l'Université de Berkeley où, en tant que professeur d'immunologie, il a notamment découvert les mécanismes d'action d'un récepteur inhibiteur des lymphocytes T, le CTLA-4, ainsi que le potentiel des anticorps anti-CTLA-4 dans le traitement du cancer. Cette découverte a mené, récemment, à l'enregistrement de l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab pour le traitement du mélanome. Jim Allison est notamment Président de l' « Immunology Program », au Sloan-Kettering Institute ainsi que Directeur au Ludwig Center of Cancer Immunotherapy.

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

16.3.5 Censeurs

L'article 23 des statuts (tels qu'en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé) prévoit la faculté pour l'Assemblée générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

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

A la date du présent document de référence, deux personnes occupent les fonctions de censeurs au sein de la Société, ayant été respectivement renouvelée dans ses fonctions et désignée par l'Assemblée générale ordinaire de la Société s'étant tenue le 28juin 2012 :

- Monsieur Bernard Malissen, Président du Scientific Advisory Board de la Société ;
- Le Fonds Stratégique d'Investissement, représenté par Monsieur Olivier Martinez.

16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

A la date du document de référence, il existe trois comités du Conseil de surveillance : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et des nominations et le Comité des transactions (voir paragraphes 16.3.1, 16.3.2 et 16.3.3 du présent document de référence). Il existe en outre un Scientific Advisory Board qui n'est pas composé de membres du Conseil de surveillance.

Les règles de fonctionnement sont établies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance modifié le 28 juin 2012 et figurant en ANNEXE 4 du présent document de référence.

La Société applique volontairement les dispositions du Code AFEP/MEDEF et estime être en conformité avec le ce code, à quelques exceptions près telles qu'énumérées dans le tableau de synthèse figurant dans le Rapport du Président du Conseil de surveillance (voir ANNEXE 1).

CHAPITRE 17 - SALARIÉS

17.1 RESSOURCES HUMAINES

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

Au 31 décembre 2012, la Société comptait 82 employés, contre 80 au 31 décembre 2011 et 86 au 31 décembre 2010 (transfert de 7 Salariés à la filiale Platine Pharma Services, Lyon, en mars 2011).

Le tableau ci-dessous présente la répartition des salariés de la Société selon leur secteur d'activité :

Recherche et Développement	59
Support G&A	19
Comex	4

L'effectif comprend 23 salariés titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, ce qui représente 28% du personnel total (y compris membres du Comité Exécutif)

Au 31 décembre 2012, sur l'effectif hors Comex, 76% du personnel travaillait directement sur les opérations R&D. Le reste du personnel avait des fonctions de soutien, comme la propriété intellectuelle, les ressources humaines, les affaires juridiques, la comptabilité ou encore l'informatique.

Au 31 décembre 2012, l'âge moyen du personnel était de 36,57 ans. La répartition homme / femme était de 37/63%.

Les thématiques de Grenelle 2 décrivant la politique d'Innate Pharma en matière sociale sont disponibles au paragraphe VII (Rapport de Responsabilité Sociétale et Environnementale) du rapport de gestion de la Société, disponible sur son site internet.

17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ

17.2.1 Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale au 07 mars 2013 :

Membres du Directoire, du Conseil de surveillance ou du Comité exécutif	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾ (II)	Total (IV) (I+II)	Nombre total d'actions nouvelles potentielles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, BSAAR, ou de l'acquisition définitive des actions gratuites (III)		Total (III+IV)	Pourcentage du capital dilué ⁽²⁾
Membres du Directoire							
Hervé Brailly	1 018 960	0	1 018 960		275 000	1 293 960	3,25%
François Romagné	524 140	0	524 140		152 000	676 140	1,70%
Catherine Moukheibir	0	0	0		100 000	100 000	0,25%
Membres du Conseil de surveillance							
Gilles Brisson	1 000	0	1 000		72 059	73 059	0,18%
Patrick Langlois	1	0	1		0	1	0,00%
Philippe Pouletty	1	0	1		71 029	71 030	0,18%
Irina Staatz - Granzer	100	0	100		25 000	25 100	0,06%
Novo Nordisk A/S représentée par Lars Fruegaard Jorgensen	5 572 708	0	5 572 708		0	5 572 708	14,02%
Comité exécutif							
Jérôme Tiollier	236 660	0	236 660		210 000	446 660	1,12%
Marcel Rozencweig	10 000	0	10 000		100 000	110 000	0,28%
Yannis Morel	20 800		20 800		123 000	143 800	0,36%
Total	7 384 370		7 384 370		1 128 088	8 512 458	21,40%

Membres du Directoire, du Conseil de surveillance ou du Comité exécutif	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées ⁽¹⁾ (II)	Total (IV) (I+II)	Nombre total d'actions nouvelles potentielles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, BSAAR, ou de l'acquisition définitive des actions gratuites (III)	Total (III+IV)	Pourcentage du capital dilué ⁽²⁾
Autres actionnaires	30 551 524	0	30 551 524	695 710	31 247 234	78,60%
Total	37 935 894	0	37 935 894	1 823 798	39 759 692	100,00%

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

(2) Le capital dilué est calculé après exercice théorique de la totalité des options, des bons de souscriptions d'actions et des BSAAR et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

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

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

Membres du Directoire et du Conseil de surveillance	Nombre d'actions	% ⁽¹⁾
Membres du Directoire		
Hervé Brailly	1 543 100	4,07%
François Romagné	1 018 960	2,69%
Catherine Moukheibir	524 140	1,38%
	0	0,00%
Membres du Conseil de surveillance	5 573 810	14,69%
Gilles Brisson	1 000	0,00%
Patrick Langlois	1	0,00%
Philippe Pouletty	1	0,00%
Irina Staatz-Granzer	100	0,00%
Novo Nordisk A/S, représentée par Lars Fruegaard Jorgensen	5 572 708	14,69%
Comité exécutif	267 460	0,70%
Jérôme Tiollier	236 660	0,62%
Marcel Rozencweig	10 000	0,03%
Yannis Morel	20 800	0,05%

(1) Calculé par rapport au nombre d'actions composant le capital social de la Société tel qu'il s'établit à la date du présent document de référence.

17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action

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

- le premier, décidé par le Comité de direction du 1^{er} juillet 2003 sur délégation de l'assemblée générale tenue le même jour. 28 500 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Stock-Options₂₀₀₃ »). A la date du présent document de référence, il restait 12 690 Stock-Options₂₀₀₃ exerçables pouvant donner lieu à l'émission de 253 800 actions nouvelles.
- le second, décidé par le Comité de direction du 13 juin 2005 sur autorisation de l'assemblée générale du 22 juillet 2004. 25 000 options ont été émises au titre de ce plan, chacune donnant droit à 20 actions de la Société de 0,05 euro de valeur nominale (les « Stock-Options₂₀₀₄ »). A la date du présent document de référence, il restait 13 000 Stock-Options₂₀₀₄ exerçables pouvant donner lieu à l'émission de 260 000 actions nouvelles.

Les informations principales concernant chacun de ces plans d'options de souscriptions d'actions figurent au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence.

17.2.4 Autres titres donnant accès au capital

Le 26 juin 2007, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 200 000 actions nouvelles (« BSA₂₀₀₇ »). 199 998 de ces BSA₂₀₀₇ ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 25 mars 2008. Ces BSA₂₀₀₇ peuvent être exercés jusqu'au 16 mai 2013. Passé ce délai, ils deviendront caducs.

Le 27 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 240 000 BSA réservés à toute personne physique ou morale membre du Conseil de surveillance ou consultant de la Société pouvant justifier d'une relation contractuelle avec la Société en cours à la date de l'Assemblée (les « BSA₂₀₀₈ »). Le directoire du 19 janvier 2009 a attribué 35 000 BSA₂₀₀₈ à Monsieur Philippe Pouletty qui les a intégralement souscrits.

Le 18 juin 2010 le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 23 juin 2009, a proposé 100 000 bons de souscription/d'acquisition d'actions remboursables (« BSAAR ») à certains salariés et mandataires sociaux. Le 15 juillet 2010, le Directoire a constaté la souscription de l'intégralité des 100 000 BSAAR, pouvant donner lieu à l'émission de 100 000 actions nouvelles.

Le 29 juin 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 350 000 BSA réservés à toute personne physique ou morale membre du Conseil de surveillance ou consultant de la Société pouvant justifier d'une relation contractuelle avec la Société en cours à la date de l'Assemblée. Le directoire du 29 juillet 2011 a attribué 325 000 BSA à des membres indépendants du Conseil de Surveillance, à des consultants et à des membres du Scientific Advisory Board qui les ont intégralement souscrits.

Le 9 septembre 2011, le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 29 juin 2011, a proposé 1 000 000 bons de souscription/d'acquisition d'actions remboursables (« BSAAR 2011 ») à certains salariés et mandataires sociaux. Le 11 janvier 2012, le Directoire a constaté la souscription de 650 000 BSAAR 2011, pouvant donner lieu à l'émission de 650 000 actions nouvelles.

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

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 27 juin 2008, a décidé, le 1^{er} juillet 2008 d'attribuer gratuitement 249 100 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro au profit de M. Jérôme Tiollier et M. Hemanshu Shah (les « Actions Gratuites₂₀₀₈ »). Ces actions gratuites ont toutes été acquises définitivement le 1^{er} juillet 2012.

Ces attributions gratuites d'actions sont détaillées au paragraphe 21.1.4.3 du présent document de référence. Intéressement des salariés

17.2.6 Intéressement du personnel

Néant.

17.2.7 Plan d'épargne d'entreprise

La Société a mis en place le 29 octobre 2004 un plan d'épargne d'entreprise.

Tous les salariés bénéficiant d'une ancienneté de trois mois dans l'entreprise peuvent participer au plan. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, l'intéressement éventuel, l'apport d'actions de l'entreprise, la participation lorsqu'un accord de participation le prévoit, l'abondement de l'entreprise ainsi que par les comptes bloqués arrivés à échéance.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à effectuer un versement d'au minimum 50 euros, le montant total des versements annuels ne pouvant excéder 25% de :

- sa rémunération annuelle brute s'il est salarié et de ses pensions de retraite s'il est retraité ;
- du revenu perçu au titre des fonctions qu'il exerce dans l'entreprise s'il est mandataire social.

L'entreprise doit au minimum prendre à sa charge les frais de fonctionnement du plan. Aucun abondement spécifique autre n'est prévu à la charge de l'entreprise.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du premier jour du septième mois de l'année de versement (soit le 1^{er} juillet), ou du premier jour du quatrième mois du cinquième exercice annuel suivant celui de leur acquisition si l'entreprise a institué un régime de participation aux

résultats (soit le 1^{er} avril). Les sommes versées sont affectées à la souscription de titres de l'entreprise et/ou de parts de fonds commun de placement (cinq fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan) suivant le choix exprimé par le salarié. A défaut de choix exprimé par ce-dernier, les sommes versées seront affectées à un Fonds commun de placement dédié à cet effet, et désigné dans le plan.

CHAPITRE 18 - PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 ACTIONNAIRES DÉTENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 4 mars 2013, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Mandataires sociaux	7 116 910	18,76%	7 116 910	18,78%
dont :				
- <i>Membres du Directoire</i>	1 543 100	4,07%	1 543 100	4,07%
- <i>Membres du Conseil de surveillance</i>	5 573 810	14,69%	5573810	14,71%
- dont Novo Nordisk A/S	5 572 708	14,69%	5572708	14,71%
Salariés hors mandataires sociaux ¹	514 935	1,36%	514935	1,36%
Fonds Stratégique d'Investissement	4 845 814	12,77%	4845814	12,79%
Van Herk Group	3222631	8,49%	3222631	8,51%
Alta Partners ²	2715871	7,16%	2715871	7,17%
Autodétention ³	48 195	0,13%	0	0,00%
Autres actionnaires	19 471 538	51,33%	19 471 538	51,39%
Total	37 935 894	100,00%	37 887 699	100,00%

¹ Salariés inscrits au nominatif

² Le groupe Alta détient des parts dans Innate Pharma à travers les fonds Alta BiopharmaPartner II, L.P et Alta Embarcadero BioPharma Partners

³ A travers le contrat de liquidité

Par courrier reçu le 7 septembre 2012, la société de droit néerlandais O.G.B.B.A. van Herk B.V. (Lichtenauerlaan 30, 3062 ME, Rotterdam, Pays-Bas), a déclaré auprès de l'autorité des marchés financiers (« AMF ») avoir franchi en hausse, le 5 septembre 2012, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 2 335 380 actions Innate Pharma représentant autant de droits de vote, soit 6,16% du capital et des droits de vote de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5% de son capital ou de ses droits de vote.

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société à mars 2012, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Mandataires sociaux	9 736 420	25,84%	9 736 420	25,93%
dont :				
- <i>Membres du Directoire</i>	1 543 100	4,09%	1 543 100	4,11%
- <i>Membres du Conseil de surveillance</i>	8 194 320	21,74%	8 194 320	21,82%
- dont Novo Nordisk A/S	5 572 708	14,79%	5 572 708	14,84%
- dont Alta BiopharmaPartner II LP*	2 619 510	6,95%	2 619 510	6,98%
Salariés hors mandataires sociaux**	424 585	1,13%	424 585	1,13%
Fonds Stratégique d'Investissement	4 845 814	12,86%	4 845 814	12,91%
Autodétention	139192	0,37%	0	0,00%
Autres actionnaires	22 540 783	59,81%	22 540 783	60,03%
Total	37 686 794	100,00%	37 547 602	100,00%

* Alta Biopharma Partner II LP appartient au groupe Alta qui détient par ailleurs 96 361 actions via un autre fonds portant au total son nombre d'actions à 2 715 871 soit 7,21% du nombre d'actions de la Société et des droits de vote.

**Salariés inscrits au nominatif pur.

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société à début février 2011, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Mandataires sociaux	7 117 808	18,89%	7 117 808	18,89%
<i>dont :</i>				
- <i>Membres du Directoire</i>	1 543 100	4,09%	1 543 100	4,11%
- <i>Membres du Conseil de surveillance</i>	5 574 708	14,79%	5 574 708	14,79%
- <i>dont Novo Nordisk A/S</i>	5 572 708	14,79%	5 572 708	14,84%
Salariés hors mandataires sociaux*	506 705	1,34%	506 705	1,35%
Fonds Stratégique d'Investissement	4 845 814	12,86%	4 845 814	12,90%
Groupe Alta	2 715 871	7,21%	2 715 871	7,23%
Sofinnova Capital III FCPR	1 979 156	5,25%	1 979 156	5,27%
Federal Finance Gestion	1 989 639	5,28%	1 989 639	5,30%
Groupe GIMV	1 925 020	5,11%	1 925 020	5,13%
Autodétenzione	134 623	0,36%	0	0,00%
Autres actionnaires	16 472 158	43,70%	16 472 158	43,93%
Total	37 686 794	100,00%	37 552 171	100,00%

* Salariés inscrits au nominatif pur.

Aucun actionnaire n'a déclaré à l'AMF agir de concert.

18.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ET DES DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

18.3 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS

Néant.

18.4 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire seul ne détient directement ou indirectement la majorité des droits de vote dans la Société ;
- il n'existe aucun accord entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer sur la seule base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions des actionnaires de la Société ;
- il n'existe à ce jour aucun accord susceptible d'entraîner un changement dans le contrôle de la Société ; et,
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient directement ou indirectement plus de 40% des droits de vote de la Société (Novo Nordisk A/S, l'actionnaire détenant la plus importante participation dans le capital, ayant une participation de 14,79%), susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES

Néant.

CHAPITRE 19 - OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

Les opérations avec des apparentés sont présentées ci-dessous.

En application des articles L.225-86 et R.225-57 du Code de commerce, état récapitulatif des conventions visées à l'article L.225-86 dudit code qui ont été régulièrement autorisées et conclues au cours d'exercices antérieurs et dont l'exécution s'est poursuivie pendant l'exercice clos le 31 décembre 2012 :

1- Conventions conclues avec M. Hervé BRAILLY, Président du Directoire

Rémunération :

Monsieur Hervé Brailly a reçu une rémunération fixe mensuelle de 16 670 euros sur douze mois pour la période janvier – décembre 2012 au titre de son contrat de travail et un bonus collectif de 6 668 euros au titre de l'exercice 2012, plus un complément de 3 334 euros au titre du bonus collectif de 2011. En outre, Monsieur Hervé Brailly a bénéficié en 2012 du versement d'un bonus individuel de 53 100 euros pour la période 2011.

Retraite article 83 :

Monsieur Hervé Brailly bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 2 184 euros.

Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC):

Cette Convention a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage (dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale), aux chefs d'entreprise, mandataires sociaux ne pouvant bénéficier des prestations ASSEDIC. La GSC a été mis en place à compter du 1^{er} avril 2006 suite à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 23 septembre 2005. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 7 547 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur Hervé Brailly bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a engendré une charge de 2 280 euros au titre de l'exercice 2012.

2- Conventions conclues avec François Romagné, membre du Directoire

Rémunération :

Monsieur François Romagné a reçu une rémunération fixe mensuelle de 13 334 euros sur douze mois pour la période janvier – décembre 2012 au titre de son contrat de travail et un bonus collectif de 5 334 euros au titre de l'exercice 2012, plus un complément de 2 667 euros au titre du bonus collectif versé en 2011. En outre, Monsieur Romagné a bénéficié en 2012 d'un bonus individuel de 23 467 euros au titre de l'année 2011.

Article 83 :

Monsieur François Romagné bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 1 547 euros.

Véhicule de direction :

Monsieur François Romagné bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a engendré une charge de 1 920 euros au titre de l'exercice 2012.

3- Convention conclue avec Catherine Moukheibir, membre du Directoire

Un contrat de consultant en date du 18 avril 2011, a été conclu entre Innate Pharma et Madame Catherine Moukheibir, intervenant à compter du 1^{er} mars 2011 pour des missions en qualité de «Senior Advisor, Finance ». Ce contrat a fait l'objet d'un avenant n°1 en date du 30 avril 2011.

A ce titre, Innate Pharma a versé la somme 172 689 euros en contrepartie des prestations réalisées entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2012.

Le renouvellement du contrat de consultant pour une durée de deux ans aux mêmes conditions a été approuvé par le conseil de surveillance du 4 mars 2013.

4- Convention conclue avec Inserm Transfert, société anonyme dans laquelle Hervé Brailly est membre du conseil de surveillance

Le 7 septembre 2009, un "Partnership Agreement" a été signé entre Innate Pharma et la société Inserm Transfert. Au titre de ce contrat, Innate Pharma est autorisée à évaluer certains actifs et droits de propriété intellectuelle appartenant à l'Inserm.

En contrepartie du droit de réaliser une évaluation non exclusive de ces actifs et droits de propriété intellectuelle, Innate Pharma s'est engagée à verser la somme de 60.000 euros par an sur une durée de 3 ans.

Cette convention a pris fin le 6 septembre 2012.

5- Convention conclue avec Inserm Transfert, société anonyme dans laquelle Hervé Brailly est membre du conseil de surveillance

Inserm Transfert et Innate Pharma ont signé le 17 décembre 2010 un accord de collaboration et d'exploitation par lequel Innate Pharma et le CIMAL souhaitaient mettre au point une technologie d'ingénierie d'anticorps qui sera détenue en copropriété par les deux parties. Cet accord confère à Innate Pharma une licence exclusive d'exploitation des résultats.

Un avenant n°1 signé le 28 juin 2011 puis un avenant n°2 signé le 12 juillet 2012 ont prolongé les travaux jusqu'au 15 juin 2013.

Au titre de cette convention et de ses avenants 1 et 2, Innate Pharma a versé à l'Inserm au total un montant de 263 666 euros HT.

6- Convention conclue avec Novo Nordisk A/S, actionnaire :

Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont signé le 16 décembre 2010 un avenant n°4 à leur contrat de collaboration modifiant le champ de leurs développements respectifs, sans incidence financière.

Un avenant n°5 a été signé également le 5 janvier 2011 entre les Parties pour mettre à jour la liste des brevets. Un avenant n°6 a été signé le 5 juillet 2011 pour aligner certains termes du contrat avec l'accord BMS signé par Innate Pharma le 6 juillet 2011. Cette convention s'est poursuivie en 2012 sans modification.

CHAPITRE 20 - INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

En application de l'article 28 du règlement n°809/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence (voir le chapitre 24 du présent document de référence) :

- Les Comptes Consolidés et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 26 avril 2012 sous le n° D.12-0428;
- Les Comptes Consolidés et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011 sous le n° D.11-0429 ;

Les principales lignes des Comptes Consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2010 tels que retraités figurent au chapitre 3 du présent document de référence.

20.1 COMPTES CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2012

Bilan (en milliers d'euros)

	Note	Au 31 décembre		
		2012	2011	
Actif				
Actif courant				
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5	30 584	46 606	
Instruments financiers courants	5	2 032	-	
Créances courantes	6	8 381	6 369	
Total actif courant		40 997	52 975	
Actif non courant				
Immobilisations corporelles et incorporelles	7	6 824	6 442	
Participations comptabilisées par mise en équivalence	8	475	692	
Total actif non courant		7 299	7 134	
Total de l'actif		48 295	60 109	
Passif				
Passif courant				
Dettes opérationnelles	9	14 186	13 221	
Passifs financiers	10	1 178	2 273	
Provisions	11	-	-	
Total passif courant		15 364	15 494	
Passif non courant				
Passifs financiers	10	3 327	4 497	
Avantages au personnel	12	643	381	
Autres passifs non courants	13	5 597	13 112	
Total passif non courant		9 567	17 990	
Capitaux propres				
Capital et réserves revenant aux actionnaires de la Société				
Capital social	4, 14	1 897	1 884	
Prime d'émission		108 552	108 449	
Réserves et report à nouveau		(83 870)	(76 889)	
Résultat de l'exercice		(3 199)	(6 980)	
Autres réserves		(17)	161	
Total des capitaux propres revenant aux actionnaires de la Société		23 364	26 625	
Total du passif		48 295	60 109	

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos au 31 décembre	
		2012	2011
Revenus des accords de collaboration et de licence	15	10 377	7 454
Financements publics de dépenses de recherche	16	3 905	4 286
Produits opérationnels		14 282	11 740
Achats consommés de matières, produits et fournitures	18	(1 279)	(1 103)
Coûts de propriété intellectuelle	17	(275)	(535)
Autres achats et charges externes	18	(8 640)	(9 788)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	19	(6 385)	(6 511)
Paiements en actions	20	-	(219)
Amortissements et dépréciations		(839)	(920)
Autres charges	21	(249)	(234)
Charges opérationnelles nettes		(17 668)	(19 310)
Résultat opérationnel		(3 386)	(7 570)
Produits financiers	22	890	945
Charges financières	22	(334)	(520)
Plus-value de cession	22	-	390
Quote-part du résultat net des sociétés mises en équivalence	8	(371)	(225)
Résultat avant impôts sur le résultat		(3 199)	(6 980)
Charge d'impôt sur le résultat	23	-	-
Résultat net		(3 199)	(6 980)
Résultats par action revenant aux actionnaires de la Société :			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers) (en € par action)		37 802	37 687
— de base	27	(0,08)	(0,19)
— dilué	27	(0,08)	(0,19)

**Etat du résultat global
(en milliers d'euros)**

Exercice clos au 31 décembre

En milliers d'euros	Note	2012	2011
Résultat net :		(3 199)	(6 980)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel	2, 12	(190)	(6)
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente, nets d'impôts (1)		-	(173)
Ecarts de conversion	12		(15)
Autres éléments du résultat global :		(178)	(194)
Résultat global :		(3 377)	(7 174)

(1) Dont 177 milliers d'euros de profits recyclés en résultat financier sur la ligne « Produits sur actifs financiers » sur l'exercice 2011.

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

Note	Exercice clos au 31 décembre	
	2012	2011
Résultat de l'exercice	(3 199)	(6 980)
Amortissements et dépréciations, net	839	901
Provisions pour charges et engagements sociaux	11, 12	72
Paiements en actions	20	-
Profits de juste valeur sur actifs financiers		-
Elimination de la quote-part de résultat des mises en équivalence	8	371
Plus-value de cession	21	-
(Plus) / moins-values de cession d'actifs	3	3
Marge brute d'autofinancement	(1 914)	(6 134)
Créances courantes et charges constatées d'avance	6	(2 012)
Autres dettes non courantes	9, 13	(7 516)
Dettes opérationnelles	8	969
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(10 475)	12 986
Acquisition d'actifs immobilisés	7	(1 225)
Cession d'actifs immobilisés		-
Acquisition d'instruments financiers courants	5	(2 032)
Cession d'instruments financiers courants	5	-
Variation de compte courant société en équivalence		(154)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(3 411)	2 445
Produit net de l'émission d'actions	4, 14	-
Encaissements provenant de nouveaux passifs financiers	10	-
Remboursements de passifs financiers	10	(2 264)
Opérations sur actions propres		116
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	(2 148)	(659)
Effet des variations de change		12
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(16 022)	14 789
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		46 606
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	5	30 584
		46 606

Tableau de variation des capitaux propres
 (en milliers d'euros)

	Note	Nombre d'actions (en milliers)	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Résultat de l'exercice	Autres éléments du résultat global	Total revenant aux actionnaires de la Société
Solde au 31 décembre 2010		37 687	1 884	108 173	(63 237)	(13 658)	355	33 516
Résultat de l'exercice 2011		-	-	-	-	(6 980)	-	(6 980)
Variation de juste valeur sur des actifs financiers disponibles à la vente	5	-	-	-	-	-	(173)	(173)
Ecart de conversion		-	-	-	-	-	(15)	(15)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel		-	-	-	6	-	(6)	-
Résultat global de la période		-	-	-	6	(6 980)	(194)	(7 168)
Affectation du résultat 2010		-	-	-	(13 658)	13 658	-	-
Paiements en actions	20	-	-	219	-	-	-	219
Emission de BSA-BSAAR		-	-	36	-	-	-	36
Contrat de liquidité – acquisition d'actions propres		-	-	20	-	-	-	20
Total des relations avec les actionnaires		-	-	275	(13 658)	13 658	-	275
Solde au 31 décembre 2011		37 687	1 884	108 449	(76 889)	(6 980)	161	26 625
Résultat de l'exercice 2012		-	-	-	-	(3 199)	-	(3 199)
Gains et (pertes) actuariels sur avantages au personnel		-	-	-	-	-	(190)	(190)
Ecart de conversion		-	-	-	-	-	12	12
Résultat global de la période		-	-	-	-	(3 199)	(178)	(3 377)
Affectation du résultat 2011		-	-	-	(6 980)	6 980	-	-
Acquisition définitive d'actions propres	249	12	(12)		-	-	-	-
Contrat de liquidité – acquisition d'actions propres		-	-	116	-	-	-	116
Total des relations avec les actionnaires		249	12	103	(6 980)	6 980	-	116
Solde au 31 décembre 2012		37 936	1 897	108 552	(83 870)	(3 199)	(17)	23 364

Notes aux états financiers consolidés

Index des notes aux états financiers consolidés

- 1) **La Société**
- 2) **Principes comptables**
- 3) **Gestion des risques financiers et juste valeur**
- 4) **Placement réservé à des catégories d'investisseurs**
- 5) **Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants**
- 6) **Créances courantes**
- 7) **Immobilisations corporelles et incorporelles**
- 8) **Participations comptabilisées par mise en équivalence**
- 9) **Dettes opérationnelles**
- 10) **Passifs financiers**
- 11) **Provisions**
- 12) **Avantages au personnel**
- 13) **Autres passifs non courants**
- 14) **Capital**
- 15) **Revenus des accords de collaboration et de recherche**
- 16) **Financements publics de dépenses de recherche et développement**
- 17) **Coûts de propriété intellectuelle**
- 18) **Achats consommés de matières, produits et fournitures, autres achats et charges externes**
- 19) **Charges de personnel autres que les paiements en actions**
- 20) **Paiements en actions**
- 21) **Autres produits et autres charges**
- 22) **Produits et charges financiers, nets**
- 23) **Impôts sur les bénéfices**
- 24) **Engagements hors bilan**
- 25) **Litiges**
- 26) **Relations avec les parties liées**
- 27) **Résultat par action**
- 28) **Événements postérieurs à la clôture**
- 29) **Compte de résultat par fonction**
- 30) **Honoraires des commissaires aux comptes**

1) La Société

Innate Pharma SA (« la Société ») est une société de biopharmaceutique basée à Marseille, en France. Fondée en 1999, la Société a été introduite en bourse sur NYSE-Euronext Paris en 2006.

La Société est spécialisée en immunologie et développe des médicaments « first-in-class » c'est-à-dire faisant appel à des mécanismes d'action nouveaux. Elle développe plus précisément des anticorps monoclonaux ciblant des voies de régulation de cellules de l'immunité innée. Cette approche thérapeutique pourrait avoir un intérêt dans plusieurs domaines thérapeutiques, tels que le cancer et l'inflammation.

Les plus avancés des candidats d'Innate Pharma sont licenciés à des groupes biopharmaceutiques majeurs. IPH2102, actuellement en Phase II d'essais cliniques dans le cancer, est licencié à Bristol-Myers Squibb, et IPH2201, actuellement en Phase I d'essais clinique dans la polyarthrite rhumatoïde, est licencié à Novo Nordisk A/S.

La stratégie de la Société est de développer en propre ou en partenariat ses candidat-médicaments dans le cancer, et d'avoir une approche de partenariat dans les autres domaines thérapeutiques.

A plus long terme, la Société entend se développer en société commerciale vendant ses produits directement ou par l'intermédiaire de partenaires.

La Société est et devrait continuer, à court et moyen terme, à être financée à travers la conclusion d'accords de partenariat pour le développement et la commercialisation de ses candidat-médicaments ainsi que par l'émission de nouvelles actions ou autres titres donnant accès au capital.

L'activité de la société n'est pas soumise à des fluctuations saisonnières.

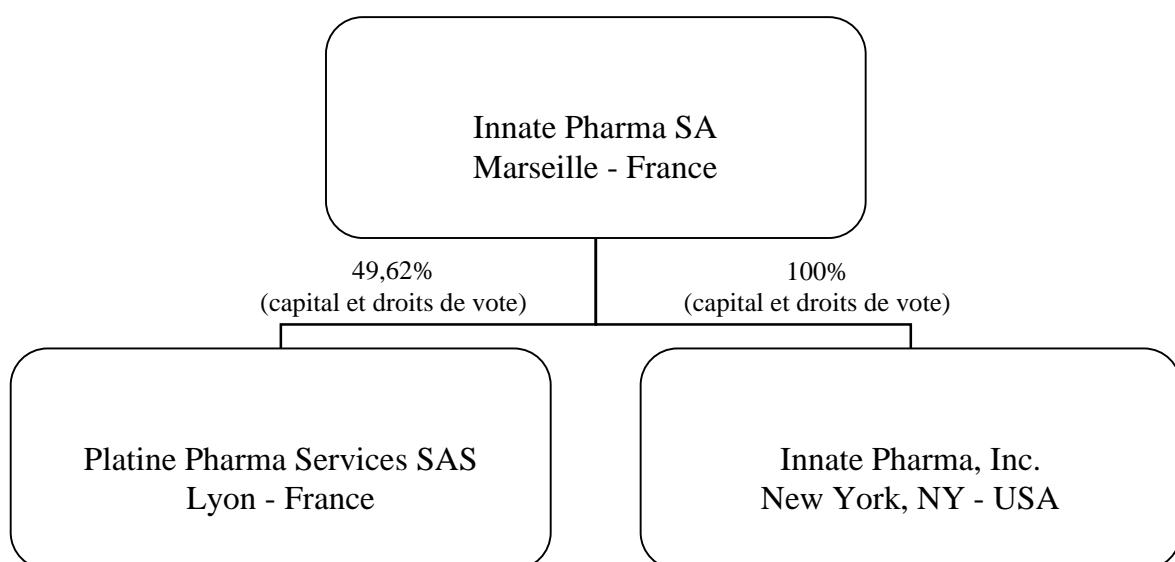
Au 31 décembre 2012, la Société détenait :

(i) une filiale à 100% dénommée Innate Pharma, Inc., créée en 2009. Il s'agit d'une société enregistrée dans l'Etat américain du Delaware. Créeée afin d'héberger les activités de développement des affaires d'Innate Pharma aux Etats-Unis, elle est en sommeil depuis le 1^{er} janvier 2011 et consolidée par intégration globale.

(ii) une participation à hauteur de 49,62% dans le capital de Platine Pharma Services SAS (anciennement Innate Pharma Services SAS), détenue à parts égales avec la société Transgene SA. Cette société était initialement filiale à 100% de la Société. Suite à l'entrée de Transgene SA dans le capital de Platine Pharma Services SAS au cours de l'exercice 2011, le pourcentage de détention est passé de 100% à 50%, puis de 50% à 49,62%.

En 2012, suite à une augmentation de capital de Platine Pharma Services SAS, non souscrite par la Société, le pourcentage de détention est passé de 50% à 49,62%.

L'organigramme du groupe constitué par la Société et ses filiales et participations se présente ainsi au 31 décembre 2012 :



Ces états financiers consolidés annuels ont été arrêtés par le Directoire le 4 mars 2013. Ils seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle des actionnaires devant se réunir en juin 2013.

2) Principes comptables

a) *Base de préparation*

Les états financiers consolidés annuels de la Société ont été établis conformément au référentiel de normes internationales d'informations financières (International Financial Reporting Standards — IFRS) tel qu'adopté dans l'Union européenne au 31 décembre 2012. Le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne est disponible sur le site internet de la Commission Européenne http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers disponibles à la vente évalués à leur juste valeur.

Lors de l'élaboration des états financiers conformément aux normes IFRS, la Société est amenée à procéder à certaines estimations et à retenir certaines hypothèses susceptibles d'avoir une incidence sur les montants des actifs et des passifs, des engagements hors bilan et des produits et des charges présentés pour la période concernée. Des estimations sont notamment utilisées, sans que la liste soit exhaustive, pour la comptabilisation des produits opérationnels, l'évaluation de l'avantage résultant de paiements en actions, pour l'évaluation des provisions pour risques et charges ainsi que l'évaluation des instruments financiers courants. Ainsi, les résultats réels pourront-ils différer de ces estimations.

Conversion des comptes de filiales étrangères :

La méthode utilisée pour la conversion des comptes de la filiale américaine est la méthode de conversion au cours historique. Cette conversion s'effectue de la manière suivante :

- les éléments monétaires sont convertis au cours de change à la date de clôture de l'exercice ;
- les produits et charges sont convertis à un cours moyen de la période. La société a retenu une moyenne annuelle qui représente une approximation acceptable de la conversion applicable à la date de chaque opération. Les écarts de change résultant de cette conversion sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global en « Ecarts de conversion ».

b) *Méthodes comptables*

La Société a adopté les nouvelles normes IFRS et interprétations IFRIC suivantes d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2012. Ces nouvelles normes et interprétations n'ont pas eu d'impact sur les états financiers consolidés.

- Amendement d'IAS 12 "Impôt différé – Recouvrement des actifs sous-jacents".
- Amendement d'IFRS 7, " Informations à fournir - Transferts d'actifs financiers ".

Une nouvelle norme a été appliquée par anticipation :

- IAS 19 (révisée), "Avantages du personnel", publiée en juin 2011. IAS 19 (révisée) est obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2013. L'application par anticipation de cette révision conduit à la comptabilisation des écarts actuariels liés au régime à prestations définies dans l'état du résultat global, pour un montant de 190 milliers d'euros. L'application rétrospective de cette norme a conduit à reclasser le montant des écarts actuariels passés de 8 milliers d'euros au 31 décembre 2010 des Réserves et report à nouveau vers les Autres éléments du résultat global.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas applicables en 2012, et n'ont pas été adoptées par anticipation :

- Amendement d'IAS 1, "Présentation des autres éléments du résultat global ", obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1^{er} juillet 2012.
- Amendement d'IFRS 7, " Informations à fournir : Compensation d'actifs financiers et de passifs financiers ", applicable au 1^{er} janvier 2013.
- IAS 32, "Présentation : compensation d'actifs et de passifs financiers ", applicable au 1^{er} janvier 2014.
- IFRS 9, " Instruments financiers ", non encore adopté par l'Union Européenne.
- IFRS 10, "Etats financiers consolidés", IFRS 11, "Partenariats", IFRS 12, "Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités", applicables au 1^{er} janvier 2013.

- Amendement d'IAS 27, "Etats financiers individuels ", applicable au 1^{er} janvier 2013.
- Amendement d'IAS 28, "Participation dans des entreprises associées et coentreprises ", applicable au 1^{er} janvier 2013.
- IFRIC 20, "Frais de découverte engagés pendant la phase de production d'une mine à ciel ouvert", applicable au 1^{er} janvier 2013.
- IFRS 13, "Evaluation de la juste valeur", applicable au 1^{er} janvier 2013.

c) Changement de méthode comptable

La Société a appliqué par anticipation la norme IAS 19 révisée (voir 2b).

d) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés.

Les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses. Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilité estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte entre leur durée d'utilité estimée et de la durée du contrat de location.

L'ensemble immobilier constitutif du siège social a été réparti selon 8 composants distincts (fondations, gros œuvre, second œuvre, système chaud / froid ...) amortis sur des durées différentes en fonction de la durée de vie économique estimée de ces éléments.

Les durées d'utilité estimées retenues sont les suivantes :

Bâtiment	20 ans
Agencements et aménagements des constructions	5 à 40 ans
Matériel de laboratoire	8 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

Afin de refléter au mieux la durée d'utilisation du matériel de laboratoire, la durée d'amortissement de ce type de matériel a été portée de 5 à 8 ans au cours de l'exercice 2012.

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour le ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée.

Une immobilisation est décomptabilisée lors de sa sortie. Tout gain ou perte résultant de la décomptabilisation d'un actif (calculé sur la différence entre le produit de cession et la valeur comptable de cet actif) est inclus dans le résultat opérationnel de la période où la cession intervient.

e) Immobilisations incorporelles

Conformément à IAS 38, « Immobilisations incorporelles », les frais de recherche sont systématiquement inscrits en charge au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

Les coûts de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles si et seulement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation en vue de sa mise en service ou de sa commercialisation ;
- intention du Groupe d'achever le projet ;
- capacité du Groupe à utiliser l'actif incorporel ;
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- disponibilité des ressources techniques financières et autres afin d'achever le projet ;
- capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours son développement.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, et sur la disponibilité des ressources techniques, financières et humaines nécessaires à cet achèvement, les dépenses de recherche et développement de la Société ne respectent pas, à ce jour, les critères édictés par la norme IAS 38 et sont donc inscrits en charge au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

f) Créances clients

Les créances clients sont reconnues et comptabilisées initialement à leur juste valeur. Les créances clients sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

g) Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement ou les dépôts à terme dont l'échéance recommandée est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des dépôts à vue en banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

h) Instruments financiers courants

La Société classe ses placements en instruments financiers courants selon l'une des trois catégories suivantes : titres de transaction, placements détenus jusqu'à l'échéance fixe et titres disponibles à la vente.

Les titres qui sont acquis essentiellement dans le but de générer des profits liés à des variations de prix à court terme sont classés en trésorerie et équivalents de trésorerie et sont traités en tant que « titres de transaction ». Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les placements à échéance fixe que la direction a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à l'échéance sont traités en tant que « placements détenus jusqu'à l'échéance ». Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les titres disponibles à la vente sont ceux qui ne sont ni des titres de transaction, ni des placements à échéance fixe. Les placements dont l'échéance n'est pas déterminée, aisément cessibles par la Société pour faire face à un besoin de trésorerie ou en réponse à une variation des taux d'intérêt, sont classés en « titres disponibles à la vente ». Les instruments financiers courants détenus par la Société sont constitués de parts d'OPCVM. L'objectif de performance de ces placements est de surperformer le taux EONIA. Les parts d'OPCVM détenues par la Société sont comptabilisées en tant que titres disponibles à la vente. Les titres disponibles à la vente sont évalués à la juste valeur, et les variations de juste valeur sont enregistrées dans l'état du résultat global.

Pour les placements cotés sur des marchés actifs, la juste valeur est déterminée en référence au cours acheteur en bourse. Les gains et pertes sur titres disponibles à la vente sont enregistrés dans les capitaux propres en autres éléments du résultat global jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, date à laquelle le montant antérieurement reconnu dans les capitaux propres est inclus dans le résultat de l'exercice. La Société analyse les éventuelles pertes de valeur afin de déterminer si celles-ci sont significatives ou durables.

Les placements à échéance fixe sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

La direction détermine le classement approprié de ses placements à la date d'acquisition et revoit celui-ci sur une base régulière dans les conditions strictes prévues par la norme IAS 39.

i) Impôt sur les bénéfices

Les impôts différés sont constatés selon la méthode du report variable, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers. Les différences temporaires principales sont liées aux locations financement, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour recouvrer ces actifs d'impôt. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la Société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôt différé liés principalement aux pertes fiscales reportables.

j) Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent des subventions octroyées sous forme de crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. Ces subventions sont présentées au sein des produits opérationnels sur la ligne 'financements publics de dépenses de recherche', dès lors que les dépenses de recherche éligibles ont été réalisées.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. Depuis le 31 décembre 2009, compte tenu de la possibilité offerte par la Loi de Finance pour 2010 de demander le remboursement anticipé immédiat des créances de crédit d'impôt recherche, la créance de crédit d'impôt recherche de la Société au titre de 2011 a été présentée en créances courantes.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. La Société s'est assuré qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

k) Autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 16.

Les subventions publiques sont reconnues à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les subventions d'exploitation qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées en résultat sur la ligne 'financements publics de dépense de recherche' au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherche concernés.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit au titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement liées à des actifs sont présentées au bilan en produits constatés d'avance, et reprises en produits au rythme de l'amortissement de l'immobilisation financée par la subvention.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Les avances conditionnées, soumises ou non à intérêts, sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont remboursables en cas de succès du projet. Ces avances sont comptabilisées en dettes financières et, le cas échéant, reprises en résultat en cas d'échec prévisible du projet.

l) Avantages accordés aux salariés autres que les paiements en actions

Avantages à long terme du personnel

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Par ailleurs, la Société a mis en place une retraite complémentaire dite « article 83 » destinée au collège cadre. Ce régime à cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2,0% du salaire annuel, dont 1,2% pris en charge par l'employeur et 0,8% pris en charge par l'employé.

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de service des employés, conformément aux conseils d'actuaires qualifiés effectuant une revue annuelle de la valorisation de ces plans. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés en retenant le taux d'intérêts des obligations à long terme du secteur privé (« Euro zone AA rated corporate bonds + 10 years »). Les éventuels écarts actuariels liés à des changements d'hypothèses sont comptabilisés dans l'état du résultat global. Les engagements de régimes à prestations définies ne sont pas couverts par des actifs.

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

Avantages à court terme du personnel

Un passif est comptabilisé pour le montant que le Groupe s'attend à payer au titre des primes réglées en trésorerie à court terme si le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite d'effectuer ces paiements en contrepartie de services passés rendus par le membre du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable.

m) Contrats de location

Location financement

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les biens objets de contrats de location financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées en autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée d'utilisation de l'immobilisation.

Location simple

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

Lorsqu'un contrat de location simple prévoit des périodes de location en franchise de loyers ou lorsque les loyers versés ne sont pas égaux sur la durée du bail, l'ensemble des paiements minimaux est étalé linéairement sur la durée du bail.

n) Dettes fournisseurs

Les dettes fournisseurs sont classées en passifs courants. Elles sont évaluées, à la date de comptabilisation initiale, à la juste valeur de la contrepartie à donner. Cette valeur est en général la valeur nominale, en raison de l'intervalle de temps existant entre la comptabilisation de la dette et son remboursement.

o) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à recevoir un remboursement, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

p) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 15). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagements de développements futurs. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des créances clients s'avère incertaine.

q) Paiements en actions

Depuis sa création la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable. La juste valeur des actions gratuites est déterminée en référence à la valeur de l'action lors de leur attribution.

La détermination de la juste valeur des options et des actions gratuites intègre notamment les conditions d'acquisition des droits et la probabilité moyenne de rotation du personnel. La juste valeur des options et des actions gratuites est comptabilisée en charges sur la période d'acquisition des droits. Les autres facteurs pris en considération sont également présentés en Note 20.

r) Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres, sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ». Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut les gains et pertes sur titres disponibles à la vente jusqu'à la date de leur cession, remboursement ou dépréciation, les écarts de conversion liés à la consolidation des filiales étrangères et les changements d'hypothèses actuarielles relatives à la provision pour indemnités de départ à la retraite.

s) Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8, « Secteurs opérationnels », n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe considère qu'il opère en effet que sur un seul segment agrégé : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. Par ailleurs, l'intégralité de l'activité de recherche et développement de la Société est localisée en France. Les principaux décideurs opérationnels (au cas particulier le Comité Exécutif de la Société) mesure la performance de la Société au regard de la consommation de trésorerie de ses activités. Pour ces raisons, la direction du Groupe n'estime pas opportun de constituer de secteurs d'activité distincts dans son reporting interne.

t) Capital

Les actions ordinaires sont classées en capitaux propres. Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

Les actions propres rachetées en vertu du contrat de liquidité souscrit par la Société sont inscrites en déduction des capitaux propres, jusqu'à l'annulation, la réémission ou la cession des actions.

u) Estimations et jugements comptables déterminants

La Société sous-traite une partie importante de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence

Lorsque la Société consent des engagements de recherche et développement futurs, les revenus sont différés et reconnus sur la durée estimée de son implication. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre et le taux de rotation du personnel.

Evaluation des provisions pour risques et charges

Dans le cadre de ses activités, la Société peut être exposée à certains risques notamment liés à ses engagements contractuels. La direction de la Société doit ainsi exercer son jugement pour estimer la probabilité d'une sortie de ressources et, le cas échéant, le montant de cette sortie ainsi que les informations à fournir sur les passifs éventuels.

Evaluation de la juste valeur des actifs financiers

L'évaluation à la date de clôture de la juste valeur des instruments financiers courants s'appuie sur la valeur liquidative ou la valeur de marché des instruments fournie par les contreparties bancaires de la Société.

v) Traitement des pertes de contrôle exclusif dans Platine Pharma Services SAS (anciennement Innate Pharma Services SAS)

L'opération avec la société Transgene SA au cours de l'exercice 2011 a donné lieu à la perte de contrôle exclusif dans cette filiale (voir Note 8). La cession a donné lieu à :

- la décomptabilisation des actifs et des passifs de Innate Pharma Services, à leur valeur comptable à la date de perte du contrôle exclusif, soit le 30 mars 2011 ;

- la comptabilisation de l'investissement résiduel de 50% retenu dans cette filiale à la juste valeur au 31 mars 2011 ainsi que du montant résiduel prêté et à recouvrer sur Innate Pharma Services ;
- la constatation d'un résultat global de cession.

w) *Consolidation par mise en équivalence*

Suite à l'opération de cession de 50% de sa participation dans Innate Pharma Services, conjointement contrôlée depuis cette date, la Société a appliqué pour la première fois au cours de l'exercice 2011 la consolidation par mise en équivalence de sa participation dans la co-entreprise Platine Pharma Services.

Selon cette méthode, la participation de la Société est comptabilisée à son coût, ajustée du montant cumulé des variations postérieures et réduite du montant des distributions de dividendes. La valeur nette comptable de Platine Pharma Services est présentée au bilan sous la rubrique « Participations comptabilisées par mise en équivalence ».

Lorsque la juste valeur des participations mises en équivalence (estimée sur la base des flux futurs actualisés de trésorerie) est inférieure à la valeur nette comptable de ces participations, une dépréciation est enregistrée.

La quote-part de la Société dans les profits ou pertes de Platine Pharma Services est présentée en dehors du « Résultat opérationnel ».

En 2012, suite à une augmentation de capital de Platine Pharma Services SAS, non souscrite par la Société, le pourcentage de détention est passé de 50% à 49,62%, ce qui s'est traduit par un produit de cession de 4 milliers d'euros.

3) Gestion des risques financiers et juste valeur

Risques financiers

La stratégie de placement des excédents de trésorerie de la Société consiste à ne prendre aucun risque sur le capital et d'essayer de dépasser la performance de certains taux monétaires de référence comme le taux Eonia (taux de rémunération des dépôts interbancaires).

Les principaux instruments financiers de la Société sont constitués d'actifs financiers, de trésorerie et de titres de placement. L'objectif de la gestion de ces instruments, fixé par le Directoire et validé par le Comité d'audit et le Conseil de Surveillance, est de permettre le financement des activités de la Société. La politique de la Société est donc de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. La Société n'utilise pas directement d'instruments financiers dérivés.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de change, le risque de liquidité, le risque de taux d'intérêt et le risque de crédit.

Risque de change : la majorité des dépenses du Groupe est libellée en euros. Les revenus du principal accord de partenariat sont libellés en dollar U.S. Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar peuvent par conséquent avoir un impact sur le résultat du Groupe. Toutefois au 31 décembre 2012, les engagements et créances du Groupe exprimés en dollar US vis-à-vis de tiers ne sont pas significatifs. Cette exposition pourra par ailleurs évoluer si la Société développait ses activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anticancéreuses. De plus, si la Société parvient à commercialiser des produits aux Etats-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. La Société n'a encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

Risque de liquidité : historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir Note 14). La Société a eu recours à la location financement (crédit-bail) pour le financement de son nouveau siège social et de ses principaux laboratoires. A ce jour, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires. Dans le cadre des placements de sa trésorerie, la Société peut bénéficier de certaines garanties en capital et en performance.

Risque de taux d'intérêt : l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts concerne la trésorerie et les équivalents de trésorerie. Il s'agit, de part la nature de son activité et de son stade de maturité, des principaux éléments tangibles de son patrimoine à ce jour. Ce poste est composé de livrets rémunérés à taux fixes et de comptes à terme. Le taux d'intérêt des comptes à terme est déterminé lors de leur souscription sans risque de variation (sauf en cas de retrait anticipé). En revanche, la Société n'a aucune garantie de bénéficier des mêmes taux lors des renouvellements de ses comptes à terme à leur échéance. La politique de la Société en matière de placement de trésorerie privilégie les placements disponibles à tout moment et sans risque en capital.

Le tableau suivant présente la sensibilité des produits financiers de la Société à une variation de 50 points de base de taux d'intérêt au cours des exercices clos aux 31 décembre 2011 et 2012 (en millions d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Encours moyen de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants ⁽³⁾	39,6	40,6
Produits financiers sur 50 points de base	0,2	0,2
Charges financières sur 50 points de base	(0,2)	(0,2)

Compte tenu de la maturité faible (horizon de liquidation court) et des garanties en capital liées aux instruments financiers détenus par la Société pour le placement de ses excédents de trésorerie, l'incidence sur la sensibilité des capitaux propres du groupe au titre des instruments traités en actifs financiers AFS n'est pas significative.

Risque de crédit : le risque de crédit provient essentiellement de la créance de crédit d'impôt recherche, des créances clients et de la trésorerie et des équivalents de trésorerie. Concernant le crédit d'impôt recherche, le risque de recouvrement n'est pas considéré comme significatif s'agissant d'une créance sur l'Etat français. Concernant les créances clients, le Groupe n'est pas encore entré dans une phase de commercialisation et n'a donc pas de créance significative envers des clients. Concernant le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants, l'exposition du Groupe n'est pas considérée comme significative en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes dont les notes attribuées par les principales agences de notation sont au minimum de A (barème Standard & Poors).

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances (diminuées des dépréciations) et des dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

4) Placement réservé à des catégories d'investisseurs

Aucune opération de ce type n'a eu lieu durant l'exercice 2012.

5) Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

Au 31 décembre 2012, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de comptes bancaires courants, de comptes d'épargne et de comptes à terme.

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Comptes bancaires courants et comptes d'épargne	8 463	10 468
Comptes à terme	22 121	36 138
Trésorerie et équivalents de trésorerie	30 584	46 606

Les comptes à terme détenus par la Société répondent aux critères de classement en équivalent de trésorerie : les sommes investies sur ces supports sont disponibles immédiatement (liquidité quotidienne), elles ne sont soumises à aucun risque de changement de valeur (garantie en capital) et sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie.

⁽³⁾ Pour les besoins de cette analyse, l'encours moyen de la trésorerie et des instruments financiers courants de l'exercice est défini comme la moyenne arithmétique entre le solde cumulé de ces postes à l'ouverture et à la clôture de l'exercice.

Instruments financiers courants

Afin de diversifier ses placements, la société a souscrit durant l'année des parts d'un fonds commun de placement. La valorisation de ces parts au 31 décembre 2012 s'élève à 2 032 milliers d'euros. Les sommes investies sur ce support sont disponibles immédiatement (liquidité quotidienne) et sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie. Elles sont en revanche soumises au risque de changement de valeur (pas de garantie en capital).

6) Créances courantes

Les créances courantes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche	3 771	3 667
Créances clients	2 632	1 619
Charges constatées d'avance	1 083	562
Crédit de TVA	512	393
Contrat de liquidité – position « Trésorerie »	151	35
Subventions et aides publiques	128	56
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	68	19
Autres créances	35	18
Créances courantes	8 381	6 369

La valeur nette comptable des créances courantes est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

7) Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles et incorporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Matériel de laboratoire et autres immobilisations corporelles et incorporelles			Total des immobilisations corporelles
	Terrains et constructions (1)	immobilisations corporelles et incorporelles	Immobilisations en cours	
Exercice clos le 31 décembre 2011				
Solde net à l'ouverture	5 896	1 412	26	7 335
Reclassement	23	3	(26)	-
Acquisitions	-	257	3	260
Cessions	-	(3)	-	(3)
Amortissements	(378)	(539)	-	(917)
Sortie IPH Services	-	(232)	-	(232)
Solde net à la clôture	5 541	898	3	6 442
Exercice clos le 31 décembre 2012				
Solde net à l'ouverture	5 541	898	3	6 442
Reclassement	-	3	(3)	-
Acquisitions	13	982	230	1 225
Cessions	-	(3)	-	(3)
Amortissements	(380)	(459)	-	(839)
Solde net à la clôture	5 174	1 421	230	6 824

(1) La valeur brute du terrain est de 772 milliers d'euros. Il n'est pas amorti.

Le tableau ci-dessus inclut les immobilisations corporelles suivantes acquises au moyen de contrats de location financement pour lesquels la Société est preneuse (en milliers d'euros):

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Coût du terrain et de la construction	6 633	6 633
Amortissements cumulés	(1 516)	(1 143)
Valeur nette comptable du terrain et de la construction	5 117	5 490
Coût du matériel	1 417	1 417
Amortissements cumulés	(1 263)	(1 058)
Valeur nette comptable du matériel	154	359

8) Participations comptabilisées par mise en équivalence

La Société dispose d'un contrôle conjoint avec Transgene SA dans la société Platine Pharma Services SAS. Le Groupe comptabilise donc sa participation dans la société Platine Pharma Services SAS selon la méthode de la mise en équivalence.

	Titres	Compte courant	Total
Au 31 décembre 2010			
Juste valeur des titres mis en équivalence au 30 mars 2011	654	-	654
Avance en compte courant	-	262	262
Quote-part de perte	(225)	-	(225)
Au 31 décembre 2011	429	262	692
Avance en compte courant	-	156	156
Quote-part de perte	(371)	-	(371)
Au 31 décembre 2012	58	418	475

En milliers d'euros :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Total des actifs	1 357	1 357
Total des passifs	(1 621)	(884)
Part du Groupe dans la situation nette	(131)	236
Revenus opérationnels	1 700	641
Résultat net	(747)	(451)
Part du Groupe dans le résultat net	(371)	(225)

Un test de dépréciation a été effectué en janvier 2013 sur la base de la quote-part de la Société dans les flux de trésorerie prévisionnels actualisés de Platine. Les hypothèses considérées sont les suivantes:

- projection de flux de trésorerie après impôt issus pour l'exercice N+1 du processus budgétaire détaillé mis en place par la direction de Platine. Au-delà de la période d'un an, les flux de trésorerie sont extrapolés sur une période de 3 ans en fonction des performances passées et de la rentabilité attendue,
- prise en compte d'une valeur terminale estimée sur la base des derniers flux de trésorerie projetés,
- taux d'actualisation de 14%, calculé sur la base du coût moyen pondéré du capital (le taux retenu au 31 décembre 2011 était de 15%), et
- taux de croissance à long terme de 1,5% (le taux retenu au 31 décembre 2011 était de 1,5%).

Au 31 décembre 2012 pour ramener la valeur recouvrable de Platine aux valeurs comptables, il faudrait que les hypothèses soient les suivantes:

- Taux d'actualisation : 19%, ou
- Pourcentage de non réalisation des hypothèses de résultat d'exploitation futur : 17%.

9) Dettes opérationnelles

Ce poste s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Fournisseurs	4 670	4 202
Dettes fiscales et sociales	1 711	1 500
Autres passifs	142	151
Produits constatés d'avance	7 663	7 368
Total	14 186	13 221

La valeur comptable des dettes opérationnelles est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

Les produits constatés d'avance au 31 décembre 2012 correspondent à la partie du paiement initial reçu de Bristol-Myers Squibb qui sera comptabilisée en revenus sur l'exercice 2013.

10) Passifs financiers

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Passifs financiers courants		
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	426	225
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	37	20
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	126	200
Oséo IPH2101 (Aide 4)	-	1 200
Location financement – Opération immobilière	416	399
Location financement – Matériel	144	205
Autres (Eurotransbio, Vivabio)	30	24
Total des passifs financiers courants	1 178	2 273

Passifs financiers non courants			
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	119	545	
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	12	49	
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	-	126	
Location financement – Opération immobilière	3 148	3 555	
Location financement – Matériel	48	192	
Autres (Eurotransbio, Vivabio)	-	30	
Total des passifs financiers non courants	3 327	4 497	
Total des passifs financiers	4 505	6 770	

Les financements reçus d'Oséo comptabilisés en passifs financiers sont des avances remboursables en cas de succès. Elles ne sont pas porteuses d'intérêt. Dans le cas de la constatation par Oséo du succès technique des programmes faisant l'objet de ces financements, la Société doit rembourser ces avances, qui sont dès lors assimilées à des emprunts.

Les locations financement concernent essentiellement (i) l'opération d'acquisition immobilière réalisée en 2008 (acquisition et rénovation du siège social et de ses principaux laboratoires) ainsi que (ii) le financement de matériel de laboratoire, de mobilier de bureaux et de matériel informatique.

Dans le tableau ci-dessus, les passifs financiers liés à la location financement de l'opération immobilière réalisée en 2008 sont nets de l'avance-ppreneur consentie à SOGEBAIL.

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers (remboursement du principal uniquement) :

Echéancier des passifs financiers	2013	2014	2015	2016	2017 et années suivantes	Total
Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 1)	426	119	-	-	-	545
Oséo ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	37	12	-	-	-	49
Oséo EUREKA - 03/12/2003 (Aide 3)	126	-	-	-	-	126
Autres (Eurotransbio et Vivabio)	30	-	-	-	-	30
Location financement – Opération immobilière	533	557	582	609	2 320	4 601
Location financement – Matériel	144	48	-	-	-	192
Avance preneur	(117)	(123)	(130)	(137)	(530)	(1 038)
Total	1 179	613	452	472	1 782	4 505

Le tableau suivant présente l'échéancier des flux contractuels (principal et intérêts) des emprunts :

Echéancier des passifs financiers	2013	2014	2015	2016	2017 et années suivantes	Total
Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 1)	426	119	-	-	-	545
Oséo ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	37	12	-	-	-	49
Oséo EUREKA - 03/12/2003 (Aide 3)	126	-	-	-	-	126
Autres (Eurotransbio et Vivabio)	30	-	-	-	-	30
Location financement – Opération immobilière	721	721	721	721	2 480	5 365
Location financement – Matériel	150	49	-	-	-	199
Avance preneur	(167)	(167)	(167)	(167)	(576)	(1 245)
Total	1 323	734	554	554	1 904	5 069

Détail des avances remboursables Oséo

Le détail du passif au titre des avances remboursables Oséo est le suivant (en milliers d'euros) :

En milliers d'euros	Oséo ADI (Aide 1)	Oséo ADI (Aide 2)	Oséo EUREKA (Aide 3)	Oséo IPH 21 (Aide 4)	Total
Montant total :	2 223	198	745	2 900	6 066
Montant versé :	2 223	198	671	1 200	4 292
Montant remboursé :	1 678	149	545	1 200	3 572
Valeur nette comptable au 31 décembre 2012	545	49	126	-	720

Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 1): financement d'un programme d'innovation intitulé : « Développement de médicaments anti-cancéreux et de procédés de thérapie cellulaire utilisant l'immunité lymphoïde non conventionnelle ».

Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 2) : aide complémentaire octroyée par Oséo-Anvar, sur des fonds mis à la disposition de l'agence par le Département des Bouches-du-Rhône, pour le financement d'un programme d'innovation intitulé : « Développement de médicaments anti-cancéreux et de procédés de thérapie cellulaire utilisant l'immunité lymphoïde non conventionnelle ».

Oséo EUREKA - 03/12/2003 (Aide 3) : financement d'un projet innovant dénommé : « Faisabilité du développement d'un anticorps monoclonal thérapeutique immuno-stimulateur des cellules NK ».

Oséo IPH 2101 - 01/10/2009 (Aide 4) : financement d'un projet innovant dénommé : « Preuve du concept de l'anticorps monoclonal anti-kir (IPH 2101) en Phase II dans le myélome multiple ».

Location financement

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement (paiements minimaux au titre des loyers) est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
A échéance d'un an	676	772
A échéance entre 1 an et 5 ans	2 433	2 968
A échéance supérieure à 5 ans	1 676	1 350
Valeur nominale des dettes liées aux contrats de location financement	4 791	5 090
Charge financière future sur les contrats de location financement	(1 038)	(739)
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	3 747	4 351

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement peut être analysée comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
A échéance d'un an	559	603
A échéance entre 1 an et 5 ans	1 898	1 965
A échéance supérieure à 5 ans	1 290	1 783
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	3 747	4 351

Juste valeur des passifs financiers

La juste valeur des passifs financiers, déterminée sur la base de l'actualisation des flux futurs de trésorerie au taux Euribor 3 mois plus une marge bancaire (« spread ») de 200 points de base, s'élevait respectivement à 6 549 milliers d'euros et 4 400 milliers d'euros aux 31 décembre 2011 et 2012.

11) Provisions

Aucune provision n'est inscrite au bilan consolidé aux 31 décembre 2011 et 2012.

12) Avantages au personnel

Les avantages au personnel sont relatifs aux indemnités de départ à la retraite.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
<i>Hypothèses économiques</i>		
Taux d'actualisation (iBoxx Corporate AA)	3,00%	4,75%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	3,00%	3,00%
<i>Hypothèses démographiques</i>		
Type de départ à la retraite	à l'initiative du salarié	à l'initiative du salarié
Taux de charges sociales et fiscales	45%	45%
Age de départ à la retraite		
- Cadre	64 ans	64 ans
- Non cadres	62 ans	62 ans
Table de mortalité	INSEE TD/TV 2008-2010	INSEE TD/TV 2007-2009
Mobilité annuelle	Ensemble du personnel	Ensemble du personnel
16-24 ans	15%	15%
25-29 ans	12%	12%
30-34 ans	9%	9%
35-39 ans	6%	6%
40-44 ans	3%	3%
45-49 ans	1%	1%
+50 ans	0%	0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Valeur actualisée des obligations financées	-	-
Juste valeur des actifs du régime	-	-
Valeur actualisée des obligations non financées	643	381
Coût des services passés non reconnu	-	-
Provision inscrite au bilan	643	381

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Coût des services rendus	54	51
Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice	18	16
Coût financier	-	(7)
Total	72	60

Conformément à IAS19 révisée, l'impact des changements d'hypothèses actuarielles a été comptabilisé en 2012 dans l'état du résultat global pour 190 milliers d'euros.

Le montant total des cotisations comptabilisées en charges de l'exercice, au titre de régimes à cotisations définies, s'est élevé à 416 milliers d'euros pour l'exercice 2012 (454 milliers d'euros pour l'exercice 2011).

13) Autres passifs non courants

Les autres passifs non courants correspondent à la partie du paiement initial reçu de Bristol-Myers Squibb qui sera comptabilisée en revenus sur les exercices 2014 et suivants (notes 9 et 15).

14) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2011 et 2012 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 0,05 euros par action, en milliers d'actions) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Actions ordinaires, ouverture de l'exercice	37 687	37 687
Augmentation de capital résultant de l'exercice de stock-options, de BSA ou attribution d'actions gratuites	249	-
Augmentation de capital résultant d'une levée de fonds sur les marchés de capitaux	-	-
Actions ordinaires, clôture de l'exercice	37 936	37 687

Historique des opérations sur le capital

L'historique des opérations sur le capital est le suivant :

Le 12 mars 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en janvier et février 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 6 425 euros (128 500 actions nouvelles), portant le capital social à 1 255 564,20 euros.

Le 1^{er} juin 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en avril et mai 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 710 euros (54 200 actions nouvelles), portant le capital social à 1 258 274,20 euros.

Le 22 janvier 2008, suite à l'exercice d'options de souscription d'actions en juillet et décembre 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 238,75 euros (4 775 actions nouvelles), portant le capital social à 1 258 512,95 euros au 31 décembre 2007.

Le 30 avril 2008, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 37 100 euros (742 000 actions nouvelles), portant le capital social à 1 295 612,95 euros au 31 décembre 2008.

Le 23 décembre 2009, suite à une augmentation de capital réservée à des catégories d'investisseurs, conformément à l'utilisation des délégations consenties par les résolutions numéros 18 et 19 votées par les actionnaires le 23 juin 2009, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 536 226,75 euros (10 724 535 actions nouvelles), portant le capital social à 1 831 839,70 euros. Le montant brut de l'émission s'est élevé à 24,3 millions d'euros et le montant net de frais à 23,1 million d'euros.

Le 26 mars 2010, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 52 157 euros (1 043 140 actions nouvelles), portant le capital social à 1 883 996,7 euros.

Le 5 mai 2010, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 343 euros (6 860 actions nouvelles), portant le capital social à 1 884 339,7 euros.

Le 3 juillet 2012 suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 12 455 euros (249 100 actions nouvelles), portant le capital social à 1 896 794,70 euros au 1^{er} juillet 2012.

Bons de souscription d'actions

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

	BSPCE	BSA	Options de souscription	BSAAR
Solde initial — 23 septembre 1999	-	-	-	-
Bons octroyés le 28 avril 2000	18 750	-	-	-
Solde au 31 décembre 2000	18 750	-	-	-
Bons octroyés le 22 décembre 2001	-	15 500	-	-
Solde au 31 décembre 2001	18 750	15 500	-	-
Bons octroyés le 15 mai 2002	12 750	-	-	-
Solde au 31 décembre 2002	31 500	15 500	-	-
Bons et options octroyés le 3 juillet 2003	-	3 000	28 500	-
Bons et options caduques en 2003	(1 500)	-	-	-
Solde au 31 décembre 2003	30 000	18 500	28 500	-
Bons et options caduques en 2004	(250)	-	(5 250)	-
Bons et options exercés en 2004	(18 750)	-	-	-
Solde au 31 décembre 2004	11 000	18 500	23 250	-
Options octroyées le 13 juin 2005	-	-	25 000	-
Solde au 31 décembre 2005	11 000	18 500	48 250	-
Bons et options caduques en 2006	-	-	(4 050)	-
Bons et options exercés en 2006	(1 865)	(15 500)	(150)	-
Solde au 31 décembre 2006	9 135	3 000	44 050	-
Bons et options caduques en 2007	-	-	(121,75)	-
Bons et options exercés en 2007	(9 135)	-	(238,75)	-
Solde au 31 décembre 2007	-	3 000	43 690	-
Bons et options caduques en 2008	-	(3 000)	(400)	-
Bons octroyés le 28 mars 2008	-	199 998	-	-
Solde au 31 décembre 2008	-	199 998	43 290	-
Bons et options caduques en 2009	-	-	(2 300)	-
Bons octroyés le 19 janvier 2009	-	35 000	-	-
Solde au 31 décembre 2009	-	234 998	40 990	-
Bons et options caduques en 2010	-	-	(14 200)	-
Bons octroyés le 18 juin 2010	-	-	-	100 000
Solde au 31 décembre 2010	-	234 998	26 790	100 000
Bons et options caduques en 2011	-	-	(1 100)	-

	BSPCE	BSA	Options de souscription	BSAAR
Bons octroyés le 29 juillet 2011	-	325 000	-	-
Bons octroyés le 9 septembre 2011	-	-	-	650 000
Solde au 31 décembre 2011		559 998	25 690	750 000
Bons et options caduques en 2012	-	-	-	-
Bons et options exercés en 2012	-	-	-	-
Solde au 31 décembre 2012		559 998	25 690	750 000

Chaque option de souscription d'action donne droit à la souscription de vingt actions à créer, compte tenu de la division de la valeur nominale de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006. Au 31 décembre 2012, les 25 690 options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 513 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Les BSA en circulation au 31 décembre 2012 donnent droit à la souscription de 559 998 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Les BSAAR en circulation au 31 décembre 2012 donnent droit à la souscription de 750 000 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Au 31 décembre 2012, les BSA, BSAAR, et options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 1 823 798 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action

Le 1er juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA2003 et 28 500 options de souscription (« Stock-Options2003 »). Les BSA2003 ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les Stock-Options2003 attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1er juillet 2003. Suite à l'expiration du délai d'exercice des BSA2003 le 1er juillet 2008, ceux-ci ont été annulés. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) et à l'exercice de certaines Stock-Options2003, il restait, au 31 décembre 2012, 12 690 Stock-Options2003 exerçables représentant un total de 253 800 actions ordinaires.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options2004 »). Les Stock-Options2004 ont été attribués à des salariés par le « Comité de Direction » le 13 juin 2005. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) de certaines Stock-Options2004, il restait, au 31 décembre 2012, 13 000 Stock-Options2004 exerçables représentant un total de 260 000 actions ordinaires.

Le 26 juin 2007, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 200 000 actions nouvelles (« BSA₂₀₀₇ »). 199 998 de ces BSA₂₀₀₇ ont été attribués à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 25 mars 2008. Ces BSA₂₀₀₇ peuvent être exercés jusqu'au 16 mai 2013. A défaut, ils seront caduques.

Le 27 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 240 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 240 000 actions nouvelles (« BSA₂₀₀₈ »). 35 000 de ces BSA₂₀₀₈ ont été attribués à un membre indépendant du Conseil de Surveillance par le Directoire le 19 janvier 2009.

Le 23 juin 2009, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 100 000 bons de souscriptions et/ou d'actions remboursables (« BSAAR ») donnant droit à la souscription de 100 000 actions nouvelles. L'intégralité de ces 100 000 BSAAR ont été attribués par le Directoire du 18 juin 2010. Les BSAAR donnent droit à la souscription de 100 000 actions ordinaires au prix de 2,34 euros par action.

Le 29 juin 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 350 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 350 000 actions nouvelles. 325 000 BSA dont 100 000 BSA 2011-1 et 225 000 BSA 2011-2 ont été attribués à des membres indépendants du Conseil de Surveillance, à des consultants et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 29 juillet 2011.

Le 29 juin 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 1 000 000 bons de souscriptions et/ou d'actions remboursables (« BSAAR 2011 ») donnant droit à la souscription de 1 000 000 actions nouvelles. Le 11 janvier 2012, le Directoire a constaté la souscription de 650 000 BSAAR 2011, pouvant donner lieu à l'émission de 650 000 actions nouvelles.

Actions gratuites

L'historique des opérations sur les actions gratuites est le suivant :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« Actions Gratuites₂₀₀₆ »). 751 000 de ces Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril 2006. Les Actions Gratuites₂₀₀₆ ont été acquises par le bénéficiaire à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution, soit le 24 avril 2008. Suite au départ de certains salariés, et à l'annulation Actions Gratuites₂₀₀₆ conformément au règlement du plan de ces actions gratuites, le solde des actions ordinaires créées à l'issue de la période d'acquisition s'est élevé à 742 000. Une augmentation de capital correspondante a été constatée par le Directoire le 30 avril 2008.

Le 27 juin 2007, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 1 300 000 actions gratuites nouvelles (« Actions Gratuites₂₀₀₇ »). 1 050 690 de ces Actions Gratuites₂₀₀₇ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 25 mars 2008. Suite au départ de salariés, 6 800 Actions Gratuites₂₀₀₇ ont été reversées au plan en avril. 6 860 Actions Gratuites₂₀₀₇ ont été de nouveau attribuées à des salariés par le Directoire le 30 avril 2008. Suite au départ d'un salarié, 750 Actions Gratuites₂₀₀₇ sont devenues caduques. Le 26 mars 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 1 043 140 actions gratuites sur les 1 050 690 actions gratuites attribuées le 25 mars 2008 et a constaté l'augmentation de capital en résultant. Le 5 mai 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 6 860 actions gratuites sur les 1 300 000 actions autorisées, cette attribution intervenant en complément de l'attribution préalable décidée par le Directoire du 25 mars 2008. Le Directoire du 5 mai 2010 a constaté l'augmentation de capital en résultant.

Le 26 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé l'annulation des 249 250 Actions Gratuites₂₀₀₇ non encore attribuées et a autorisé l'émission de 250 000 actions gratuites nouvelles (« Actions Gratuites₂₀₀₈ »). 249 100 de ces Actions Gratuites₂₀₀₈ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 1^{er} juillet 2008. Le 3 juillet 2012 le Directoire a constaté l'acquisition définitive des 249 100 Actions Gratuites₂₀₀₈ et l'augmentation de capital en résultant. Au 31 décembre 2012, il ne restait plus d'actions gratuites en circulation.

Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

<i>Nombre d'actions</i>	Actions gratuites 2006	Actions gratuites 2007	Actions gratuites 2008	Total
Autorisation d'émission d'actions gratuites	800 000	1 300 000	250 000	
Actions gratuites octroyées	751 000	-	-	751 000
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2007	751 000	-	-	751 000
Actions gratuites octroyées	-	1 050 690	249 100	1 299 790
Reversion au plan suite à des départs de salariés	-	(6 800)	-	(6 800)
Réattribution d'actions gratuites	-	6 860	-	6 860
Actions gratuites caduques	(9 000)	(750)	-	(9 750)
Acquisition définitive d'actions gratuites	(742 000)	-	-	(742 000)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2008	-	1 050 000	249 100	1 299 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2009	-	1 050 000	249 100	1 299 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	(1 050 000)	-	(1 050 000)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2010	-	-	249 100	249 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-

Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2011	-	-	249 100	249 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	(249 100)	(249 100)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2012	-	-	-	-

Actions propres

Un contrat de liquidité a été conclu avec la société Natixis le 21 septembre 2009 pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Le versement initial était de 300 milliers d'euros. Au 31 août 2012 après clôture du marché, la Société a mis fin au contrat de liquidité conclu avec Natixis et conclu un nouveau contrat de liquidité avec Gilbert Dupont. Les titres et espèces de l'ancien contrat de liquidité ont été affectés au nouveau compte de liquidité (soit 51 099 titres et 220 milliers d'euros). Au 31 décembre 2012, dans le cadre du contrat de liquidité, le nombre d'actions propres détenues est de 86 829 (155 175 au 31 décembre 2011) pour un montant total de 188 milliers d'euros (218 milliers d'euros au 31 décembre 2011). Le solde en espèce du compte de liquidité se montait à la même date à 151 milliers d'euros (35 milliers d'euros au 31 décembre 2011).

15) Revenus des accords de collaboration et de recherche

En 2012, le chiffre d'affaires se compose des revenus liés à l'accord de licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'un candidat-médicament signé avec Bristol-Myers Squibb :

- Un paiement forfaitaire à la signature de l'accord pour un montant de 24,9 millions d'euros (soit 35,3 millions de dollars), reçu intégralement en juillet 2011 mais dont la comptabilisation de la partie non imputable et non remboursable a été étalement de manière linéaire sur la durée anticipée du programme clinique engagé au moment de la signature. Au 31 décembre 2012, toute la somme est non imputable et non remboursable ;
- La refacturation des coûts de sous-traitance nécessaire à l'achèvement des études en cours que la Société est en charge de mener à terme.

16) Financements publics de dépenses de recherche et développement

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises qui sont comptabilisés en produits d'exploitation. Ces financements publics sont de plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Le montant des subventions d'exploitation et du crédit d'impôt recherche présentés au compte de résultat, en produits d'exploitation sur la ligne « financements publics de dépenses de recherche » s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche	3 522	3 751
Subvention projet Platine (FUI / Lyon Biopôle)	380	399
Subvention ANR (projet ENH-NK)	-	(2)
Subvention projet Vivabio (Oseo ISI)	-	138
Autres	3	-
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2010	-	26
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2011	24	3 725
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2012	3 772	-
Redressement suite à contrôle fiscal	(274)	-
Crédit d'impôt recherche	3 522	3 751

17) Coûts de propriété intellectuelle

Les coûts de propriété intellectuelle s'analysent comme suit (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Licences	(187)	(442)
Options sur licences	(28)	(14)
Autres frais sur brevets	(61)	(79)
Coûts de propriété intellectuelle	(275)	(535)

Pour l'acquisition de droits de propriété intellectuelle auprès de tiers, et en dehors des acquisitions de brevets, la Société conclut trois types différents d'accords :

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

18) Achats consommés de matières, produits et fournitures, autres achats et charges externes

Les achats consommés de matières, produits et fournitures comprennent principalement le coût d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et consommés au cours de l'exercice.

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Sous-traitance	(5 309)	(6 370)
Honoraires non scientifiques	(815)	(975)
Frais de déplacements et de congrès	(731)	(682)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(703)	(688)
Marketing, communication et relations publiques	(406)	(233)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(383)	(437)
Jetons de présence	(129)	(158)
Assurance	(107)	(99)
Télécommunications	(74)	(79)
Frais bancaires	(14)	(16)
Autres	30	(50)
Autres achats et charges externes	(8 640)	(9 788)

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique, études de tolérance et autres expériences modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). Les coûts correspondants sont enregistrés en sous-traitance.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche et développement.

19) Charges de personnel autres que les paiements en actions

Le poste s'élève respectivement à 6 385 milliers d'euros et 6 511 milliers d'euros pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2012 et 2011. Le Groupe employait 82 personnes au 31 décembre 2012, contre 80 au 31 décembre 2011.

20) Paiements en actions

Les paiements en actions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
BSA 2007-2008	-	21
BSA 2011	-	198
Paiements en actions	-	219

Les principales caractéristiques liées aux bons de souscription d'actions et les principales hypothèses utilisées pour estimer la juste valeur de l'option sur la base d'un modèle Black-Scholes sont les suivantes :

	BSA 2007	BSA 2008	BSA 2011-1	BSA 2011-2
Bénéficiaires	Membres du directoire et du conseil scientifique	Membre du directoire	Consultants	Consultants, membre du directoire et du conseil scientifique
Date de souscription	Mars 2008	Février 2009	Novembre 2011	Novembre 2011
Nombre de BSA autorisés	200 000	240 000	100 000	225 000
Nombre de BSA souscrits	199 998	35 000	100 000	225 000
Prix de souscription	0,01	0,01	0,01	0,01
Date d'expiration	Mai 2014	Février 2019	Juillet 2021	Juillet 2021
Période d'acquisition	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Cours du sous-jacent	1,88	1,42	1,71	1,71
Juste valeur moyenne pondérée	0,05	0,05	0,05	0,05
Prix d'exercice	2,022	1,467	1,77	1,77
Rendement en dividende :	Néant	Néant	Néant	Néant
Volatilité :	44%	53%	32,50%	32,50%
Taux d'intérêt sans risque :	4,17%	3,45%	3,23%	3,23%
Maturité attendue	5,5 ans	5,5 ans	5,0 ans	5,5 ans
Juste valeur estimée	0,78	0,68	0,59	0,62

21) Autres produits et autres charges

Les autres produits et charges s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Impôts et taxes	(173)	(192)
Immobilisations mises au rebut	(3)	(3)
Provision pour dépréciation	(73)	(39)
Autres produits et (charges), nets	(248)	(234)

22) Produits financiers et charges financières

Les produits et charges financiers s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Produits sur actifs financiers	727	697
Gains de change	103	110
Autres produits financiers	60	138
Produits financiers	890	945
Intérêts nets sur emprunts et locations financement	(225)	(259)
Pertes de change	(96)	(210)
Autres charges financières	(12)	(51)
Charges financières	(334)	(520)
Résultat financier, net	556	425

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

Les produits sur actifs financiers sont essentiellement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement et des intérêts sur livrets d'épargne et comptes à terme.

La Société n'a pas versé d'intérêt significatif au cours des exercices présentés.

23) Impôts sur les bénéfices

Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultats jugées suffisamment fiables, le Groupe ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés. Les différences temporaires principales sont liées aux locations financement, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables. Au 31 décembre 2012, le montant net d'impôt différé actif hors pertes fiscales reportables s'élève à 149 milliers d'euros (169 milliers d'euros au 31 décembre 2011).

Selon la législation en vigueur, les Sociétés du Groupe disposent de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 118 millions d'euros au 31 décembre 2012 (109 millions d'euros au 31 décembre 2011).

24) Engagements hors bilan

Engagements hors bilans liés au périmètre du groupe consolidé :

Néant.

Engagements hors bilan liés au financement de la société :

- Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 6 mois après la date de signature.

Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles de la société :

- Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes. Les obligations chiffrées en la matière sont gardées confidentielles pour des raisons commerciales.

- Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

- Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

- Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté une prestation de location de photocopieurs dont les montants sont jugés non significatifs.

- Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure dans le cadre de ses opérations courantes des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

25) Litiges et passifs éventuels

Le litige opposant Innate Pharma à la société allemande Bioagency AG depuis octobre 2009, a été tranché par un jugement en date du 9 décembre 2011 rendu par le Tribunal de Grande Instance de Paris, constatant la résiliation du contrat de licence par Innate Pharma en 2010 et déboutant la société BioAgency de l'ensemble de ses demandes formées à l'encontre d'Innate Pharma. Ce jugement est devenu définitif, BioAgency s'est acquittée de la somme qu'elle a été condamnée à payer par le Tribunal de Grande Instance de Paris.

Notre filiale Platine Pharma Services (voir Note 8) a reçu une proposition de rectification suite à une vérification de comptabilité en date du 4 avril 2012. Le redressement notifié s'élève à 91 milliers d'euros. Cette notification fait l'objet d'une contestation par Platine Pharma Services. Le contrôle portant sur une période antérieure à l'entrée de la société Transgene au capital de Platine Pharma Services, le passif éventuel résultant de ce redressement ne concerne qu'Innate Pharma SA du fait de la garantie de passif. La Société, confiante dans le bien fondé de ses positions, n'a pas estimé nécessaire de devoir comptabiliser une provision pour risque.

26) Relations avec les parties liées

Membres du directoire et du comité exécutif

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux six membres du comité exécutif de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Salaires et autres avantages à court terme	760	811
Cotisations de retraite complémentaire	6	7
Honoraires	401	366
Paiements en actions	-	121
Rémunération des membres du comité exécutif	1 167	1 305

Trois des membres du comité exécutif sont également membres du directoire.

Les montants payés au titre des salaires et autres avantages à court terme correspondent aux montants effectivement versés durant l'année calendaire à laquelle ils se rapportent.

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en Note 20.

Membres du Conseil de Surveillance

La Société a comptabilisé une provision de 129 milliers d'euros pour les jetons de présence relatifs à l'exercice 2012 qui devraient être versés courant 2013.

Le 6 octobre 2008, la Société et Novo Nordisk A/S ont signé un contrat en vertu duquel la Société a (i) acquis les droits de Novo Nordisk A/S sur l'un des produits issus de la collaboration entre les deux sociétés, le candidat-médicament IPH 2101, et (ii) a cédé à Novo Nordisk A/S ses droits sur un autre produit de la collaboration, le candidat-médicament IPH 2301. En vertu des dispositions contractuelles, la Société versera des paiements d'étapes ainsi que des royalties sur vente de IPH 2101.

Filiales

La Société est liée à sa filiale par des contrats de gestion des relations intra-groupe. Ces relations sont réalisées à des conditions normales.

Sociétés mises en équivalence

La société a contracté auprès de Platine Pharma Service SAS des prestations de sous-traitance. Le montant facturé à Innate Pharma SA par Platine Pharma Services SAS au titre de l'exercice 2012 s'élève à 1 020 milliers d'euros hors taxes. Compte tenu de l'avancement des travaux, le montant pris en charge au cours de l'exercice 2012 s'élève à 951 milliers d'euros.

Dans le cadre d'une augmentation de capital réalisée par Platine Pharma Services SAS (voir note 23 pour plus de détails), Hervé Brailly et Jérôme Tiollier, membres du comité exécutif d'Innate Pharma SA, ont chacun souscrit 50 actions pour un montant de 1 338 euros.

Divers

Au 31 décembre 2012, la Société n'a pas observé de lien de direction et/ou capitalistique entre les principaux fournisseurs utilisés en 2012 et les membres de son Conseil de Surveillance, de son Directoire et de son Comité Exécutif (à l'exclusion des honoraires versés et mentionnés en note 26).

27) Résultat par action

Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Résultat de l'exercice	(3 199)	(6 980)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers)	37 802	37 687
Résultat de base par action (€par action)	(0,08)	(0,19)

Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif. Aux 31 décembre 2011 et 2012, compte-tenu des pertes nettes, les bons de souscription d'actions, les options de souscription d'actions et les actions gratuites attribuées mais non encore acquises n'ont pas d'effet dilutif.

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Résultat de l'exercice	(3 199)	(6 980)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers)	37 802	37 687
Ajustement pour effet dilutif des bons et options de souscription d'actions	-	-
Résultat dilué par action (€par action)	(0,08)	(0,19)

28) Evénements postérieurs à la clôture

Innate Pharma SA a reçu en date du 31 janvier 2013 un avis de vérification de comptabilité notifié par l'URSSAF. Le contrôle a été effectué au mois de février 2013 et n'a donné lieu à aucune observation.

29) Compte de résultat par fonction

Le compte de résultat par fonction se présente comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Revenus des accords de collaboration et de licence	10 377	7 454
Financements publics de dépenses de recherche	3 905	4 286
Produits opérationnels	14 282	11 740
 Dépenses de recherche et développement	 (13 417)	 (14 843)
Frais généraux	(4 251)	(4 467)
Charges opérationnelles nettes	(17 668)	(19 310)
 Résultat opérationnel	 (3 386)	 (7 570)
 Produits / (charges) financiers, nets	 556	 815
Quote-part du résultat net des sociétés mises en équivalence	(371)	(225)
 Résultat de l'exercice	 (3 199)	 (6 980)

Conformément à IFRS 8 – Secteurs opérationnel, l'information présentée ci-dessus est basée sur le reporting interne présenté au Principal Décideur Opérationnel aux fins de prise de décision. Les fonctions analysées dans le reporting interne de la Société sont les suivantes : frais généraux (General & Administration, ou G&A) et dépenses de recherche et développement (Research & Development, ou R&D). Le cœur de métier de la Société consiste à gérer un portefeuille de candidat-médicaments (identification puis développement des candidat-médicaments). Les coûts relatifs à cette activité sont regroupés dans le secteur R&D. Les coûts des fonctions supports (finance, ressources humaines, juridique...) sont regroupés dans le secteur G&A.

30) Honoraire des commissaires aux comptes

Le montant des honoraires constatés en charge et relatifs à l'intervention de nos commissaires aux comptes au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 150 milliers d'euros.

20.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS 2012

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012, sur :

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

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

1. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les notes 2b et 2c de l'annexe aux comptes consolidés qui exposent le changement de méthode comptable relatif à l'application anticipée de la norme IAS 19 révisée.

2. Justification des appréciations

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

Principes comptables

La note 2e de l'annexe expose le traitement comptable appliqué aux immobilisations incorporelles et aux frais de recherche et développement engagés par votre société.

La note 2p expose les méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et les prestations de recherche et développement.

Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe aux comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 2u de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de la durée d'implication de la Société dans les engagements de recherche et de développement futurs. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et hypothèses utilisées et à vérifier l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le montant des revenus des accords de collaboration et de licence.

La note 2u de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de l'avancement des travaux de recherche et développement lors de la comptabilisation des charges de sous-traitance concernées. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et hypothèses utilisées et à vérifier l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le degré d'avancement et l'appliquer au coût total du contrat.

La note 2u de l'annexe mentionne que la direction procède à l'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites octroyés à des employés ou à des prestataires de services sur la base de modèles actuariels qui requièrent l'utilisation de certaines hypothèses de calcul. Nos travaux ont consisté à apprécier le caractère raisonnable des données et hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations, et à vérifier l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société.

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

3. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

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

Fait à Marseille, le 18 mars 2013

Les commissaires aux comptes

Audit Conseil Expertise SA
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Nicolas Lehnertz

Vincent Thyssen

20.3 COMPTES SOCIAUX ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2012

NORMES FRANÇAISES

Bilan (en milliers d'euros, normes françaises)

		Au 31 décembre	
	Note	2012	2011
Actif			
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	3	47	45
Constructions	4	57	51
Installations techniques, matériel et outillage	4	1 032	318
Autres immobilisations corporelles	4	436	213
Immobilisations financières	5	990	1 165
Total actif immobilisé		2 563	1 792
Actif circulant			
Clients et comptes rattachés	6	2 632	1 620
Autres créances	7	5 552	5 300
Valeurs mobilières de placement	8	2 032	-
Disponibilités	8	30 548	46 561
Total actif circulant		40 764	53 481
Comptes de régularisation			
Charges constatées d'avance	9	1 423	1 031
Total comptes de régularisation		1 423	1 031
Total de l'actif		44 750	56 304

Bilan
(en milliers d'euros, normes françaises)

	Note	Au 31 décembre	
		2012	2011
Passif			
Capitaux propres			
Capital	10	1 897	1 884
Prime d'émission	10	102 687	102 687
Autres réserves		-	12
Report à nouveau		(77 458)	(69 076)
Résultat de l'exercice		(3 705)	(8 382)
Provisions réglementées	12	158	46
Total capitaux propres		23 579	27 172
Autres Fonds Propres			
Avances conditionnées	13	-	-
Total Autres fonds Propres		-	-
Provisions pour risques et charges			
Provisions pour risques et charges	12	-	-
Pensions et obligations similaires	12	643	381
Total provisions pour risques et charges		643	381
Dettes			
Emprunts et dettes	13	749	2 418
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		4 667	4 202
Dettes fiscales et sociales		1 681	1 499
Autres dettes		172	151
Produits constatés d'avance	14	13 259	20 480
Total des dettes		20 528	28 751
Total du passif		44 750	56 304

Compte de résultat
 (en milliers d'euros, normes françaises)

	Note	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
Chiffre d'affaires	14	10 377	7 475
Subventions d'exploitation	11	383	410
Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges	12	46	43
Autres revenus		55	29
Total des produits d'exploitation		10 861	7 958
Achats de matières premières et autres approvisionnements	15	(1 400)	(3 073)
Autres achats et charges externes	16	(9 793)	(11 201)
Impôts taxes et versements assimilés		(173)	(192)
Salaires et traitements	17	(4 228)	(4 305)
Charges sociales	17	(2 158)	(2 098)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	18	(277)	(239)
Dotations aux provisions pour risques et charges	12	(262)	(60)
Autres charges		(147)	(160)
Total des charges d'exploitation		(18 437)	(21 329)
Résultat d'exploitation		(7 576)	(13 371)
Produits / (charges) financiers, nets	19	466	1 290
Résultat courant avant impôt		(7 110)	(12 081)
Produits / (charges) exceptionnels, nets	20	(117)	7
Crédit d'impôt recherche	21	3 522	3 693
Résultat de l'exercice		(3 705)	(8 382)

Tableau des flux de trésorerie
 (en milliers d'euros, normes françaises)

	Note	Exercice clos le 31 décembre	
		2012	2011
Flux de trésorerie liés à l'activité			
Résultat net comptable		(3 705)	(8 382)
<i>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</i>			
Amortissements et provisions		1 067	(150)
(Plus) / moins values sur cession et mises au rebut d'actifs		3	(3)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		(8 209)	21 438
(Gains) / pertes de change	19	(7)	117
Flux de trésorerie généré par l'activité		(10 852)	13 026
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations	4	(1 225)	(322)
Cessions d'immobilisations		-	-
Variations d'immobilisations financières		(242)	(155)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(1 467)	(477)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Produit net de l'émission d'actions	10	-	36
Encaissements provenant de nouveaux emprunts		-	-
Remboursements d'emprunts		(1 669)	(38)
Apport en compte courant aux filiales		-	-
Rachat d'actions propres		-	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		(1 669)	(2)
Gains / (pertes) de change sur la trésorerie		7	(117)
Variation de la trésorerie		(13 981)	12 430
Trésorerie à l'ouverture		46 561	34 131
Trésorerie à la clôture		32 580	46 561
<i>Dont :</i>			
<i>Disponibilités</i>		<i>30 548</i>	<i>46 561</i>
<i>Valeurs mobilières de placement</i>		<i>2 032</i>	<i>-</i>
<i>Total de la trésorerie à la clôture</i>		<i>32 580</i>	<i>46 561</i>

Tableau de variation des capitaux propres
 (en milliers d'euros, normes françaises)

	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Réserves et à nouveau	report	Autres réserves	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total capitaux propres	
Solde au 31 décembre 2010	37 687		1 884	102 651		(54 542)	12	(14 534)	50	35 522
Affectation du résultat 2010	-		-	-		(14 534)	-	14 534	-	-
Résultat de l'exercice 2011	-		-	-		-	-	(8 382)	-	(8 382)
Souscription BSA / BSAAR	-		-	36		-	-	-	-	36
Dotation nette aux amortissements dérogatoires	-		-	-		-	-	-	(4)	(4)
Solde au 31 décembre 2011	37 687		1 884	102 687		(69 076)	12	(8 382)	46	27 172
Affectation du résultat 2011	-		-	-		(8 382)	-	8 382	-	-
Résultat de l'exercice 2012	-		-	-		-	-	(3 705)	-	(3 705)
Attribution définitive d'actions gratuites	249		12	-		-	(12)	-	-	-
Dotation nette aux amortissements dérogatoires	-		-	-		-	-	-	112	112
Solde au 31 décembre 2012	37 936		1 897	102 687		(77 458)	-	(3 705)	158	23 579

- 1) Faits caractéristiques de l'exercice**
- 2) Principes comptables**
- 3) Immobilisations incorporelles**
- 4) Immobilisations corporelles**
- 5) Immobilisations financières**
- 6) Clients et comptes rattachés**
- 7) Autres créances**
- 8) Disponibilités et valeurs mobilières de placement**
- 9) Charges constatées d'avance**
- 10) Capital**
- 11) Avances conditionnées, subventions et financements publics**
- 12) Provisions**
- 13) Emprunts et dettes**
- 14) Chiffre d'affaires**
- 15) Achats de matières premières et autres approvisionnements**
- 16) Autres achats et charges externes**
- 17) Coûts de personnel**
- 18) Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations**
- 19) Produits et charges financiers, nets**
- 20) Produits et charges exceptionnels, nets**
- 21) Impôts sur les bénéfices**
- 22) Engagements**
- 23) Litige**
- 24) Droit Individuel à la Formation (DIF)**
- 25) Evènements postérieurs à la clôture**

1) Faits caractéristiques de l'exercice

Les circonstances qui affectent la comparabilité des exercices présentés sont essentiellement celles décrites ci-dessous.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06 et n° 2002-10 relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005.

b) Changements de réglementation et de méthodes comptables

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012

c) Traitement des produits consommés

La Société a déterminé que la réglementation comptable française sur les actifs, qui a aligné la définition des stocks sur celle de la norme IAS 2, selon laquelle ne peuvent être inscrits dans cette rubrique que les éléments destinés à être vendus en l'état ou à l'issue d'un processus de production, exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche et développement. Le stock des produits consommés par la Société dans le cadre de ses activités de recherche et développement ne sont pas destinés à être vendus et sont donc constatés en charges constatées d'avance à la clôture de l'exercice.

d) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

d1) Amortissement économique pour dépréciation

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilisation estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée d'utilisation propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Agencements et aménagements des constructions	10 ans
Matériel de laboratoire	8 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

Afin de refléter au mieux la durée d'utilisation du matériel de laboratoire, la durée d'amortissement de ce type de matériel a été portée de 5 à 8 ans au cours de l'exercice 2012.

d2) Amortissement dérogatoire

Un amortissement fiscal avec application d'un coefficient dégressif majoré est constaté sur le matériel et outillage affecté à la recherche.

En application de la réglementation comptable française, l'avantage fiscal correspondant à l'excédent de l'amortissement fiscal sur l'amortissement économique est porté au passif au compte amortissement dérogatoire, qui est présenté au bilan dans les capitaux propres en « Provisions réglementées ».

e) Immobilisations incorporelles

En application de la réglementation comptable sur les actifs, une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

En accord avec cette réglementation, les dépenses de propriété intellectuelle sont comptabilisées en charges en raison de la difficulté d'évaluer avec fiabilité le coût de ces dépenses au moment de la signature du contrat.

e1) Frais de recherche et de développement

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par la Société antérieurement au changement de réglementation.

La Société sous-traite une partie importante de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

e2) Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées sont évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Ces éléments sont amortis sur la durée d'utilité estimée par la Société :

Brevets	5 ans
Logiciels	2 ans

f) Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées par les titres de participation dans les filiales et participations de la Société, des actions propres et des dépôts et cautionnement divers.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

g) Disponibilités et placements

Les disponibilités comprennent les espèces et toutes les valeurs qui, en raison de leur nature, sont immédiatement convertibles en espèces pour leur montant nominal.

Les valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont des titres non représentatifs d'une quote-part de capital, dont l'achat constitue un placement de trésorerie transitoire ou permanent, non spéculatif. L'objectif de la Société est d'obtenir une rentabilité minimale mesurée en général en référence à l'EONIA, par la perception d'un revenu (dividendes ou intérêts) et/ou par la réalisation d'une plus-value lors de la revente.

La Société compare lors de chaque clôture le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement à leur valeur d'inventaire, cette dernière étant pour les SICAV et fonds communs de placement monétaires leur valeur liquidative, pour chaque ligne de titres.

Seules les moins-values latentes affectent le résultat de l'exercice. Elles font l'objet d'une provision pour dépréciation. Les plus-values latentes ne sont pas comptabilisées mais sont néanmoins soumises à l'impôt sur les bénéfices.

h) Impôt sur les bénéfices et crédit d'impôt recherche

L'impôt sur les bénéfices est comptabilisé selon la méthode de l'impôt exigible. Dans cette méthode, la charge d'impôt de l'exercice est le montant dû à l'Etat, le produit d'impôt de l'exercice est le crédit d'impôt octroyé par l'Etat au titre de l'exercice, et il n'est pas tenu compte de l'impôt différé résultant des effets futurs des différences temporaires et déficits fiscaux reportables.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. Depuis le 31 décembre 2009, compte tenu de la possibilité offerte par la Loi de Finance pour 2010 de demander le remboursement anticipé immédiat des créances de crédit d'impôt recherche, la créance de crédit d'impôt recherche de la Société au titre de 2012 a été présentée en créances courantes.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. La Société s'est assurée qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

i) Avances conditionnées et autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les avances reçues de l'Etat comportent généralement une part dont le remboursement est obligatoire, classée en emprunts, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées. Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres » tant qu'il existe un doute quant au succès technique ou commercial.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement sont comptabilisées dans le résultat exceptionnel de l'exercice d'octroi.

j) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

k) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 14). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagements de développements futurs. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s'avère incertaine. Le chiffre d'affaires se compose également de la refacturation intra-groupe des différentes conventions régissant les relations du Groupe, ainsi que la refacturation de certains frais.

3) Immobilisations incorporelles

Les variations des immobilisations incorporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	<u>Logiciels</u>	<u>Brevets</u>	<u>Fonds commercial</u>	<u>Total</u>
Exercice clos le 31 décembre 2012				
Solde net à l'ouverture	42	-	3	45
Acquisitions	31	-	-	31
Amortissements et provisions	(29)	-	-	(29)
Solde net à la clôture	44	-	3	47

4) Immobilisations corporelles

Les variations des postes constructions et installations techniques, matériel et outillage s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	<u>Constructions</u>	<u>Matériel de laboratoire</u>	<u>Autres immobilisations corporelles</u>	<u>Total</u>
Exercice clos le 31 décembre 2012				
Solde net à l'ouverture	51	318	214	582
Acquisitions	13	879	302	1 194
Cessions	-	(2)	(1)	(3)
Amortissements	(7)	(162)	(78)	(247)
Solde net à la clôture	57	1 032	436	1 526

5) Immobilisation financières

	<u>Titres de participation</u>	<u>Créances rattachées aux participations</u>	<u>Actions propres</u>	<u>Autres immobilisations financières</u>	<u>Total</u>
Exercice clos le 31 décembre 2012					
Solde net à l'ouverture	654	264	212	35	1 165
Augmentation	-	154	-	116	270
Cessions	-	-	(29)	-	(29)
Variation des dépréciations	(421)	-	5	-	(416)
Solde net à la clôture	233	418	188	151	990

Le Groupe a comptabilisé pour la première fois au 30 juin 2011 sa participation dans la société Platine Pharma Services SAS (anciennement Innate Pharma Services SAS) selon la méthode de la mise en équivalence. Jusqu'au 30 mars 2011, le Groupe possédait cette filiale à 100%. A cette date, la société Transgene SA est entrée au capital de la filiale à hauteur de 50% et Innate Pharma Services SAS a changé de nom pour devenir Platine Pharma Services SAS. Au 31 décembre 2012, la Société dispose d'un contrôle conjoint avec Transgene SA sur Platine Pharma Services SAS à hauteur de 49,62%.

Un test de dépréciation a été effectué sur la base de la quote-part de la Société dans les flux de trésorerie prévisionnels actualisés de Platine. Les hypothèses considérées sont les suivantes :

- projection de flux de trésorerie après impôt issus pour l'exercice N+1 du processus budgétaire détaillé mis en place par la direction de Platine. Au-delà de la période d'un an, les flux de trésorerie sont extrapolés sur une période de 3 ans en fonction des performances passées et de la rentabilité attendue,
- prise en compte d'une valeur terminale estimée sur la base des derniers flux de trésorerie projetés,
- taux d'actualisation de 14%, calculé sur la base du coût moyen pondéré du capital (le taux retenu au 31 décembre 2011 était de 15%), et
- taux de croissance à long terme de 1,5% (le taux retenu au 31 décembre 2011 était de 1,5%).

La sensibilité de la dépréciation aux hypothèses clés est la suivante:

- si le taux d'actualisation augmente de 1%, la dépréciation complémentaire est d'environ 50 milliers d'euros ; ou
- si le pourcentage de non réalisation des hypothèses de résultat d'exploitation futur est de 5%, la dépréciation complémentaire est d'environ 50 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2012, la Société possède 86 829 actions Innate Pharma valorisées à 188 milliers d'euros.

6) Clients et comptes rattachés

	Au 31 décembre	
En milliers d'euros	2012	2011
Clients – part à court terme	2 632	1 620
Clients – part long terme	-	-
Total Clients et comptes rattachés	2 632	1 620

Au 31 décembre 2012, le poste se compose uniquement de créances envers Bristol-Myers Squibb correspondant à la refacturation des coûts de sous-traitance.

7) Autres créances

Les autres créances s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
En milliers d'euros	2012	2011
Autres créances – part à court terme	4 632	4 262
Autres créances – part long terme	920	1 038
Total Clients et comptes rattachés	5 552	5 300

Les autres créances — part à court terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2012	3 771	-
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2011	-	3 667
Crédit de TVA	372	271
TVA déductible	140	122
Subventions et aides publiques	128	56
Avance preneur Sogebail	118	111
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	68	18
Autres créances	35	17
Autres créances — part à court terme	4 632	4 262

La Société a fait parvenir début 2013 une demande de remboursement immédiat de son crédit d'impôt recherche au titre de 2012, et a classé la créance associée à court terme.

Les autres créances — part à long terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Avance-preneur SOGEBAIL	920	1 038
Autres créances — part à long terme	920	1 038

8) Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre 2012, le poste se compose de comptes courants, de comptes d'épargne, de comptes à termes et de SICAV souscrit auprès de différents établissements bancaires.

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Comptes bancaires courants et comptes d'épargne	8 427	10 417
Comptes à terme	22 121	36 144
SICAV et FCP monétaires	2 032	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	32 580	46 561

9) Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche	1 097	906
Autres charges constatées d'avance	326	125
Total des charges constatées d'avance	1 423	1 031

Comme indiqué en Note 2 c, la société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, applicable à compter du 1^{er} janvier 2005, exclut que soient qualifiés de stocks les produits qu'elle consomme dans le cadre de ses activités de recherche. La part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice est désormais inscrite en charges constatées d'avance.

10) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2011 et 2012 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 0,05 euro, en milliers) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Actions ordinaires	37 936	37 687
Total	37 936	37 687

Historique des modifications de capital

L'historique des opérations sur le capital est le suivant :

Le 12 mars 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en janvier et février 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 6 425 euros (128 500 actions nouvelles), portant le capital social à 1 255 564,20 euros.

Le 1^{er} juin 2007, suite à l'exercice de différents bons de créateurs d'entreprises en avril et mai 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 2 710 euros (54 200 actions nouvelles), portant le capital social à 1 258 274,20 euros.

Le 22 janvier 2008, suite à l'exercice d'options de souscription d'actions en juillet et décembre 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 238,75 euros (4 775 actions nouvelles), portant le capital social à 1 258 512,95 euros au 31 décembre 2007.

Le 30 avril 2008, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 37 100 euros (742 000 actions nouvelles), portant le capital social à 1 295 612,95 euros au 31 décembre 2008.

Le 23 décembre 2009, suite à une augmentation de capital réservée à des catégories d'investisseurs, conformément à l'utilisation des délégations consenties par les résolutions numéros 18 et 19 votées par les actionnaires le 23 juin 2009, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 536 226,75 euros (10 724 535 actions nouvelles), portant le capital social à 1 831 839,70 euros. Le montant brut de l'émission s'est élevé à 24,3 millions d'euros et le montant net de frais à 23,1 million d'euros.

Le 26 mars 2010, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 52 157 euros (1 043 140 actions nouvelles), portant le capital social à 1 883 996,7 euros.

Le 5 mai 2010, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 343 euros (6 860 actions nouvelles), portant le capital social à 1 884 339,7 euros.

Le 3 juillet 2012, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées en 2008, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 12 455 euros (249 100 actions nouvelles) portant le capital social à 1 896 794,70 euros

Bons et options de souscription d'actions

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

	BSPCE	BSA	Options de souscription	BSAAR
Solde initial — 23 septembre 1999	-	-	-	-
Bons octroyés le 28 avril 2000	18 750	-	-	-
Solde au 31 décembre 2000	18 750	-	-	-
Bons octroyés le 22 décembre 2001	-	15 500	-	-
Solde au 31 décembre 2001	18 750	15 500	-	-
Bons octroyés le 15 mai 2002	12 750	-	-	-
Solde au 31 décembre 2002	31 500	15 500	-	-
Bons et options octroyés le 3 juillet 2003	-	3 000	28 500	-
Bons et options caduques en 2003	(1 500)	-	-	-
Solde au 31 décembre 2003	30 000	18 500	28 500	-
Bons et options caduques en 2004	(250)	-	(5 250)	-
Bons et options exercés en 2004	(18 750)	-	-	-
Solde au 31 décembre 2004	11 000	18 500	23 250	-
Options octroyées le 13 juin 2005	-	-	25 000	-
Solde au 31 décembre 2005	11 000	18 500	48 250	-
Bons et options caduques en 2006	-	-	(4 050)	-
Bons et options exercés en 2006	(1 865)	(15 500)	(150)	-
Solde au 31 décembre 2006	9 135	3 000	44 050	-
Bons et options caduques en 2007	-	-	(121,75)	-
Bons et options exercés en 2007	(9 135)	-	(238,75)	-
Solde au 31 décembre 2007	-	3 000	43 690	-
Bons et options caduques en 2008	-	(3 000)	(400)	-
Bons octroyés le 28 mars 2008	-	199 998	-	-
Solde au 31 décembre 2008	-	199 998	43 290	-
Bons et options caduques en 2009	-	-	(2 300)	-
Bons octroyés le 19 janvier 2009	-	35 000	-	-
Solde au 31 décembre 2009	-	234 998	40 990	-
Bons et options caduques en 2010	-	-	(14 200)	-
Bons octroyés le 18 juin 2010	-	-	-	100 000
Solde au 31 décembre 2010	-	234 998	26 790	100 000
Bons et options caduques en 2011	-	-	(1 100)	-
Bons octroyés le 29 juillet 2011	-	325 000	-	-
Bons octroyés le 9 septembre 2011	-	-	-	650 000
Solde au 31 décembre 2011	559 998	25 690	750 000	-
Bons et options caduques en 2012	-	-	-	-
Bons et options exercés en 2012	-	-	-	-
Solde au 31 décembre 2012	559 998	25 690	750 000	-

Chaque option de souscription d'action donne droit à la souscription de vingt actions à créer, compte tenu de la division de la valeur nominale de l'action par vingt intervenue le 29 mars 2006. Au 31 décembre 2012, les 25 690 options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 513 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Les BSA en circulation au 31 décembre 2012 donnent droit à la souscription de 559 998 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Les BSAAR en circulation au 31 décembre 2012 donnent droit à la souscription de 750 000 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action.

Au 31 décembre 2012, les BSA, BSAAR, et options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 1 823 798 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action

Le 1er juillet 2003, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 3 000 BSA2003 et 28 500 options de souscription (« Stock-Options2003 »). Les BSA2003 ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les Stock-Options2003 attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1er juillet 2003. Suite à l'expiration du délai d'exercice des BSA2003 le 1er juillet 2008, ceux-ci ont été annulés. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) et à l'exercice de certaines Stock-Options2003, il restait, au 31 décembre 2012, 12 690 Stock-Options2003 exerçables représentant un total de 253 800 actions ordinaires.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« Stock-Options2004 »). Les Stock-Options2004 ont été attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 13 juin 2005. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) de certaines Stock-Options2004, il restait, au 31 décembre 2012, 13 000 Stock-Options2004 exerçables représentant un total de 260 000 actions ordinaires.

Le 26 juin 2007, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 200 000 actions nouvelles (« BSA2007 »). 199 998 de ces BSA2007 ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 25 mars 2008. Ces BSA2007 peuvent être exercés jusqu'au 16 mai 2013. Après cette date, ils seront caducs.

Le 27 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 240 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 240 000 actions nouvelles (« BSA2008 »). 35 000 de ces BSA2008 ont été attribuées à un membre indépendant du Conseil de Surveillance par le Directoire le 19 janvier 2009.

Le 23 juin 2009, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 100 000 bons de souscriptions et/ou d'actions remboursables (« BSAAR ») donnant droit à la souscription de 100 000 actions nouvelles. L'intégralité de ces 100 000 BSAAR ont été attribués par le Directoire du 18 juin 2010. Les BSAAR donnent droit à la souscription de 100 000 actions ordinaires au prix de 2,34 euros par action.

Le 29 juin 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé la création de 350 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription de 350 000 actions nouvelles. 325 000 BSA dont 100 000 BSA 2011-1 et 225 000 BSA 2011-2 ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance, à des consultants et à des membres du Scientific Advisory Board par le Directoire le 29 juillet 2011.

Le 29 juin 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 1 000 000 bons de souscriptions et/ou d'actions remboursables (« BSAAR 2011 ») donnant droit à la souscription de 1 000 000 actions nouvelles. Le 11 janvier 2012, le Directoire a constaté la souscription de 650 000 BSAAR 2011, pouvant donner lieu à l'émission de 650 000 actions nouvelles.

Actions gratuites

L'historique des opérations sur les actions gratuites est le suivant :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« Actions Gratuites2006 »). 751 000 de ces Actions Gratuites2006 ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril 2006. Les Actions Gratuites2006 ont été acquises par le bénéficiaire à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution, soit le 24 avril 2008. Suite au départ de certains salariés, et à l'annulation Actions Gratuites2006 conformément au règlement du plan de ces actions gratuites, le solde des actions ordinaires créées à l'issue de la période d'acquisition s'est élevé à 742 000. Une augmentation de capital correspondante a été constatée par le Directoire le 30 avril 2008.

Le 27 juin 2007, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 1 300 000 actions gratuites nouvelles (« Actions Gratuites2007 »). 1 050 690 de ces Actions Gratuites2007 ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 25 mars 2008. Suite au départ de salariés, 6 800 Actions Gratuites2007 ont été reversées au plan en avril. 6 860 Actions Gratuites2007 ont été de nouveau attribuées à des salariés par le Directoire le 30 avril 2008. Suite au départ d'un salarié, 750 Actions Gratuites2007 sont devenues caduques. Le 26 mars 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 1 043 140 actions gratuites sur les 1 050 690 actions gratuites attribuées le 25 mars 2008 et a constaté l'augmentation de capital en résultant. Le 5 mai 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 6 860 actions gratuites sur les 1 300 000 actions autorisées, cette attribution intervenant en complément de l'attribution préalable décidée par le Directoire du 25 mars 2008. Le Directoire du 5 mai 2010 a constaté l'augmentation de capital en résultant.

Le 26 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé l'annulation des 249 250 Actions Gratuites2007 non encore attribués et à autorisé l'émission de 250 000 actions gratuites nouvelles (« Actions Gratuites2008 »). 249 100 de ces Actions Gratuites2008 ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 1^{er} juillet 2008. Le 3 juillet 2012, le

Directoire a constaté l'acquisition définitive des 249 100 Actions Gratuites₂₀₀₈ et l'augmentation de capital en résultant. Au 31 décembre 2012, il ne restait plus d'Actions gratuites en circulation.

Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

Nombre d'actions	Actions gratuites 2006	Actions gratuites 2007	Actions gratuites 2008	Total
Autorisation d'émission d'actions gratuites	800 000	1 300 000	250 000	
Actions gratuites octroyées	751 000	-	-	751 000
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2007	751 000	-	-	751 000
Actions gratuites octroyées	-	1 050 690	249 100	1 299 790
Reversion au plan suite à des départs de salariés	-	(6 800)	-	(6 800)
Réattribution d'actions gratuites	-	6 860	-	6 860
Actions gratuites caduques	(9 000)	(750)	-	(9 750)
Acquisition définitive d'actions gratuites	(742 000)	-	-	(742 000)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2008	-	1 050 000	249 100	1 299 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2009	-	1 050 000	249 100	1 299 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	(1 050 000)	-	(1 050 000)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2010	-	-	249 100	249 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	-	-
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2011	-	-	249 100	249 100
Actions gratuites caduques	-	-	-	-
Acquisition définitive d'actions gratuites	-	-	(249 100)	(249 100)
Nombre d'actions gratuites en circulation au 31 décembre 2012	-	-	-	-

11) Avances conditionnées, subventions et financements publics

La Société reçoit des aides de l'Etat français, de l'Union européenne et des collectivités publiques locales françaises sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet de plusieurs contrats ou avenants différents avec Oséo.

Subventions reçues des collectivités publiques

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conformer aux conditions attachées à ces subventions, et
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

Crédits d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont décrits en Note 21.

12) Provisions

Les provisions et variations de provisions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

<i>Provisions réglementées</i>	Montant au 1/01/2012	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2012
Amortissements dérogatoires	46	128	(16)	-	158
Total	46	128	(16)	-	158
<i>Provisions pour risques et charges</i>	Montant au 1/01/2012	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2012
Provision pour risques et charges	-	-	-	-	-
Pensions et obligations similaires	381	262	-	-	643
Total	381	262	-	-	643
<i>Provision pour dépréciation</i>	Montant au 1/01/2012	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2012
Dépréciation des immobilisations financières	853	421	(5)	-	1 269
Dépréciation des agencements	-	-	-	-	-
Total	853	421	(5)	-	1 269
Total général	1 280	811	(21)	-	2 070
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		262	-	-	-
Financières		421	(5)	-	-
Exceptionnelles		128	(16)	-	-

Provision pour amortissement dérogatoire

Les amortissements dérogatoires sont comptabilisés en application des principes décrits en Note 2 d2.

Provision pour risques et charges

Il n'y pas de provision pour risques et charges au 31 décembre 2012.

Pensions et obligations similaires

Les indemnités de fin de carrière constituent le seul régime à prestations définies dont bénéficie le personnel de la Société. Les engagements correspondants sont comptabilisés sous forme de provision au bilan.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Taux d'actualisation (iBoxx Corporate AA)	3,0%	4,75%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	3,0%	3,0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Valeur actualisée des obligations financées	-	-
Juste valeur des actifs du régime	-	-
Valeur actualisée des obligations non financées	643	381
Pertes actuarielles non reconnues	-	-
Coût des services passés non reconnu	-	-
Provision inscrite au bilan	643	381

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Coût des services rendus	54	51
Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice	18	17
Coût financier	190	(7)
Total	262	61

13) Emprunts et dettes

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2012	2011
Eurotransbio	30	24
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	426	225
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	38	20
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	125	200
Oséo IPH2101 (Aide 4)	-	1 200
Total à court terme	619	1 669
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	118	545
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	12	49
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	-	125
EUROTRANSBIO — 03/03/2008, Vivabio	-	30
Total à long terme	130	749
Total des emprunts et dettes	749	2 418

Les montants dus à Oséo représentent la part remboursable sans condition de succès technique ou commercial des aides à l'innovation telles que décrites en Note 11.

En 2009, la Société a reçu l'accord d'Oséo sur un nouveau calendrier de remboursement des aides 1, 2 et 3 pour la partie non remboursée en 2009. En conséquence, ces avances remboursables sont désormais comptabilisées comme passifs financiers non courants pour le montant des échéances supérieur à un an.

14) Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires se compose des revenus liés aux accords signés avec Bristol-Myers Squibb et se compose des éléments suivants :

- Un paiement forfaitaire à la signature de l'accord pour un montant de 24,9 millions d'euros (soit 35,3 millions de dollars), reçu intégralement en juillet 2011 mais dont la comptabilisation de la partie non imputable et non remboursable a été étalée de manière linéaire sur la durée anticipée du programme clinique engagé au moment de la signature. Au 31 décembre 2012, toute la somme est non imputable et non remboursable, et
- La refacturation des coûts de sous-traitance nécessaire à l'achèvement des études en cours que la Société est en charge de mener à terme.

15) Achats de matières premières et autres approvisionnements

Les achats de matières premières et autres approvisionnements comprennent les coûts d'achat auprès de tiers des produits développés par la Société, qui n'a pas de capacité de production. Ces coûts comprennent également les coûts d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et utilisés dans son activité de recherche et développement.

16) Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Sous-traitance (1)	(5 308)	(6 370)
Location, maintenance et charges d'entretien (2)	(1 641)	(1 715)
Honoraires non scientifiques (3)	(807)	(934)
Frais de déplacements et de congrès	(731)	(678)
Coûts de propriété intellectuelle (4)	(275)	(535)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires (5)	(383)	(444)
Marketing, communication et relations publiques (6)	(406)	(308)
Assurance	(107)	(99)
Télécommunications	(74)	(76)
Frais bancaires	(14)	(15)
Autres	(46)	(27)
Autres achats et charges externes	(9 793)	(11 201)

(1) La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique pilote, études de tolérance et autres expériences et modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). La baisse du poste entre 2011 et 2012 résulte essentiellement de la diminution des coûts liés au programme IPH2101 (version hybride du programme IPH21 qui n'a pas vocation à être poursuivie, au profit de IPH2102 fabriqué avec une technologie plus avancée). Cette baisse est partiellement compensée par la hausse des coûts relatifs notamment au programme IPH2102.

(2) La Société est locataire (crédit-bail) de ses bureaux (cf. Note 22) et encourt des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. Par ailleurs, la Société loue une partie de son parc informatique.

(3) Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

(4) Les frais de propriété intellectuelle comprennent, d'une part, les dépenses liées aux brevets et demandes de brevets sur les inventions de la Société ainsi que sur les inventions de tiers et, d'autre part, les coûts liés aux options sur licences et licences sur les inventions desdits tiers.

(5) Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche.

(6) Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés.

Pour les exercices clos les 31 décembre 2011 et 2012, la rubrique « Autres » comporte essentiellement des cotisations professionnelles et des coûts de formation du personnel.

17) Coûts de personnel

Le poste s'élève respectivement à 6 386 milliers d'euros et 6 403 milliers d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2011. La Société employait 82 personnes au 31 décembre 2012, contre 80 au 31 décembre 2011.

18) Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations

Les dotations aux amortissements et aux provisions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Dotations aux amortissements sur immobilisations	(277)	(239)
Dotations aux provisions sur immobilisations	-	-
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	(277)	(239)

19) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Revenus de placement	727	883
Gains / (pertes) de change	7	(117)
Produit / (charge) financière contrat de liquidité	87	36
Autres gains / (pertes) financiers	66	56
Provision pour dépréciation des titres et créances rattachées	(422)	432
Produits / (charges) financiers, nets	466	1 290

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion d'un compte bancaire en dollars U.S. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

20) Produits et charges exceptionnels, nets

Les produits et charges exceptionnels s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

En milliers d'euros	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Produits exceptionnels		
Prix de cession des immobilisations cédées	-	-
Reprise sur amortissements dérogatoires	16	33
Autres produits exceptionnels	-	8
Charges exceptionnelles		
Valeur nette comptable des immobilisations cédées ou rebutées	(3)	(3)
Dotation aux amortissements dérogatoires	(128)	(29)
Autres charges exceptionnelles	(2)	(2)
Produits / (charges) exceptionnels, nets	(117)	7

21) Impôts sur les bénéfices

Déficits reportables

Selon la législation en vigueur, les Sociétés du Groupe disposent de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 118 millions d'euros au 31 décembre 2012 (109 millions d'euros au 31 décembre 2011).

Crédit d'impôt recherché

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche. Conformément au principe décrit en Note 2h, le Crédit d'Impôt Recherche est comptabilisé au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt et de sa comptabilisation au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2012	2011
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2010	-	26
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2011	24	3 667
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2012	3 772	-
Redressement suite à contrôle fiscal	(274)	-
Crédit d'impôt recherche	3 522	3 693

22) Engagements

Engagements hors bilans liés au périmètre du groupe consolidé

Néant.

Engagements hors bilan liés au financement de la Société

- Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 6 mois après la date de signature. Les sommes investies sur ces supports sont disponibles immédiatement (liquidité quotidienne), elles ne sont pour la plupart soumises à aucun risque de changement de valeur (garantie en capital) et elles sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie. Seules les parts de SICAV détenues pour un montant de 2 032 milliers d'euros sont soumises à un risque de changement de valeur (voir Note 8).

- Obligations au titre des contrats de crédit-bail

La Société a contracté avec SOGEBAIL, filiale de crédit-bail immobilier de la Société Générale, un contrat de crédit-bail pour le financement de l'acquisition et la rénovation de son siège social et de ses principaux laboratoires. D'une durée de 12 ans, le montant de financement ainsi obtenu s'élève à 6 551 milliers d'euros hors taxes. Le montant des redevances futures au titre du contrat avec SOGEBAIL, y compris les échéances de l'avance-preneur, s'élevait à 4 120 milliers d'euro au 31 décembre 2012. Le tableau ci-dessous n'intègre pas ces dernières (en milliers d'euros).

Rubriques	Terrain et bâtiment	Constructions	Total
<i>Valeur d'origine</i>	1 560	4 991	6 551
Amortissements :			
- cumul exercices antérieurs	148	989	1 137
- dotations de l'exercice	42	330	372
Total	190	1 319	1 509
Redevances payées :			
- cumul exercices antérieurs	617	1 635	2 252
- exercice	173	548	721
Total	790	2 183	2 973
Redevances restant à payer :			
- à un an au plus	173	548	721
- à plus d'un an et cinq ans au plus	693	2 192	2 885
- à plus de cinq ans	423	1 336	1 759
Total	1 289	4 076	5 365
Valeur résiduelle			
- à un an au plus	-	-	-
- à plus d'un an et cinq ans au plus	-	-	-
- à plus de cinq ans	-	-	-
Total	0	0	0

Par ailleurs, la Société a contracté avec SOGELEASE, filiale de crédit-bail mobilier de la Société Générale, plusieurs contrats pour le financement de matériels de laboratoire et de bureau. Le montant des redevances futures au titre des contrats avec SOGELEASE s'élevait à 192 milliers d'euro au 31 décembre 2012.

Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles de la société

- Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

- Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

- Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

- Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec BNP Paribas Leasing Solutions, pour la location d'une partie de son matériel bureautique. Le montant des redevances futures à ce titre s'élevait à 89 milliers d'euros au 31 décembre 2012.

- Obligations au titre d'autres contrats

Ayant sous-traité plusieurs fonctions importantes, la Société est amenée à conclure, dans le cadre de ses opérations courantes, des contrats de sous-traitance ou de délégation à court ou moyen terme avec différents tiers, en France et à l'étranger, qui comportent diverses obligations usuelles dans ces circonstances.

23) Litige

Le litige opposant Innate Pharma à la société allemande Bioagency AG depuis octobre 2009, a été tranché par un jugement en date du 9 décembre 2011 rendu par le Tribunal de Grande Instance de Paris, constatant la résiliation du contrat de licence par Innate Pharma en 2010 et déboutant la société BioAgency de l'ensemble de ses demandes formées à l'encontre d'Innate Pharma. Ce jugement est devenu définitif, BioAgency s'est acquittée de la somme à laquelle elle a été condamnée à payer par le Tribunal de Grande Instance de Paris.

Notre filiale Platine Pharma Services (voir Note 8) a reçu une proposition de rectification suite à une vérification de comptabilité en date du 4 avril 2012. Le redressement notifié s'élève à 91 milliers d'euros. Cette notification fait l'objet d'une contestation par Platine Pharma Services. Le contrôle portant sur une période antérieure à l'entrée de la société Transgene au capital de Platine Pharma Services, le passif éventuel résultant de ce redressement ne concernerait qu'Innate Pharma SA du fait de la garantie de passif. La Société, confiante dans le bien fondé de ses positions, n'a pas estimé nécessaire de devoir comptabiliser une provision pour risque.

24) Droit Individuel à la Formation (DIF)

Le montant des heures cumulées acquises par les salariés au 31 Décembre 2012 s'élève à 6 785 heures.

25) Evènements postérieurs à la clôture

Innate Pharma SA a reçu en date du 31 janvier 2013 un avis de vérification de comptabilité notifié par l'URSSAF. Le contrôle a été effectué au mois de février 2013 et n'a donné lieu à aucune observation. .

20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2012, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Innate Pharma SA, 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 Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes 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.

2. Justification des appréciations

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

Règles et principes comptables

Les notes 2e et 2e1 de l'annexe exposent le traitement comptable appliqué aux immobilisations incorporelles et aux frais de recherche et développement engagés par votre société.

La note 2c décrit le traitement comptable des produits consommés dans le cadre des activités de recherche et développement.

La note 2k expose les règles et méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et les prestations de recherche et développement.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes de l'annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 2k de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de la durée d'implication de la Société dans les engagements de recherche et de développement futurs. Nos travaux ont consisté à apprécier les données et hypothèses utilisées et à vérifier l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le montant des revenus des accords de collaboration et de licence.

La note 2e1 de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de l'avancement des travaux de recherche et développement lors de la comptabilisation des charges de sous-traitance concernées. Nos travaux ont consisté à apprécier le caractère raisonnable des données et hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations, et à vérifier

l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le degré d'avancement et l'appliquer au coût total du contrat.

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

3. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur, la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote et aux participations réciproques vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Marseille, le 18 mars 2013

Les commissaires aux comptes

Audit Conseil Expertise SA
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Nicolas Lehnertz

Vincent Thyssen

20.5 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES - ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il nous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

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.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du code de commerce.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R. 225-57 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Conventions conclues avec Hervé BRAILLY, Président du Directoire

Rémunération :

Hervé Brailly a reçu une rémunération fixe mensuelle de 16 670 euros sur douze mois pour l'exercice 2012 au titre de son contrat de travail ; et un bonus collectif de 6 668 euros au titre de l'exercice 2012, ainsi qu'un complément de 3 354 euros au titre du bonus collectif de 2011. En outre, Hervé Brailly a bénéficié en 2011 du versement d'un bonus individuel de 53 100 euros pour la période 2011.

Retraite article 83 :

Hervé Brailly bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 2 184 euros.

Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC):

Cette convention a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage (dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale), aux chefs d'entreprise, mandataires sociaux ne pouvant bénéficier des prestations ASSEDIC. La GSC a été mise en place à compter du 1^{er} avril 2006 suite à l'autorisation du Conseil de Surveillance en date du 23 septembre 2005. Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 7 547 euros.

Véhicule de direction :

Hervé Brailly bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a engendré une charge de 2 280 euros au titre de l'exercice 2012.

Conventions conclues avec François Romagné, membre du Directoire

Rémunération :

François Romagné a reçu une rémunération fixe mensuelle de 13 334 euros sur douze mois pour l'exercice 2012 au titre de son contrat de travail ; et un bonus collectif de 5 334 euros au titre de l'exercice 2012, ainsi qu'un complément de 2 667 euros au titre du bonus collectif versé en 2011. En outre, François Romagné a bénéficié en 2012 du versement d'un bonus individuel de 23 467 euros pour la période 2012.

Article 83 :

François Romagné bénéficie également d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de la société Innate Pharma.

Le montant pris en charge par Innate Pharma au titre de l'exercice 2012 s'est élevé à 1 547 euros

Véhicule de direction :

François Romagné bénéficie d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 janvier 2007, qui a engendré une charge de 1 920 euros au titre de l'exercice 2011.

Conventions conclues avec Catherine Moukheibir, membre du Directoire

Un contrat en date du 18 avril 2011 a été conclu avec Catherine Moukheibir, intervenant à compter du 1er mars 2011 pour des missions en qualité de «Senior Advisor, Finance ». Ce contrat a fait l'objet d'un avenant n°1 en date du 30 avril 2011.

A ce titre, la Société a versé la somme 172 689 euros en contrepartie des prestations réalisées sur l'exercice 2012.

Convention conclue avec Inserm Transfert, société anonyme dans laquelle Hervé Brailly est membre du conseil de surveillance

Le 7 septembre 2009, un "Partnership Agreement" a été signé entre Innate Pharma et la société Inserm Transfert. Au titre de ce contrat, Innate Pharma est autorisée à évaluer certains actifs et droits de propriété intellectuelle appartenant à l'Inserm.

En contrepartie du droit de réaliser une évaluation non exclusive de ces actifs et droits de propriété intellectuelle, Innate Pharma s'est engagée à verser la somme de 60 000 euros par an sur une durée de 3 ans.

Cette convention a pris fin le 6 septembre 2012. Aucune charge n'a été comptabilisée sur l'exercice 2012 au titre de cette convention

Convention conclue avec Inserm Transfert, société anonyme dans laquelle Hervé Brailly est membre du conseil de surveillance

Inserm Transfert et la Société ont signé le 17 décembre 2010 un accord de collaboration et d'exploitation par lequel la Société et le CIML souhaitaient mettre au point une technologie d'ingénierie d'anticorps qui sera détenue en copropriété par les deux parties. Cet accord confère à la Société une licence exclusive d'exploitation des résultats. Un avenant n°1 signé le 28 juin 2011 puis un avenant n°2 signé le 12 juillet 2012 ont prolongé les travaux jusqu'au 15 juin 2013.

Au titre de cette convention et de ses avenants n°1 et n° 2, la Société a versé à l'Inserm un montant de 263 666 euros HT sur l'exercice 2012.

Convention conclue avec Novo Nordisk A/S, actionnaire

Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont signé le 16 décembre 2010 un avenant n°4 à leur contrat de collaboration modifiant le champ de leurs développements respectifs, sans incidence financière.

Un avenant n°5 a été signé également le 5 janvier 2011 entre les parties pour mettre à jour la liste des brevets.

Un avenant n°6 a été signé le 5 juillet 2011 pour aligner certains termes du contrat avec l'accord BMS signé par la Société le 6 juillet 2011. Cette convention s'est poursuivie en 2012 sans modification.

Fait à Marseille, le 18 mars 2013

Les commissaires aux comptes

Audit Conseil Expertise SA
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Nicolas Lehnertz

Vincent Thyssen

20.6 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

Voir paragraphes 20.1et 20.3et l'Annexe 5 du présent document de référence relative au document d'information de l'article 222-7 du règlement général de l'AMF.

20.7 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES

Néant.

20.8 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

Depuis sa création, la Société n'a réalisé aucun bénéfice et n'a donc distribué aucun dividende.

Politique de distribution

La Société prévoit de continuer à réaliser des pertes substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et de développement se poursuivent. Elle ne sera en conséquence pas en mesure de distribuer des dividendes dans un futur proche.

Délai de prescription

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrits au profit de l'État.

20.9 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Le litige opposant Innate Pharma à la société allemande Bioagency AG depuis octobre 2009, a été tranché par un jugement en date du 9 décembre 2011 rendu par le Tribunal de Grande Instance de Paris, constatant la résiliation du contrat de licence par Innate Pharma en 2010 et déboutant la société BioAgency de l'ensemble de ses demandes formées à l'encontre d'Innate Pharma. Ce jugement est devenu définitif, BioAgency s'est acquittée de la somme qu'elle a été condamnée à payer par le Tribunal de Grande Instance de Paris. Notre filiale Platine Pharma Services (voir Note 8) a reçu une proposition de rectification suite à une vérification de comptabilité en date du 4 avril 2012. Le redressement notifié s'élève à 91 milliers d'euros. Cette notification fait l'objet d'une contestation par Platine Pharma Services. Le contrôle portant sur une période antérieure à l'entrée de la société Transgene au capital de Platine Pharma Services, le passif éventuel résultant de ce redressement ne concernerait qu'Innate Pharma SA du fait de la garantie de passif.

Innate Pharma SA a reçu en date du 31 janvier 2013 un avis de vérification URSSAF. Le contrôle a été effectué au mois de février 2013 et n'a donné lieu à aucune observation.

A l'exception de ces éléments, la Société n'est partie à aucune procédure gouvernementale judiciaire ou arbitrale, 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 12 derniers mois des effets significatifs sur son activité, sa situation financière, ses perspectives, son résultat et son développement.

20.10 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE

Depuis le 31 décembre 2012, aucun changement significatif dans la situation financière ou commerciale de la Société n'est intervenue jusqu'à la date du présent document de référence.

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL**21.1.1 Montant du capital social (article 6 des statuts)**

A la date du présent document de référence, le capital social est fixé à 1 896 794,70 euros. Il est divisé en 37 935 894 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro. Les actions de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

L'évolution du capital social et du nombre d'actions en circulation au cours de l'exercice est décrit au paragraphe 20.3 du présent document de base (le tableau de variation des capitaux propres) ainsi que dans la Note 14)(Capital) au Comptes Consolidés.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 28 juin 2012 a autorisé le Directoire à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société, dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF. Pour ce programme de rachat d'actions, le prix maximal d'achat par action a été fixé 10 euros et le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme ne pourra pas dépasser 10 millions d'euros. Il a été décidé également que la Société ne pourra en aucun cas détenir directement ou indirectement plus de 10% de son capital social. L'autorisation de mise en œuvre du programme de rachat d'actions a été donnée au Directoire pour une durée de 18 mois à compter de l'assemblée générale mixte du 28 juin 2012.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2012, ce programme de rachat d'action a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement.

En effet, un contrat de liquidité a été conclu avec la société Natixis le 21 septembre 2009 pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Le versement initial était de 300 milliers d'euros. Au 31 août 2012 après clôture du marché, la Société a mis fin au contrat de liquidité conclu avec Natixis et conclu un nouveau contrat de liquidité avec Gilbert Dupont. Les titres et espèces de l'ancien contrat de liquidité ont été affectés au nouveau compte de liquidité (soit 51 099 titres et 219 813,87€). Au 31 décembre 2012, dans le cadre du contrat de liquidité, le nombre d'actions propres détenues était de 86 829, soit 0,23% du capital de la Société. Au cours de l'exercice 2012 dans le cadre de ce contrat, 956 799 actions ont été achetées et 921 069 actions ont été vendues. Le cours moyen d'achat était de 2,1294€ euros et le cours moyen de vente était de 2,1786 euros. Ces actions propres sont comptabilisées en diminution des capitaux propres dans les comptes consolidés.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital**21.1.4.1 Bons de souscription d'actions**

La Société a émis 559 998 bons de souscription d'actions permettant de souscrire au total 559 998 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 1,48% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à la date du présent document de référence.

Le tableau ci-dessous présente les bons de souscription d'actions en circulation à la date du présent document de référence:

Date d'émission	BSA autorisés	BSA émis	Bénéficiaires	BSA exercés	BSA en circulation	Nombre d'actions à émettre d'une valeur nominale de €0,05	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
Membres indépendants du Conseil de Surveillance et membres du Scientific Advisory Board de la Société								
25/03/2008 (BSA ₂₀₀₇)	200 000	199 998	Surveillance et membres du Scientific Advisory Board de la Société	0	199 998	199 998	€2,022	16/05/2013
Philippe Pouletty								
19/01/2009 (BSA ₂₀₀₈)	240 000	35 000	Philippe Pouletty	0	35 000	35 000	€1,467	28/02/2019
Membres du Conseil de surveillance et Consultants et membres du Scientific Advisory Board								
29/07/2011	350 000	325 000	Consultants et membres du Scientific Advisory Board	0	325 000	325 000	€1,77	29/07/2021
Total :	790 000	559 998	N/A	0	559 998	559 998	N/A	N/A

21.1.4.2 Options d'achat ou de souscription d'actions

A la date du présent document de référence, le nombre d'options en circulation était de :

- 12 690 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 1^{er} juillet 2003 ; l'exercice de toutes ces options donnerait lieu à l'émission de 253 800 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euros ; ces options sont exercables à un prix de 2,975 euros ;
- 13 000 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 22 juillet 2004 ; l'exercice de toutes les options entraînerait l'émission de 260 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro ; ces options sont exercables à un prix de 3,75 euros ;

Ainsi, à la date du présent document de référence, les 25 690 options en circulation au titre de ces deux plans d'options de souscription d'actions permettraient globalement de souscrire à 513 800 actions nouvelles.

Les tableaux ci-dessous présentent la situation de ces deux plans d'options de souscription au à la date du présent document de référence:

PLAN 2003

Date de l'Assemblée générale	1 ^{er} juillet 2003
Date du Comité de direction ⁽¹⁾	1 ^{er} juillet 2003
Nombre d'options autorisées	28 500
Nombre d'options attribuées	28 500
Nombre d'options caduques	15 421,25 ⁽²⁾
Nombre d'options exercées	388,75
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20 ⁽³⁾
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
- dix premiers attributaires salariés non mandataires sociaux	220 000
- dont Jérôme Tiollier	60 000
Point de départ d'exercice des options ⁽⁴⁾	01/07/2004

Date ultime d'exercice	30/06/2013
Prix de souscription par action	€2,975
Nombre d'actions souscrites au 30 mars 2013	7 775
Solde des actions pouvant être souscrites au 1 ^{er} mars 2013	253 800
(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée, avant sa transformation en société anonyme le 13 juin 2005.	
(2) Options devenues caduques à la suite du départ de salariés de la Société.	
(3) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.	
(4) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.	

PLAN 2005

Date de l'Assemblée générale	22 juillet 2004
Date du Comité de direction ⁽¹⁾	13 juin 2005
Nombre d'options autorisées	25 000
Nombre d'options attribuées	25 000
Nombre d'options caduques ⁽⁴⁾	12 000
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20 ⁽²⁾
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
— mandataires sociaux	100 000
— dont Hervé Brailly	60 000
— dont François Romagné	40 000
— dix premiers attributaires salariés non-mandataires sociaux	140 000
— dont Jérôme Tiollier	40 000
Point de départ d'exercice des options ⁽³⁾	13/06/2006
Date ultime d'exercice	12/06/2015
Prix de souscription par action	€3,75
Nombre d'actions souscrites au 30 mars 2013	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 1 ^{er} mars 2013	260 000

- (1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée. Le Comité de direction s'est tenu le 13 juin 2005, juste avant la tenue de l'assemblée générale du même jour décidant la transformation.
- (2) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.
- (3) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.
- (4) Options devenues caduques à la suite du départ de salariés de la Société.

21.1.4.3 Attribution gratuites d'actions

Par suite de plusieurs décisions du Directoire en 2008, et conformément aux délégations de pouvoir donnée à cet effet par les assemblées générales des actionnaires réunies les 26 juin 2007 et 27 juin 2008, la Société a attribué gratuitement un total de 1 299 100 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro en application des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce :

Date d'attribution	Attributions gratuites autorisées	Nombre d'actions attribuées gratuitement	Nombre d'actions pouvant encore être attribuées	Juste valeur à la date d'attribution	Bénéficiaires	Date d'acquisition définitive
25/03/2008	1 300 000	1 050 690	249 310	€1,88	Salariés (y compris dirigeants de la Société titulaires d'un contrat de travail) ⁽¹⁾	25/03/2010
Annulation d'actions gratuites consécutive au départ de salariés		(6 800)	256 110			
30/04/2008	256 110	6 860	249 250	€2,58	Salariés	30/04/2010
Annulation d'actions gratuites consécutive au départ de salariés		(750)	250 000			
Annulation d'actions gratuites restantes consécutive à la décision d'AGM du 27 juin 2008 :		(250 000)	0			
01/07/2008	250 000	249 100	900	€0,07	Salariés	01/07/2010
Annulation d'actions gratuites consécutive à l'expiration de la délégation de l'AGM 27 juin 2008			(900)			
Total :	N/A	1 299 100			N/A	N/A

(1) Les émissions de titres donnant accès au capital de la Société réalisées au profit des dirigeants sont détaillées dans le tableau récapitulatif figurant au paragraphe 17.2 du présent document de référence.

Conformément aux dispositions légales, les Actions Gratuites 2007 ont été définitivement acquises au profit de leurs bénéficiaires au terme d'une période de deux ans à compter de leur attribution. En outre, les actions sont soumises, à compter de leur attribution définitive, à une obligation de conservation de deux années conformément au minimum exigé par la loi.

Le 26 mars 2010 le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 1 043 140 actions gratuites attribuées par le Directoire du 25 mars 2008.

Le 5 mai 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 6 860 actions gratuites attribuées par le Directoire du 30 avril 2008.

Le 3 juillet 2012 le Directoire a constaté l'acquisition définitive de 249 100 actions gratuites attribuées par le Directoire du 1er juillet 2008.

Ainsi, à la date de dépôt du présent document, il n'y a plus d'actions gratuites non encore définitivement acquises.

21.1.4.4 Attribution de bons de souscription/ d'acquisition d'actions remboursables (« BSAAR »)

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 23 juin 2009, a décidé, le 18 juin 2010 de proposer 100 000 BSAAR au profit de certains salariés et mandataires sociaux. Le 15 juillet 2010, le Directoire a constaté la souscription de l'intégralité des 100 000 BSAAR proposés aux bénéficiaires par le Directoire du 18 juin 2010.

A la date du présent document de référence, il reste 100 000 BSAAR exercables pouvant donner lieu à l'émission de 100 000 actions nouvelles au prix de souscription de 2,34 euros par action.

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 29 juin 2011 a décidé, le 9 septembre 2011 de proposer 1 000 000 BSAAR 2011 au profit de certains salariés et mandataires sociaux. Le 11 janvier 2012 le Directoire a constaté la souscription de 650 000 BSAAR 2011 sur les 1 000 000 BSAAR proposés aux bénéficiaires par le Directoire du 9 septembre 2011

A la date du présent document de référence, il reste 650 000 BSAAR 2011 exercables pouvant donner lieu à l'émission de 650 000 actions nouvelles au prix de souscription de 2,04 euros par action.

21.1.4.5 Récapitulatif du capital potentiel

Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription d'actions émis (559 998), des options de souscription attribuées (513 800), non exercés, ou encore en conséquence des BSAAR (750 000) soit 1 823 798, représentent environ 4,59% du capital de la Société sur une base totalement diluée (soit un nombre total d'actions composant le capital de la Société de 39 759 692).

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription et des bons de souscription d'actions émis ainsi que des BSAAR souscrits à la date du présent document de référence :

	Options de souscription d'actions	Bons de souscription d'actions	Bons de souscription d'actions (6)	BSAAR	Total			
Date de l'Assemblée générale	01/07/2003	22/07/2004	26/06/2007	27/06/2008	29/06/2011	29/06/2011	23/06/2009	29/06/2011
Date du Directoire ou du Comité de Direction	01/07/2003	13/06/2005	25/03/2008	19/01/2009	29/07/2011	29/07/2011	18/06/2010	09/09/2011
Nombre d'options/de bons/d'actions autorisé(e)s	28 500	25 000	200 000	240 000	100 000	225 000	100 000	1 000 000
Nombre d'options attribuées/de bons émis/d'actions attribuées	28 500	25 000	199 998	35 000	100 000	225 000	100 000	650 000
Point de départ d'exercice des options/ des bons	01/07/2004 ⁽⁴⁾	13/06/2006 ⁽⁵⁾	16/05/2009	28/02/2010	29/07/2011	29/07/2011	15/07/2010	09/09/2011
Date ultime d'exercice	30/06/2013	12/06/2015	16/05/2013	28/02/2019	29/07/2021	29/07/2021	15/07/2015	09/09/2021
Date d'acquisition définitive des actions	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Prix de souscription par action	€2,975	€3,750	€2,022	€1,467	€1,77	€1,77	€2,34	€2,04
Nombre de dirigeants concernés ⁽²⁾	0	2	2	1	1	4	2	2
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées / bons émis (valeur nominale €0,05) / nombre d'actions attribuées gratuites à la date d'attribution (A)	570 000	500 000	199 998	35 000	100 000	225 000	100 000	650 000
Nombre d'options/ bons exercés au 29 février 2012	388,75	-	-	-	-	-	-	-
Nombres d'actions souscrites au 29 février 2012 (B)	7 775	-	-	-	-	-	-	-
Nombre d'options/ bons caduques / actions gratuites perdues	15 421,25 ⁽³⁾	12 000 ⁽³⁾	-	-	-	-	-	-
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options / bons devenus caducs ou perte d'actions gratuites (C)	308 425	240 000	-	-	-	-	-	-
Nombre d'options/ bons caduques / actions gratuites annulés par décision d'AGM	-	-	2	-	-	-	-	-
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options / bons acquisition définitive d'actions gratuites annulés par décision d'AGM	-	-	2	-	-	-	-	-
Solde des actions pouvant être souscrites (A-B-C)	253 800	260 000	199 998	35 000	100 000	225 000	100 000	650 000
								1 823 798

(*) Les nombres et données par titre ont été retraités afin de refléter la division de la valeur nominale des actions par 15 par l'Assemblée générale extraordinaire du 22 décembre 2001, et la division de la valeur nominale des actions par 20 par l'Assemblée générale extraordinaire du 29 mars 2006.

(1) Pour les émissions antérieures au 13 juin 2005, date de la transformation de la société en société anonyme, l'organe compétent pour user des délégations était le Comité de direction.

(2) Membres du Directoire ou du Conseil de surveillance tels que figurant aux paragraphes 14.1.1 et 14.1.2 du présent document de référence.

(3) Options annulées à la suite du départ de salariés de la Société avant leur exercice.

(4) Au titre du plan 2003, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois un an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

(5) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50^e par mois entier écoulé pendant 36 mois un an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

(6) Le Directoire du 29 juillet 2011 faisant usage de la délégation donnée par l'Assemblée générale du 29 juin 2011, a attribué deux catégories de BSA : les BSA 2011-1 et les BSA 2011-2

21.1.5 Capital social autorisé mais non émis

Le tableau ci-dessous présente les délégations données au Directoire par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société et toujours en vigueur à la date du présent document de référence :

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Durée de la délégation	Utilisation au cours de l'exercice 2012
1. Emission d'actions ordinaires de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 228-91 et suivant du Code de commerce (à l'exception d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence)	380 000 euros ⁽¹⁾	14 mois ⁽²⁾	-
Emission d'actions ordinaires de la Société et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires conformément aux articles L. 225-129 à L. 225 129-6, L. 225-135, L. 225-136, L. 228-91 et suivants du Code de commerce (à l'exception d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence)	380 000 euros ⁽¹⁾	14 mois ⁽²⁾	-
Emission d'actions ordinaires de la Société et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires dans le cadre d'une offre visée au II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier	380 000 euros ⁽³⁾	14 mois ⁽²⁾	-
Emission d'actions ordinaires de la Société et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-147 6e et L. 228- 91du Code de commerce	10% du capital social de la Société ⁽¹⁾	14 mois ⁽²⁾	-

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Durée de la délégation	Utilisation au cours de l'exercice 2012
Emission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société conformément aux articles L. 225-129 à L. 225-129-6, L. 225-148 et L. 228- 91 du Code de commerce	380 000 euros ⁽¹⁾	14 mois ⁽²⁾	-
Emission de bons de souscription d'actions autonomes réservées à toute personne physique ou morale membre du Conseil de surveillance ou consultant de la Société pouvant justifier d'une relation contractuelle avec la Société en cours à la date de l'assemblée conformément aux articles L.225-129 à L.225-129-6 et L.225-138 et L. 228- 91 du Code de commerce	1 250 euros ⁽¹⁾	18 mois ⁽⁴⁾	-
Emission de BSAAR au bénéfice de salariés et mandataires sociaux	10 000 euros ⁽¹⁾	18 mois ⁽⁴⁾	

(1) ce montant s'impute sur le plafond global de 391 250 euros prévu par la 22^{ème} résolution de l'Assemblée générale du 28 juin 2012 ce montant global ne tenant pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital.

(2) à compter de l'Assemblée générale du 28 juin 2012, soit jusqu'au 28 août 2013 .

(3) ce montant s'impute sur le plafond global de 380 000 euros prévu par la 13^{ème} résolution de l'Assemblée générale du 28 juin 2012 ce montant global ne tenant pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital.

(4) à compter de l'Assemblée générale du 28 juin 2012, soit jusqu'au 28 décembre 2013

21.1.6 Promesses d'achat et de ventes

Néant.

21.1.7 Évolution du capital jusqu'à la date du présent document de référence

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis 2004 :

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital	Valeur nominale des actions
20/03/2004 et 23/03/2004	Augmentation de capital (exercice de BSPCE – AGE 28/02/2000)	Mandataires sociaux et salariés Dont : - Hervé Brailly - François Romagné	18 750	€	€	€8 750	€	€45 034	545 034	€
29/03/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	66 667	€	€75*	€66 667	€1 933 358	€11 701	611 701	€
22/07/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers	133 333	€	€75*	€133 333	€9 866 642	€745 034	745 034	€
29/03/2006	Division de la valeur nominale (20 actions nouvelles pour 1 ancienne)		—	—		—	—	€45 034	14 900 680	€0,05
14/04/2006	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	2 247 200	€0,05	€4,45**	€12 360	€887 680	€57 394	17 147 880	€0,05
29/08/2006***	Augmentation de capital (exercice de BSA)	Partenaire financier	76 200	€0,05	€2,975	€810	€222 885	€61 204	17 224 080	€0,05

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émises	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital	Valeur nominale des actions
17/10/2006***	Augmentation de capital (exercice de BSA)	Mandataire social	40 000	€0,05	€1,525	€2 000	€59 000	€863 204	17 264 080	€0,05
03/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseurs institutionnels et public	5 542 168	€0,05	€1,50	€277 108,40	€24 662 647,6	€1 140 312,40	22 806 248	€0,05
03/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	1 111 111	€0,05	€1,50	€55 555,55	€1 944 443,95	€1 195 867,95	23 917 359	€0,05
30/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseurs institutionnels et public	831 325	€0,05	€1,50	€1 566,25	€3 699 396,25	€1 237 434,20	24 748 684	€0,05
15/01/2007***	Augmentation de capital (exercice de BSA, de BSPCE et de stock-options)	Salariés et consultants	234 100	€0,05	Divers	€11 705,00	€156 638,49	1 249 139,20	24 982 784	€0,05
12/03/2007***	Augmentation de capital (exercice de BSPCE)	Salariés et consultants	128 500	€0,05	Divers	€6 425,00	€189 471,98	1 255 564,20	25 111 284	€0,05
01/06/2007***	Augmentation de capital (exercice de BSPCE)	Salariés	54 200	€0,05	Divers	€2 710,00	€79 917,36	1 258 274,20	25 165 484	€0,05
22/01/2008***	Augmentation de capital (exercice de stock-options)	Salariés	4 775	€0,05	Divers	€238,75	€13 966,88	1 258 512,95	25 170 259	€0,05
30/04/2008***	Augmentation de capital (acquisition définitive d'actions gratuites)	Salariés et dirigeants	742 000	€0,05	€2,51	€37 100,00	-	1 295 612,95	25 912 259	€0,05
8/01/2010***	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseurs institutionnels et public	9 843 478	€0,05	€2,27	€92 173,90	€2 344 695,06	1 787 786,85	35 755 737	€0,05
8/01/2010***	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseur industriel (Novo Nordisk)	881 057	€0,05	€2,27	€4 052,85	€1 999 999,39	1 831 839,70	36 636 794	€0,05
26/03/2010	Augmentation de capital (acquisition définitive d'actions gratuites)	Salariés et dirigeants	1 043 140	€0,05		€52 157		1 883 996,70	37 679 934	€0,05
30/04/2010	Augmentation de capital (acquisition définitive d'actions gratuites)	Salariés	6 860	€0,05		€43,00		1 884 339,70	37 686 794	€0,05
03/07/2012***	(acquisition définitive d'actions gratuites)	Salariés et dirigeants	249 100	€0,05	€2,07	€12 455		1 896 794,70	37 935 894	€0,05

* correspondant à une valorisation de 3,75 euros pour une action de 0,05 euro de valeur nominale.

** correspondant à une valorisation de 89 euros pour une action de 1 euro de valeur nominale.

*** constatation de l'augmentation de capital par le Directoire

21.1.8 Nantissement

21.1.8.1 Nantissement d'actions de la Société

Néant.

21.1.8.2 Nantissement d'actifs de la Société

La Société loue son siège social et ses principaux laboratoires marseillais dans le cadre d'un contrat de crédit-bail arrangé par la société SOGEBAIL (voir paragraphe 10.1.2 du présent document de référence).

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1 Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- de procéder, pour son compte ou pour le compte de tiers, à toutes opérations de recherche, de développement, d'études, de mise au point de procédés de production et de commercialisation de produits d'intérêt pharmaceutique ;
- l'inscription ou la concession de tout brevet ou licence se rapportant directement ou indirectement à son activité ;
- plus généralement, toutes opérations de quelque nature qu'elles soient, économiques ou juridiques, financières, civiles ou commerciales, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tous objets similaires, connexes ou complémentaires.

21.2.2 Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts)

21.2.2.1 Directoire (articles 14 à 16 des statuts)

L'administration de la Société est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exercent ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance.

Membres du Directoire

Les membres du Directoire sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par le Conseil de surveillance. Les membres du Directoire sont obligatoirement des personnes physiques. Ils peuvent être choisis en dehors des actionnaires. Ils peuvent être de nationalité française ou étrangère.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du Directoire et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La durée du mandat des membres du Directoire est de trois ans renouvelables. En cas de vacance, le Conseil de Surveillance doit pourvoir le poste vacant dans un délai de deux mois. Le remplaçant est nommé pour le temps qui reste à courir jusqu'au renouvellement du Directoire.

Président du Directoire

Le Directoire élit parmi ses membres un Président pour la durée de son mandat de membre du Directoire. Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Le Conseil de Surveillance peut attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire, qui portent alors le titre de directeur général.

Réunions et pouvoirs du Directoire

Le Directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur la convocation de son Président ou du membre du Directoire délégué à cet effet.

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de Surveillance et aux Assemblées Générales de même, le cas échéant, que dans la limite des restrictions de pouvoirs arrêtées par le Conseil de Surveillance.

21.2.2.2 Conseil de surveillance (articles 17 à 21 des statuts)

Membres du Conseil de surveillance

Le Directoire est contrôlé par un Conseil de surveillance composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Les membres du Conseil de surveillance sont nommés pour une durée de deux ans renouvelables parmi les personnes physiques ou morales actionnaires par l'Assemblée Générale Ordinaire qui peut les révoquer à tout moment. Chaque membre doit posséder au minimum une action Innate Pharma pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le Conseil de surveillance et d'en diriger les débats.

Le Président du Conseil de surveillance rend compte dans un rapport à l'assemblée générale joint au rapport de gestion du Directoire des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société. (Voir ANNEXE 1du présent document de référence).

Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisés par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. Il est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

Comités

Le Conseil de Surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

21.2.2.3 Censeurs (article 23 des statuts)

L'Assemblée Générale Ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat expirant à l'issue de l'assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux après le premier anniversaire de leur nomination.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative.

21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions (article 12 des statuts)

Chaque action de la Société donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires.

La Société n'a émis aucune action conférant à leur titulaire des droits privilégiés par rapport à ceux attachés aux autres actions.

Les statuts ne contiennent aucune disposition restreignant les droits attachés aux actions.

21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes (articles 7 et 12 des statuts)

Toute modification du capital ou des droits attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)

21.2.5.1 Convocation et conditions d'admission (articles 27 à 30 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé ou du Comité d'entreprise en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent des actions de la Société soit d'une association d'actionnaires de la Société.

Un avis préalable de convocation est publié au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) au moins 35 jours avant la réunion d'une Assemblée. Outre les mentions relatives à la Société, il indique notamment l'ordre du jour de l'Assemblée et le texte des projets de résolutions qui y seront présentées.

Dans un délai de vingt et un jour précédent l'assemblée, la Société publie sur son site internet les informations et documents relatifs à l'Assemblée.

La convocation est faite conformément à l'article R.225-73-1 du Code du commerce, quinze jours au moins avant la date de l'Assemblée, par un avis inséré, d'une part, dans un journal d'annonces légales du département du siège social et, d'autre part, dans le BALO. Les titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de la dernière en date des insertions de l'avis de convocation sont convoqués individuellement. Lorsqu'une Assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée est convoquée six jours au moins à l'avance, dans les mêmes formes que la première.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société trois jours ouvrés au moins avant la réunion de l'Assemblée;
- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt, dans les conditions prévues par la loi, de l'attestation de participation délivrée par un intermédiaire habilité trois jours avant la date de l'Assemblée.

21.2.5.2 Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales applicables.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse, et la nationalité des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et donnant accès au capital, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

21.2.5.3 Droits de vote (article 32 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

21.2.5.4 Droits de vote double

Néant.

21.2.5.5 Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.5.6 Modification des statuts (article 36 des statuts)

La modification des statuts de la Société relève de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou réglementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme dans les formes prévues par les Statuts et dans un délai de cinq jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

CHAPITRE 22 -**CONTRATS IMPORTANTS**

Les accords de collaboration avec Novo Nordisk A/S et Bristol-Myers Squibb sont décrits aux paragraphes **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**et 4.5.4.1 du présent document de référence.

CHAPITRE 23 - INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

CHAPITRE 24 -**DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC**

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et le cas échéant, les rapports, les courriers, les évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, les informations financières historiques de la Société peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut être obtenue.

En application de l'article 28 du règlement n°809/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- Les Comptes Consolidés et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 26 avril 2012 ;
- Les Comptes Consolidés et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2010 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2011 sous le numéro D.11-0429 ;
- Les chapitres 9 (Examen de la situation financière et du résultat de la Société) et 10 (Trésorerie et capitaux) du document de référence déposé auprès de l'AMF le 26 avril 2012.

L'ensemble des informations financières historiques est disponible dans la section « investisseurs » du site internet de la Société (www.innate-pharma.com).

La Société peut être jointe au Service Investisseurs :

117 avenue de Luminy

13009 Marseille

Tel : (+33) 4 30303030

e-mail : investisseurs@innate-pharma.fr

CHAPITRE 25 -**INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

Au 31 décembre 2012, Innate Pharma SA détenait 100% des titres de Innate Pharma, Inc., une société américaine créée en 2008 et dont le but est de développer les activités de la Société aux États-Unis d'Amérique. Innate Pharma, Inc. est en sommeil depuis le 1^{er} janvier 2011.

A cette même date, Innate Pharma SA détenait 49,62% des titres de Platine Pharma Services SAS, une société qui exerce une activité d'immuno-monitoring pour l'industrie biopharmaceutique.

ANNEXES

**ANNEXE 1. RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LA
COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET SUR L'APPLICATION DU PRINCIPE
DE REPRESENTATION EQUILIBREE DES FEMMES ET DES HOMMES EN SON SEIN, LES
CONDITIONS DE PREPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE
SURVEILLANCE AINSI QUE LES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION
DES RISQUES POUR L'EXERCICE 2012**

En date du 4 mars 2013

Introduction

En application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code du commerce, le Président du Conseil de Surveillance vous rend compte dans le présent rapport, établi pour l'exercice clos le 31 décembre 2012, de la composition du Conseil de Surveillance et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de Surveillance et des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par Innate Pharma (« Innate Pharma » ou « la Société ») et ses filiales (collectivement le « Groupe »).

La rédaction du présent rapport s'appuie sur le guide de mise en œuvre des dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites publié par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) en juillet 2010. Ce guide est une édition revue et mise à jour du guide de mise en œuvre du cadre de référence de 2007 adapté aux valeurs moyennes et petites (VaMPs), publié par l'AMF en 2008.

Le présent rapport tient compte des recommandations formulées par l'AMF dans sa recommandation n°2012-14 sur le gouvernement d'entreprise et la rémunération des dirigeants des sociétés se référant au code AFEP/MEDEF, publiée le 11 octobre 2012 sous la forme d'une présentation consolidée des recommandations contenues dans ses rapports annuels.

La préparation du rapport a été réalisée sur les bases du bilan des actions menées au cours de l'année 2012. Le projet de rapport a été soumis pour discussion aux Commissaires aux comptes ainsi qu'au Directoire. Un projet finalisé a été présenté et discuté en Comité d'Audit lors de la séance du 4 mars 2013.

Conformément à l'article L. 225-68 du Code du commerce, le présent rapport a été approuvé par le Conseil de Surveillance dans sa séance du 4 mars 2013.

Les Commissaires aux comptes vous exposeront dans un rapport, joint à leur rapport sur les comptes annuels, leurs observations sur ce rapport pour celles des procédures de contrôle interne et de gestion des risques qui sont relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

CHAPITRE 1. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE : COMPOSITION, APPLICATION DU PRINCIPE DE REPRESENTATION EQUILIBREE DES FEMMES ET DES HOMMES, PRÉPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AU COURS DE L'EXERCICE 2012

La Société Innate Pharma est une société anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance. A ce titre, elle relève des dispositions des articles L. 225-57 à L. 225-93 du Code de commerce et des dispositions réglementaires y afférentes.

La Société se réfère au code consolidé de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF mis à jour en avril 2010 (« Code AFEP/MEDEF ») consultable sur le site www.medef.com et en applique les principes. Conformément aux recommandations de ce code, les raisons d'une éventuelle non-application de principes recommandés sont expliquées dans le présent rapport.

1.1 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

1.1.1 LA COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Jusqu'au du 30 septembre 2012, date de la démission d'Alta BiopharmaPartners I,LP, le Conseil de surveillance comptait six membres. Il en compte cinq depuis cette date. Le Conseil de surveillance étudie actuellement le remplacement d'Alta BiopharmaPartners I,LP. . A la date du présent rapport, trois de ces membres sont indépendants au sens des règles édictées par le Code AFEP/MEDEF.

Conformément au Code AFEP/MEDEF, le règlement intérieur modifié par le Conseil de Surveillance le 28 juin 2012 prévoit qu'un membre du Conseil de Surveillance est un membre indépendant lorsque :

- « il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement »⁴, et
- il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société.

⁴ Code AFEP/MEDEF, article 8.1 p. 13

Les critères précis retenus par la Société pour déterminer le caractère indépendant d'un membre du Conseil de Surveillance figurent à l'article 2.2 du règlement intérieur du Conseil de surveillance..

A la date du présent rapport, les seuls membres non-indépendants du Conseil de surveillance sont Novo Nordisk A/S (car détenant plus de 10% du capital de la Société) et Monsieur Patrick Langlois.

Les éventuels conflits d'intérêts qui pourraient intervenir dans le cadre de certaines discussions au sein du Conseil de Surveillance entraînent la non-participation du ou des membres concerné(s) par ces discussions et conflits.

Le Président du Conseil de Surveillance est aujourd'hui un membre indépendant.

Les mandats éventuellement détenus par les membres du Conseil de Surveillance dans d'autres sociétés (tels que décrits au paragraphe 14.1.2 du Document de Référence) sont indépendants de leurs fonctions au sein du Conseil de Surveillance de la Société. Les membres du Conseil de Surveillance d'Innate Pharma SA ne siègent dans aucune des filiales de la Société.

Les mandats des membres du Conseil de surveillance prendront fin lors de l'Assemblée générale statuant en 2013 sur les comptes annuels clos au 31 décembre 2012.

Les membres du Conseil de Surveillance sont aujourd'hui :

Nom	Rôle et statut	Nationalité	Age
Gilles Brisson	Président du Conseil de Surveillance Membre indépendant	Française	61 ans
Irina Staatz-Granzer	Vice-Président du Conseil de surveillance et Membre indépendant	Allemande	52 ans
Patrick Langlois	Membre non indépendant	Française	67 ans
Philippe Pouletty	Membre indépendant	Française	54 ans
Novo Nordisk A/S	Membre non indépendant - Représentée par Lars Fruergaard Jorgensen	Danoise	46ans

Les noms, prénoms, âges et fonctions des membres du Conseil de Surveillance, la durée de leur mandat ainsi que la liste des autres mandats éventuels et fonctions exercées dans toute autre société aux cours des cinq dernières années sont donnés au paragraphe 14.1.2 du Document de Référence.

Les membres du Conseil de Surveillance sont des personnalités importantes dans le secteur d'activité de la Société à un niveau international.

Avec Madame Irina Staatz-Granzer⁵, le Conseil compte une femme sur cinq membres, soit 1/5e et est donc d'ores et déjà en conformité avec l'article 5-II de la loi n°2011-103 du 27 janvier 2011 qui dispose que le Conseil de Surveillance devra être composé d'au moins 20% de membres de chaque sexe à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui se réunira en 2014.

1.1.2 RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de Surveillance a adopté, le 15 mars 2007, un règlement intérieur fixant notamment ses règles de fonctionnement ainsi que celles de ses comités. Le Règlement intérieur, dont la dernière modification date du 28 juin 2012.

1.1.3 LES MISSIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les missions principales du Conseil de Surveillance sont les suivantes:

- Discussion des orientations stratégiques,
- Désignation des membres du Directoire,

⁵ L'article 5-II alinéa 3 de la loi n°2011-103 du 27 janvier 2011 dispose que le représentant permanent d'une personne morale est pris en compte pour apprécier la conformité de la composition du Conseil avec l'article 5-II, alinéa 1er de cette même loi.

- Examen des comptes annuels et des comptes semestriels et communication aux actionnaires et aux marchés financiers d'une information de qualité,
- Revue du budget annuel (en décembre, pour l'année suivante) et du budget révisé (en septembre, pour l'année en cours),
- Examen des rapports des comités de gouvernance, et
- Approbation du rapport annuel du Président du Conseil de Surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil de Surveillance ainsi que sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques.

1.1.4 LA TENUE DES RÉUNIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de Surveillance se réunit autant que de besoin et au moins une fois par trimestre sur convocation de son Président, conformément à l'article 19 des statuts de la Société. Au cours de l'exercice 2012, le Conseil de Surveillance s'est réuni 6 fois avec un taux moyen de présence de 83 %.

Au cours de l'exercice 2012, les principaux thèmes abordés par le Conseil de Surveillance ont été le suivi de la mise en œuvre de l'accord de partenariat avec la Société Bristol-Myers Squibb (BMS), en particulier pour ce qui concerne les essais cliniques démarrés avec le candidat médicament IPH2102, le développement pré-clinique des autres candidat-médicaments, la discussion de la stratégie de la Société (faisant suite à une réunion de travail avec le management) et la définition du plan stratégique à moyen terme, l'auto-évaluation des travaux du conseil de surveillance et des comités de gouvernance, le suivi des activités de communication financière et de relations investisseurs.

Pour préparer la réunion du Conseil, il est envoyé aux membres, dans les jours qui précèdent le conseil, un ordre du jour détaillé ainsi que le rapport du Directoire sur l'activité depuis le dernier conseil et tout autre document nécessaire ou utile à la consultation ou pour la prise de décisions en Conseil de Surveillance.

A l'issue des réunions du Conseil, un projet de procès-verbal est rédigé par un secrétaire désigné durant la réunion du conseil. Ce projet est envoyé aux membres avec la documentation de réunion du prochain conseil. Il est approuvé et signé après corrections des membres, le cas échéant.

1.1.5 ÉVALUATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément au Code AFEP/MEDEF, une évaluation périodique des travaux du Conseil de Surveillance est effectuée à partir d'une auto-évaluation sur la base d'un questionnaire établi par la Société. Les membres du Conseil ont procédé à une auto-évaluation en 2012 dont les résultats ont été présentés lors de la réunion du Conseil de surveillance du 28 juin 2012. Cette auto-évaluation a traduit la satisfaction des membres du conseil vis à vis de son fonctionnement, l'ensemble des indicateurs de satisfaction étant en amélioration, par rapport à la dernière auto-évaluation conduite en 2008.

1.2 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE ET DU COMITE EXÉCUTIF

Le Directoire d'Innate Pharma est composé de trois membres nommés pour une durée de trois ans renouvelable.

Au cours de l'exercice 2012, les membres du Directoire étaient :

- Hervé Brailly, Président du Directoire,
- François Romagné,
- Catherine Moukheibir

Au cours de l'exercice 2012, le Directoire s'est réuni 9 fois avec un taux moyen de présence de 81%. Depuis le début de l'exercice 2013, le Directoire s'est réuni 2 fois avec un taux de présence de 83%.

Le Directoire est en charge de la gestion de la Société, qu'il représente. Il définit la stratégie de développement de la Société et met en œuvre ses orientations commerciales et financières en relation avec les acteurs opérationnels. Il présente trimestriellement ses travaux au Conseil de Surveillance.

Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de la Société conformément à l'objet social et dans la limite des pouvoirs expressément attribués par la loi au Conseil de Surveillance et aux assemblées d'actionnaires et définis dans les statuts de la Société, régulièrement mis à jour. Les membres du Directoire se tiennent informés quotidiennement sur tout sujet relatif à leur domaine spécifique de compétence.

Le Directoire est notamment compétent pour la détermination, la mise en place et le contrôle de la stratégie de la Société, la nomination des personnes clés, la communication externe et la politique générale de l'entreprise.

Les membres du Directoire sont nommés, conformément à la loi, par le Conseil de Surveillance. Ils sont également révocables individuellement par le Conseil de Surveillance.

Le Comité exécutif de la Société est composé de membres ayant une expérience significative en stratégie, en gestion financière, en pilotage de projets de recherche et développement ainsi qu'en négociation d'accords de collaboration industrielle et commerciale dans le domaine des entreprises innovantes en général et en biotechnologie en particulier. Le Comité exécutif se réunit au moins une fois par mois et traite de tous les sujets intéressant la gestion de la Société, et notamment de son niveau d'exposition aux risques et du suivi budgétaire et comptable.

Au cours de l'exercice 2012, les membres du Comité exécutif étaient :

- Hervé Brailly,
- François Romagné,
- Catherine Moukheibir
- Marcel Rozencweig
- Jérôme Tiollier, Yannis Morel

Une description plus précise des attributions du Directoire et du Comité exécutif ainsi que leurs compositions sont données aux paragraphes 14.1.1 et 14.1.3 du Document de Référence.

Les membres du Directoire et du Comité exécutif ne sont actuellement pas liés par des liens familiaux, ni entre eux ni avec aucun membre du Conseil de Surveillance, des Comités Scientifique, d'Audit ou des rémunérations et des nominations.

1.3 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES DE GOUVERNANCE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Ces comités sont les suivants :

- Un Comité d'audit, dont les membres sont à la date du présent Rapport : Monsieur Patrick Langlois, Président du Comité, Monsieur Gilles Brisson et Novo Nordisk A/S, représentée par Monsieur Lars F. Jorgensen.

Il est précisé en outre que Monsieur Brisson, membre indépendant du Conseil de Surveillance, est le membre du Comité d'audit « présentant des compétences spécifiques en matière financière ou comptable » tel que prévu par l'article L.823-19 du Code du commerce et le Rapport du groupe de travail sur le comité d'audit (Recommandation AMF du 22 juillet 2010), du fait de son expérience dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'il a occupés auprès de Rhône-Poulenc et Aventis.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance fixe les règles relatives à la composition, à l'organisation et aux attributions du Comité d'audit.

Le Comité d'audit se réunit au minimum deux fois par an, après l'examen limité des comptes semestriels ou l'audit des comptes annuels et avant le premier Conseil de Surveillance suivant les clôtures semestrielles et annuelles. Les principales missions du Comité d'audit sont le suivi du contrôle légal des comptes semestriels et annuels, des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, la discussion des conclusions des travaux des Commissaires aux comptes, de la sélection de ces derniers (à échéance de leur mandat), de leur rémunération et de leur indépendance. Le Comité revoit et donne son avis sur le rapport du Président du Conseil de Surveillance sur le contrôle interne. Le sujet du contrôle interne est un sujet récurrent du Comité d'audit.

Le Comité rapporte au prochain Conseil de Surveillance et, le cas échéant, un compte-rendu du Comité d'audit, signé par l'un de ses membres, est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance avec la documentation du Conseil, dans le cadre de la réunion du Conseil suivant la réunion du Comité d'audit. Par ailleurs, un membre du Comité d'audit intervient durant le Conseil de Surveillance pour rendre compte des principales conclusions du Comité d'audit. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition figure au paragraphe 16.3.1 du Document de Référence et au règlement intérieur du Conseil de surveillance.

Au cours de l'exercice 2012, le Comité d'audit s'est réuni deux fois avec un taux moyen de participation de 100%.

- Un Comité des rémunérations et des nominations, dont les membres sont à la date du présent rapport Messieurs Brisson (Président du Conseil de Surveillance), Langlois et Pouletty. Messieurs Brisson et Pouletty sont membres indépendants du Conseil de Surveillance.

Pour mémoire, l'article 10.1 du règlement intérieur a été modifié le 28 juin 2012 pour refléter le fait que le Président du Directoire ne fait plus partie du Comité des rémunérations et des nominations, depuis la réunion du Conseil de Surveillance du 28 février 2011.

Compte tenu de sa taille, ses moyens et son activité, la Société estime qu'il n'y a pas lieu de prévoir un comité des nominations distinct du comité des rémunérations.

Les principales missions du Comité des rémunérations et des nominations sont l'examen de la politique de rémunération de la Société, et notamment l'évolution de la masse salariale globale, la description des objectifs collectifs (de la Société) et individuels (des membres du Comité exécutif), la rémunération des membres du Comité exécutif et la politique de distribution de bons de souscription d'actions, de stock-options et d'actions gratuites.

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit autant que de besoin et au moins une fois par an. Le Comité rapporte au prochain Conseil de Surveillance et, le cas échéant, un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des rémunérations et des nominations. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.2 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2012, le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni une fois avec un taux moyen de présence de 100 %.

- Un Comité des transactions, créé en 2007, dont les membres sont à la date du présent rapport: Monsieur Brisson et Madame Staatz-Granzer, membres indépendants du Conseil de Surveillance et la Société Novo Nordisk A/S, représentée par Monsieur Lars Fruergaard Jorgensen.

Le Comité des transactions a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« business » et « corporate ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition ou la cession de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés). Le Comité rapporte au prochain Conseil de Surveillance et, le cas échéant, un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des transactions.

Au cours de l'exercice 2012, le Comité des transactions ne s'est pas réuni.

La Société dispose en outre d'un Scientific Advisory Board, composé en 2012 de quatre consultants extérieurs à la Société. Le Scientific Advisory Board n'est pas un comité du Conseil de surveillance au sens de l'article R225-29 du Code de commerce. Ses membres sont choisis par le Directoire. Ce type de comité consultatif est très fréquent dans les sociétés du secteur des biotechnologies. .

Le Scientific Advisory Board analyse les programmes de recherche et développement en cours au sein de la Société ainsi que tout projet d'expansion significative dans son domaine scientifique ou dans un domaine connexe. Le Président du Comité scientifique est censeur au Conseil de Surveillance. Il intervient lors du Conseil de Surveillance notamment pour commenter les travaux du Scientific Advisory Board, et le cas échéant, le compte rendu écrit communiqué aux membres du Conseil de Surveillance. Une description plus précise des attributions du Scientific Advisory Board ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.4 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2012, le Scientific Advisory Board s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 87%.

2. RÉMUNÉRATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

L'ensemble des informations concernant les principes et règles arrêtées par le Conseil de Surveillance pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux figure au chapitre 15 du Document de Référence.

2.1 CONSEIL DE SURVEILLANCE

Jetons de présence

Depuis 2007, la Société verse des jetons de présence aux membres indépendants du Conseil de Surveillance comprenant une partie fixe et une part variable en fonction de leur assiduité. En outre, il a été décidé de verser également des jetons de présence à Monsieur Langlois.

Les règles d'attribution ont été discutées en Comité des rémunérations et des nominations et ensuite approuvées par le Conseil de Surveillance du 11 décembre 2007. En plus d'une somme forfaitaire annuelle commune à l'ensemble des attributaires, chaque membre du Conseil de Surveillance est éligible à des paiements en fonction de sa participation au Conseil de Surveillance d'une part et aux comités formés par celui-ci (voir paragraphe 1.3 du présent rapport) d'autre part.

L'enveloppe totale de jetons de présence votée lors de l'assemblée générale mixte de la Société en date du 28 juin 2012 de la Société est de 150 000 euros.

Le tableau suivant donne les montants attribués à certains des membres du Conseil de Surveillance au titre des exercices 2011 et 2012 :

En euros	Jetons de présence 2011	Jetons de présence 2012
Gilles Brisson	37 250	41 000
Philippe Pouletty	32 500	31 500
Irina Staatz-Granzer	28 500	19 500
Patrick Langlois	32 500	37 000
Jean Deleage	4 750	N/A*
Total	135 500	129 000

* Membre sorti du Conseil de Surveillance

Bons de souscription d'actions (« BSA »)

Les membres indépendants du Conseil de Surveillance se voient régulièrement attribués des bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription d'actions nouvelles.

Le tableau ci-dessous résume les attributions de BSA aux membres indépendants du Conseil de Surveillance, chaque BSA donnant droit à la souscription d'une action nouvelle :

	Nombre de BSA		
Date d'assemblée	26/06/2007	27/06/2008	29/06/2011
Date du Directoire	25/03/2008	19/01/2009	29/07/2011
Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant	47 059	-	25 000
Frank Morich, membre indépendant du Conseil de Surveillance	35 294	-	-
Philippe Pouletty, membre indépendant du Conseil de Surveillance	23 529	35 000	12 500
Irina Staatz-Granzer, Vice-Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant	-	-	25 000

Pour ces distributions, la recommandation du Comité des rémunérations et des nominations s'est notamment basée sur les pratiques de marché, telle que connues et détaillées par les membres du Comité des rémunérations et des nominations, et par l'information extérieure collectée par la Société et mise à la disposition du Comité des rémunérations et des nominations, dont une comparaison avec les sociétés cotées du secteur des biotechnologies en France et en Suisse.

2.2 DIRECTOIRE

Le Conseil de Surveillance fixe la rémunération des membres du Directoire et du Comité exécutif, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations.

Les rémunérations et avantages en nature éventuels des membres du Directoire et du Comité exécutif sont détaillés au paragraphe 15.1 du Document de Référence. La part fixe de la rémunération est distinguée de la part variable, dont les mécanismes sont explicités. Pour fixer la rémunération et les avantages en nature éventuels des membres du Directoire et du Comité exécutif, le Conseil de Surveillance, assisté dans cette tâche par le Comité des rémunérations et des nominations, prend notamment en compte la performance d'ensemble de la Société, les performances collectives et individuelles des dirigeants ainsi que les pratiques en vigueur dans les sociétés de taille et de maturité comparables du secteur des biotechnologies, en France et à l'étranger.

Concernant l'article 19 du Code AFEP/MEDEF sur le contrat de travail du Président du Directoire, cette recommandation s'applique aux mandats confiés après le 6 octobre 2008 et lors du renouvellement des mandats confiés antérieurement à cette date, sur appréciation du Conseil de Surveillance. Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, a été nommé le 13 juin 2005 pour une durée de six ans, c'est-à-dire jusqu'à l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010. Le Conseil de Surveillance le 29 juin 2011 a renouvelé le mandat de Monsieur Brailly et a autorisé Monsieur Brailly à cumuler son contrat de travail et son mandat de Président du Directoire, étant rappelé que son mandat de Président du Directoire n'est pas rémunéré, comme pour les autres membres du Directoire.

La Société n'octroie pas d'indemnité de départ contractuelle (« parachute doré ») aux membres du Directoire.

3. PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

La dernière assemblée générale annuelle s'est tenue le 28 juin 2012 au siège social de la Société conformément aux articles 26 à 34 des statuts de la Société. Les actionnaires présents ou représentés composaient 56,31% du capital et des droits de vote de la Société. Les actionnaires ont eu la possibilité de voter par correspondance, de donner mandat au Président de la séance ou de se rendre sur place pour assister à l'assemblée.

Toutes les résolutions dont l'adoption était recommandée par le Directoire, ont été adoptées, à chaque fois à une majorité significative.

4. INFORMATIONS DE L'ARTICLE L. 225-100-3 DU CODE DE COMMERCE

Les informations prévues par l'article L. 225-100-3 du Code de commerce figurent dans le Document de Référence de la Société.

5. TABLEAU DE SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS DU CODE AFEP MEDEF NON APPLIQUEES PAR LA SOCIETE

Code AFEP MEDEF	NON CONFORMITE	EXPLICATION
Le code recommande que tous les membres du comité d'audit doivent présenter des compétences financières et comptables (§14.3.1)	Le règlement intérieur du Conseil de surveillance, conformément aux dispositions de l'article L.823-19 du Code de commerce, ne prévoit l'obligation que pour un membre du comité d'audit au moins de présenter des compétences financières et comptables	Les dispositions du règlement intérieur sont conformes à la loi et à la taille, aux ressources et aux enjeux comptables de la Société. En tout état de cause, MM Brisson, Langlois et Jorgensen disposent, au regard de leur parcours professionnel, des compétences requises
Au moins deux tiers des membres du comité d'audit doivent être indépendant (§14.1)	Seulement un membre sur trois du Comité d'audit est indépendant	Le Comité d'audit est composé de Monsieur Patrick Langlois, Président du Comité, Monsieur Gilles Brisson et Novo Nordisk A/S, représentée par Monsieur Lars F. Jorgensen. Concernant l'article 14.1 du Code AFEP/MEDEF sur l'indépendance des membres du comité d'audit, le Conseil de surveillance estime que, même si Monsieur Brisson est formellement le seul membre indépendant du comité d'audit, les compétences et la notoriété de son président, Monsieur Langlois, lui garantissent le degré d'autonomie requis.
Le code recommande un renouvellement des mandats des membres du Conseil de surveillance par tranche. (§12)	Les mandats des membres du Conseil de surveillance sont renouvelés en même temps et non par tranches.	Ce choix s'explique par la courte durée des mandats (deux ans), qui permet de renouveler régulièrement les membres du Conseil de Surveillance et, de l'avis de la Société, d'arriver aux mêmes fins.
Lorsqu'un dirigeant devient mandataire social de l'entreprise, il est recommandé de mettre fin à son contrat de travail qui le lie à la société (§19)	Le Président du Directoire cumule un contrat de travail avec un mandat social	Le Conseil de Surveillance, lors du renouvellement du mandat de Monsieur Brailly le 29 juin 2011 a autorisé Monsieur Brailly à cumuler son contrat de travail et son mandat, étant rappelé qu'il ne perçoit aucune rémunération au titre de ce mandat, comme les autres membres du Directoire

CHAPITRE 2. PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

Le dispositif de contrôle interne mis en place par la Société s'appuie sur les recommandations formulées dans «les dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne, cadre de référence : guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites » mis à jour et publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

Le dispositif est applicable à la société mère Innate Pharma et sa filiale Innate Pharma Inc., détenue à 100%. Il est précisé que des procédures de contrôle interne propres à chaque filiale en fonction de leur organisation, de leurs spécificités opérationnelles et de leurs facteurs de risques, pourront à l'avenir être mises en place.

2.1 DÉFINITION ET OBJECTIFS DU CONTRÔLE INTERNE

Dans la Société, le contrôle interne est un processus mis en place sous la responsabilité du Conseil de Surveillance, du Directoire, du Comité exécutif, de l'encadrement et du personnel.

Il comprend un ensemble de moyens, de comportements, de procédures et d'actions adaptés aux caractéristiques propres de la Société et contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources, et il doit permettre de prendre en compte de manière appropriée les risques significatifs, qu'ils soient opérationnels, financiers ou de conformité.

Le dispositif de contrôle interne vise à donner une assurance raisonnable :

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

Le dispositif contribue à la prévention et à la maîtrise des risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixée la Société. La maîtrise des risques liés aux opérations et à l'information comptable et financière a notamment pour objectif de (i) fournir des outils de gestion de la politique générale d'entreprise aux dirigeants, (ii) fournir une information comptable et financière fiable aux actionnaires et au public et (iii) se conformer aux lois et règlement applicables.

Néanmoins, le processus de contrôle interne de la Société repose essentiellement sur des moyens humains. Ainsi, s'il peut donner une assurance raisonnable, il n'a pas vocation à garantir de façon absolue la maîtrise des risques touchant la Société.

2.2 POLITIQUE DE LA SOCIÉTÉ EN MATIÈRE DE CONTRÔLE INTERNE

La politique de contrôle interne est déterminée en fonction des objectifs de la Société.

L'une des préoccupations majeures d'Innate Pharma est d'assurer la maîtrise de ses activités. La Direction a ainsi soutenu la mise en place d'un système qualité certifié ISO 9001 et a poursuivi son engagement en évaluant et améliorant son dispositif de contrôle interne.

De par son modèle économique, la Société fait appel à des investisseurs en capital, et de par la nature de son activité en « recherche et développement de candidat-médicaments dans le domaine de l'immunothérapie », la Société est largement exposée à des risques de différentes natures, qu'ils soient financiers, juridiques, stratégiques ou opérationnels. Aussi, Innate Pharma accorde une importance particulière à l'identification et à la maîtrise de ces risques et souhaite pouvoir donner à ses actionnaires une vision pertinente de son environnement de risques.

La mise en œuvre du dispositif de contrôle interne s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue et progressive visant à répondre aux principes élaborés par l'AMF.

Afin de formaliser le dispositif de contrôle, un manuel de contrôle interne a été rédigé et est régulièrement mis à jour. Il définit la politique de la Société en matière de contrôle, expose les responsabilités et définit l'ensemble des dispositions contribuant à la maîtrise de ses activités et participant au contrôle interne.

2.3 RESPONSABILITÉS EN MATIÈRE DE CONTRÔLE INTERNE

Le Conseil de Surveillance de la Société est, par sa mission, le premier acteur du contrôle interne.

Le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et des nominations et le Comité des transactions sont les principaux outils dont dispose le Conseil de Surveillance dans sa mission de contrôle interne.

Les membres du Directoire, du Comité exécutif, de l'encadrement et l'ensemble du personnel sont les acteurs du dispositif de contrôle interne.

Le processus d'identification et d'évaluation des risques est piloté par le responsable Qualité en collaboration avec le Directeur Administratif et Financier. Ce dernier est en charge de la mise en œuvre, de la formalisation et de la supervision du dispositif de contrôle interne au sein de la Société. Il rend compte de ses missions au Directoire, au Président du Comité d'audit et au Président du Conseil de Surveillance. La mise en œuvre des actions visant à réduire les risques est intégrée au système Qualité ou de Contrôle Interne en fonction de la nature des risques.

Des évaluations intermédiaires peuvent être réalisées en cas d'un changement majeur pouvant impacter le profil de risques de la Société.

2.4 LA DIFFUSION D'INFORMATIONS PERTINENTES

2.4.1 La communication externe

En tant que société cotée, la Société respecte des règles strictes quant à la diffusion d'informations. Un code éthique précise que l'ensemble des collaborateurs a un devoir de confidentialité vis-à-vis de certaines informations et une charte de déontologie boursière précise les obligations de confidentialité et de discrétion vis-à-vis des « informations dites privilégiées ». Une liste des personnes « initiées » a été mise en place.

Des communiqués de presse sont diffusés régulièrement. Ils sont rédigés en interne et font l'objet d'un processus de revue des membres du Comité exécutif, du Directoire et du Conseil de Surveillance pour les informations à caractère stratégique ou financier. Par ailleurs, les communiqués de presse concernant les comptes semestriels et annuels sont revus et discutés en Comité d'audit.

Le document de référence faisant état des principales informations financières et notamment d'un examen de la situation financière et du résultat de la Société, des principaux facteurs de risques, d'un aperçu des activités ainsi que des règles de gouvernance est mis à jour chaque année.

Les informations concernant la Société sont accessibles sur le site internet www.innate-pharma.fr.

2.4.2 La communication interne

En interne, la Société a mis en place un certain nombre d'outils de diffusion et de partage d'information.

Les informations relatives à la politique et aux objectifs de la Société sont diffusées globalement lors de réunions annuelles intitulées « Politique et Objectifs ». Les membres du Comité exécutif échangent et partagent l'information qui concernent la Société en général et leurs domaines d'intervention en particulier avec leurs subordonnés dans différents forums d'échange *ad hoc*.

Comme expliqué ci-dessus, le Comité exécutif revoit mensuellement l'information stratégique, budgétaire et comptable et en rend compte au Directoire et au Conseil de Surveillance.

Concernant les opérations, un outil de Gestion Electronique des Documents (GED) permet d'assurer l'accessibilité et la gestion des procédures du Système Qualité. Cette base documentaire permet également d'assurer la traçabilité des activités de recherche et de développement.

2.5 RECENSEMENT ET ANALYSE DES RISQUES

Les facteurs de risques identifiés à ce jour par la Société sur la base des procédures décrites ci-après sont présentés au chapitre 5 « Facteurs de risques » du Document de Référence.

La démarche de cartographie des risques de l'entreprise est l'une des étapes premières et majeures de la mise en place et de l'optimisation d'un dispositif de contrôle interne. En effet, l'identification et l'évaluation des risques permettent de définir des actions nécessaires à une meilleure maîtrise des risques, ces actions constituant le dispositif de contrôle interne.

A ce jour la macro-cartographie des risques a permis d'identifier les familles de risques suivantes : financier, juridique, opérationnel, règlementaire, ressources humaines, stratégique, environnement/sécurité/installations, commercial, partenariat, communication/réputation, système d'information et fraude. Une revue régulière de la macro-cartographie des risques et des plans d'actions associés est réalisée.

Le bilan et les conclusions de la revue ont permis de construire le programme d'audits internes 2013 qui a été présenté au Comité Exécutif dans sa séance du 14 janvier 2013.

Les risques résiduels seront présentés et discutés en Comité d'audit.

Les principales familles de risques sont :

- les risques stratégiques comprenant les risques liés à l'échec clinique d'un produit,
- les risques opérationnels comprenant les risques liés au développement des produits,
- les risques liés à la politique de partenariat, et
- les risques financiers, comprenant notamment l'impossibilité de financement de l'activité.

La Société distingue trois types de risques liés à l'information comptable et financière :

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

Dans le cadre d'une approche complémentaire de l'approche décrite ci-dessus car partant directement des actions de contrôle en place, la Société s'appuie également sur les travaux effectués par ses Commissaires aux comptes et sur leurs recommandations discutées annuellement en Comité d'audit et en Conseil de Surveillance. A ce titre, la matrice des contrôles clés a été revue et mise à jour en décembre 2012. Les résultats de cette évaluation externe par les Commissaires aux comptes seront présentés et discutés en Comité d'audit ainsi qu'en Conseil de Surveillance.

2.6 ENVIRONNEMENT DE CONTRÔLE

2.6.1 LES PROCÉDURES RELATIVES AUX PROCESSUS OPÉRATIONNELS

La Société est entrée dès sa création dans une démarche qualité qui l'a conduite à être certifiée ISO 9001 dès 2005, pour ses activités de recherche et développement de médicaments dans le domaine de l'immunothérapie. Depuis, la certification a été reconduite chaque année.

Le système qualité est l'un des dispositifs majeurs de maîtrise des risques opérationnels.

L'application des instructions et des orientations stratégiques fixées par la Direction est en partie définie dans le cadre du processus Politique et Objectifs.

Le fonctionnement et la maîtrise des opérations sont décrites dans le cadre du Système Qualité qui couvre les processus suivants :

- Politique et objectifs,
- Gestion du système qualité,
- Ressources humaines : management des compétences,
- Recherche et développement (pré-clinique et clinique),

- Opérations pharmaceutiques,
- Achats,
- Animalerie,
- Gestion des équipements scientifiques,
- Gestion des bâtiments et des installations,
- Informatique.

Cette organisation du système qualité est le premier élément du contrôle interne des risques opérationnels. La mise en application des dispositions décrites par le Système Qualité sont vérifiées régulièrement via la conduite d'audits internes.

La prise en compte des aspects de conformité aux lois et règlements est décentralisée sur les acteurs des processus (pilotes de processus, chefs de programme, chefs de projet).

2.6.2 LES PROCÉDURES RELATIVES A L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

Facteurs organisationnels concourant à la limitation des risques

La Société considère que les risques en matière de gestion financière sont aujourd’hui limités pour les raisons suivantes :

- D'une façon générale la Direction de la Société et plus particulièrement le personnel du service comptabilité et finance sont de par leurs formations et expériences, sensibilisés aux questions de contrôle interne et répondent de façon positive aux recommandations faites par le Comité d'audit et par les Commissaires aux comptes ;
- La Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers, et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives ;
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les travaux semestriels et annuels de production comptable, avant présentation aux Commissaires aux comptes ;
- Des intervenants indépendants sont mandatés pour le calcul des provisions pour indemnités de départ à la retraite ;
- La gestion de la paye est sous-traitée à l'expert-comptable ;
- La responsabilité de la communication financière externe est confiée uniquement aux membres du Directoire ainsi qu'à un Directeur, Relations Investisseurs, dont la fonction a été créée en 2007.

Depuis le 1^{er} mars 2011, Catherine Moukheibir, membre du comité exécutif, assure la stratégie financière de la Société dans le cadre d'un contrat de consultant. Elle est également membre du Directoire.

La Société dialogue de façon régulière avec ses Commissaires aux comptes, son Comité d'audit et avec des tiers pour l'interprétation ou la mise en place des nouveaux principes comptables applicables français et IFRS, ainsi que pour toute mesure touchant au contrôle interne.

Le livre des procédures comptables et financières définit les principes comptables, les responsabilités, les dispositions ainsi que les principales procédures en vigueur dans les opérations de la Société.

2.6.3 ELEMENTS DE CONTRÔLE EN PLACE

Avec la mise à jour régulière de la macro-cartographie des risques permettant de revoir et de réévaluer les risques et les actions de maîtrise mais également par le travail régulier avec les Commissaires aux comptes dans le cadre de leur mission générale sur une approche partant des contrôles clés en place, la Société considère qu'elle s'est dotée de moyens nécessaires à la mise en place d'outils de contrôle appropriés. Ce dispositif complète le rôle actif joué par le Comité d'audit en la matière.

La Société dispose également d'un système d'information de gestion, IP Center, qui intègre progressivement les différentes procédures de gestion susceptibles de représenter un risque eu égard à leur poids économique pour la Société. Il existe ainsi un module informatisé de gestion des commandes, régulièrement mis à jour, visant à s'assurer qu'aucune commande n'est émise par la Société sans avoir été vérifiée puis autorisée par les personnes disposant de la délégation adéquate. L'informatisation de ce processus permet également de mieux s'assurer du respect des règles de césure (séparation des exercices comptables).

De plus, il existe une fonction dédiée aux achats. Ses responsabilités vont de la négociation des prix avec les fournisseurs au contrôle de la bonne réalisation des prestations avant le règlement.

La gestion des contrats est intégrée à l'IP Center. Le module de gestion des contrats permet à la Société de mieux appréhender ses engagements, en proposant en lecture rapide une vue d'ensemble des contrats signés ou à la signature et permettant de rapprocher les informations contractuelles des éléments comptables en découlant.

L'IPCenter, qui fonctionne comme un gestionnaire de bases de données et permet d'extraire des éléments de différents logiciels, dont le logiciel comptable de la Société, est également un outil de formalisation du processus budgétaire et du suivi de la réalisation de ce budget. Ce suivi est renforcé par la mise en place d'un module spécifique à l'activité clinique permettant de suivre l'état d'avancement des essais en cours selon deux critères : le nombre de patients inclus ainsi que la durée de l'essai.

Un logiciel de gestion des temps et des activités a été mis en place afin d'améliorer la gestion des ressources et notamment d'améliorer l'identification des besoins et de calculer les pourcentages d'allocation par projets. Ce logiciel contribue également à améliorer le suivi de la gestion et de la documentation des subventions et du crédit d'impôt recherche.

Des matrices de contrôles ont été formalisées pour les cycles comptables suivants : « Achats », « Paie » et « Immobilisations ». Ces matrices permettent d'identifier, pour chaque risque, le ou les contrôles mis en place afin de couvrir ce risque. Ont également été documentées des grilles de séparation des tâches permettant de s'assurer qu'aucune incompatibilité majeure n'existe en termes de séparation des fonctions. Une matrice de contrôles relative au processus de clôture a été également été formalisée.

2.7 PILOTAGE ET SURVEILLANCE DU DISPOSITIF DE CONTROLE INTERNE

Le Directoire exerce une activité de pilotage et de supervision du dispositif de contrôle interne en s'assurant de sa pertinence et de son adéquation au regard des objectifs de la Société.

Le pilotage permanent s'inscrit dans le cadre des activités courantes et comprend les contrôles réguliers effectués par le Comité exécutif. L'existence d'un système de management de la qualité contribue à la surveillance du dispositif en permettant de maîtriser les changements liés aux processus ainsi qu'à la documentation, d'identifier les non conformités et d'analyser les indicateurs d'efficacité des processus établis. La Revue de Direction, réalisée deux fois par an, permet ainsi de réaliser un bilan de l'efficacité du système qualité.

Une surveillance périodique via la conduite d'audits internes a également été mise en place. Le programme d'audits internes intègre à la fois des audits « qualité » permettant ainsi d'évaluer l'application des procédures mises en place ainsi que des audits « de contrôle interne » permettant de s'assurer de l'adéquation, avec la réglementation et les besoins de la société, des dispositions de Contrôle Interne et notamment de la réalisation des contrôles.

Le Conseil de Surveillance est informé, de façon régulière et autant que nécessaire, par le Directoire, des dispositions relatives à la gestion des risques et au contrôle interne. Le Comité d'audit évalue chaque année l'efficacité des procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société. Les résultats de cette évaluation sont transmis au Conseil de Surveillance par le Président du Comité d'audit.

Le présent rapport, rédigé annuellement par le Président du Conseil de Surveillance, rend compte des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de Surveillance et des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

2.8 BILAN DES ACTIONS MENÉES AU COURS DE L'EXERCICE 2012

Plusieurs actions concourant à l'amélioration du contrôle interne ont été mises en place au cours de l'année.

Un module supplémentaire de l'IP Center a été développé afin d'automatiser certaines écritures comptables, réduisant ainsi le risque d'erreurs de saisie.

Des procédures ont été rédigées afin de formaliser les conditions d'attribution et d'utilisation des cartes bancaires société.

Suites aux axes de recommandations présentés par les Commissaires aux comptes au Comité d'audit du 5 mars 2012, les actions suivantes ont été réalisées :

- un inventaire des matériels de laboratoires et des agencements généraux a été réalisé afin de fiabiliser le fichier des immobilisations. Cet inventaire a couvert environ 65% de la valeur nette comptable des immobilisations de la Société (selon les comptes statutaire en normes comptables françaises),
- un mémorandum présentant l'appréhension du risque de fraude au sein de la Société a été rédigé,
- la charte de déontologie boursière et le code d'éthique ont été mis à jour.

2.9 PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION

Suite aux travaux réalisés au cours des dernières années, la Société estime être parvenue à un degré de maturité en termes de contrôle interne, satisfaisant eu égard à sa taille et ses activités. Dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue, des réflexions et des actions sont menées de façon régulière.

2.10 CONCLUSIONS SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES

Aux vues des dispositions présentées dans ce présent rapport, le niveau de formalisation du dispositif de contrôle interne est jugé satisfaisant.

Les règles de fonctionnement des différents organes de la Société impliqués dans le contrôle interne permettent, à notre sens, d'assurer la séparation des activités de gestion du Directoire et du Comité Exécutif et de contrôle du Conseil de Surveillance et de ses comités.

L'organisation qualité, le dispositif de contrôle interne ainsi que les réunions fréquentes du Directoire et du Comité exécutif permettent de maîtriser de manière appropriée les risques tels qu'ils ressortent de la macro-cartographie des risques.

La Société a la volonté de poursuivre l'utilisation de la méthodologie d'analyse des risques et de continuer à la rendre plus opérationnelle afin qu'elle devienne un véritable outil de management et d'aide à la décision.

Innate Pharma entend par ailleurs continuer de se conformer à la réglementation ainsi qu'aux recommandations de place et d'étudier les pratiques de marché afin de maintenir un standard approprié en la matière.

Le 4 mars 2013,

Le Président du Conseil de Surveillance

**ANNEXE 2. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ETABLI EN APPLICATION DE
L'ARTICLE L. 225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT
DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE LA SOCIETE INNATE PHARMA SA, EXERCICE
CLOS LE 31 DECEMBRE 2012**

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société INNATE PHARMA SA et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil de surveillance un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-68 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-68 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

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

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

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

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

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L.225-68 du Code de commerce.

Fait à Marseille, le 18 mars 2013

Les Commissaires aux Comptes

Audit Conseil Expertise SA
Membre de PKF International

PricewaterhouseCoopers Audit

Nicolas Lehnertz

Vincent Thyssen

ANNEXE 3. EXTRAIT DU RAPPORT DE GESTION DU DIRECTOIRE – COMPTES DE L’EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012

Résultats de l’activité au cours de l’exercice 2012

Comptes sociaux

Les comptes sociaux de la Société pour l’exercice clos le 31 décembre 2012 ont été élaborés et présentés conformément aux normes comptables françaises.

Les principales différences avec les comptes consolidés concernent la valorisation des paiements en actions, qui n’existe pas en normes comptables françaises, la comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche (activés en charges constatées d’avance en normes françaises), les opérations de location-financement (crédit-bail), qui sont considérées comme des charges uniques de location en comptabilité française, les écritures relatives aux amortissements dérogatoires ainsi que les gains et pertes actuarielles relatifs à la provision pour indemnités de départ à la retraite. Enfin, les comptes consolidés incluent le résultat et l’activité de toutes les sociétés filiales. L’analyse des variations comptables présentée au paragraphe 2.1 du présent rapport peut néanmoins s’étendre à l’analyse des comptes sociaux de la Société.

En normes comptables françaises, le résultat net fait ressortir une perte de 3,7 millions d’euros pour l’exercice clos le 31 décembre 2012, contre une perte nette de 8,4 millions d’euros au 31 décembre 2011. La Société propose d’affecter au compte « Report à Nouveau » la perte de l’exercice clos le 31 décembre 2012 s’élevant à 3,7 millions d’euros. Après affectation de ce résultat, le compte « Report à Nouveau » représentera une perte de 81,2 millions euros.

ANNEXE 4. RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Innate Pharma S.A.
Société anonyme à directoire et conseil de surveillance
au capital social de 1 884 339,70 euros
réparti en 37 686 794 actions de nominal 0,05 euro
Siège social : 117 Avenue de Luminy
13009 Marseille
424 365 336 RCS Marseille

RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Modifié le 28 juin 2012

PREAMBULE

Le Conseil de surveillance de la société Innate Pharma (la « Société ») a décidé d'adopter lors de sa séance du 28 juin 2012 les règles de fonctionnement suivantes, qui constituent le règlement intérieur du Conseil de surveillance (le « **Règlement Intérieur** »).

Le Règlement Intérieur a notamment pour objet de :

- préciser la composition, l'organisation, le rôle et les pouvoirs du Conseil en reprenant, précisant et, le cas échéant, complétant certaines dispositions légales et statutaires existantes ;
- optimiser l'efficacité des réunions et des débats et servir de référence pour l'évaluation périodique que le Conseil fera de son fonctionnement ;
- et de manière plus générale, inscrire le contrôle permanent exercé par le Conseil sur la gestion de la Société par le Directoire dans le cadre des règles les plus récentes garantissant le respect des principes fondamentaux du gouvernement d'entreprise.

Chaque membre du Conseil est individuellement tenu au respect du Règlement Intérieur.

Dans le Règlement Intérieur, les expressions « Conseil de surveillance » ou « Conseil » et « Assemblée générale » désignent respectivement le Conseil de surveillance de la Société et l'Assemblée générale de la Société.

Le Règlement Intérieur est à usage interne et ne se substitue pas aux statuts de la Société mais les met en œuvre de façon pratique. Il ne peut donc être opposé à la Société par des tiers. Son existence sera portée à la connaissance des actionnaires de la Société.

I. COMPOSITION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 1. COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, sous réserve des dispositions légales applicables en cas de fusion.

Les membres du Conseil sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale des actionnaires, pour une durée de deux années. Ils sont indéfiniment rééligibles au terme de leur mandat.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges des membres du Conseil, le Conseil de surveillance peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Ces nominations sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Le membre du Conseil nommé en remplacement d'un autre membre du Conseil ne demeure en fonction que le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil devront être choisis en raison de leur compétence, de leur diversité d'expériences, de leur volonté d'être associés à la définition et à la mise en œuvre de la stratégie de la Société et de ses filiales, le cas échéant, et ainsi que de la contribution qu'ils peuvent apporter aux travaux du Conseil de surveillance.

Les propositions de nomination sont préalablement examinées par le Comité des rémunérations et des nominations visé à l'article 10 du Règlement Intérieur.

Le nombre des membres du Conseil personnes physiques et représentants permanents de personnes morales ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans ne pourra être supérieur au tiers des membres du Conseil en fonction.

Le Conseil de surveillance nomme également, en fixant la durée de ses fonctions, un secrétaire qui sera choisi, soit parmi les membres du Conseil, soit en dehors d'eux. Il est remplacé par simple décision du Conseil de surveillance.

Par ailleurs, conformément à l'article 23 des statuts, l'Assemblée générale peut nommer, à sa discrétion un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs personnes morales sont représentés par leurs représentants légaux ou par toute personne physique dûment mandatée à cet effet.

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

ARTICLE 2. MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

2.1 PRÉSENCE DE MEMBRES INDÉPENDANTS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La moitié des membres au moins sont désignés parmi des personnalités indépendantes et libres d'intérêts par rapport à la Société au sens de l'article 2.2 du Règlement Intérieur ci-dessous.

2.2 DÉFINITION ET CRITÈRES DU MEMBRE INDÉPENDANT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Au sens de la Société, un membre du Conseil de surveillance est un membre indépendant lorsque :

- il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement, et

- il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société.

Ainsi, le membre indépendant ne doit pas :

- être salarié ou mandataire social de la Société ou, le cas échéant, de l'une de ses filiales, salarié ou administrateur d'un actionnaire détenant le contrôle seul ou de concert, de la Société, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- être un client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement :
 - significatif de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
 - ou pour lequel la Société ou l'une de ses filiales représente une part significative de l'activité ;
- avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
- avoir été auditeur de la Société, ou, le cas échéant de l'une de ses filiales au cours des cinq dernières années ;
- être mandataire social de l'entreprise depuis plus de douze ans ;
- recevoir ou avoir reçu de rémunération supplémentaire importante de la Société ou de l'une de ses filiales en dehors de jetons de présence, y compris la participation à toute formule d'options sur actions ou toute autre formule de rémunération liée à la performance.

Le Conseil peut estimer qu'un membre du Conseil, bien que remplaçant les critères ci-dessus, ne doit pas être qualifié d'indépendant compte tenu de sa situation particulière ou de celle de la Société, eu égard à son actionnariat ou pour tout autre motif.

2.3 PROCÉDURE DE QUALIFICATION DES MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La qualification de membre indépendant du Conseil est débattue par le Comité des rémunérations et des nominations.

Le Conseil de surveillance doit porter les conclusions de son examen à la connaissance des actionnaires.

Si la situation d'indépendance d'un membre du Conseil vis-à-vis de la Société venait à changer, il devra en informer le Président du Conseil par écrit sans délai afin de permettre au Président du Conseil d'en informer le Conseil et l'assemblée des actionnaires.

ARTICLE 3. RÉUNIONS ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

3.1 RÉUNIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins quatre fois par an au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation. Le Conseil de surveillance entend le rapport du Directoire au moins une fois par trimestre.

Les convocations sont faites par le Président du Conseil ou son Vice-Président, par tous moyens, notamment par courrier, Internet ou télécopie ou même verbalement en principe au moins deux jours calendaires avant la réunion du Conseil, sauf cas d'urgence. L'ordre du jour de la réunion, les documents (notamment le texte des projets de délibérations) sont joints aux convocations et envoyés dans les mêmes délais.

Le Président du Conseil fixe l'ordre du jour des réunions du Conseil. Si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un membre au moins du Directoire ou des membres du Conseil constituant au moins le tiers du Conseil peuvent demander au Président du Conseil de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé. Le Président du Conseil doit convoquer celui-ci à une date qui ne peut pas être postérieure de plus de quinze jours à celle de la réception de la demande. A défaut les auteurs de la demande peuvent procéder d'eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

3.2 MANDAT

Un membre du Conseil de surveillance peut donner mandat à un autre membre du Conseil de surveillance pour le représenter dans une délibération du Conseil de surveillance. Le mandat peut être donné par tout moyen écrit attestant sans ambiguïté de la volonté du mandant. Chaque membre ne peut représenter qu'un seul autre membre. Le Conseil de surveillance est le seul juge de la validité du mandat.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

3.3 DÉLIBÉRATION

Les délibérations du Conseil de surveillance ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés, chaque membre disposant d'une voix. Le Président du Conseil dirige les débats. Néanmoins, en cas d'empêchement du Président du Conseil, le Vice-Président remplit les fonctions et les prérogatives définies par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du Conseil de surveillance qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication, permettant leur identification et garantissant leur participation effective. Ces moyens transmettent au moins la voix des participants et satisfont à des caractéristiques techniques permettant la retransmission continue et simultanée des délibérations. Par « participation effective », il est entendu que les moyens techniques mis en œuvre devront permettre en temps réel et de manière simultanée et continue, la transmission de la parole et/ou de l'image animée du membre du Conseil de surveillance.

Toutefois, la participation au Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication n'est pas possible pour l'adoption des décisions concernant la vérification et le contrôle des comptes annuels et l'établissement du rapport du Conseil de surveillance sur le rapport de gestion du Directoire.

Le Conseil de surveillance peut également autoriser, sans voix délibérative, des personnes non membres du Conseil de surveillance à participer à ses réunions.

La durée des séances doit être telle qu'elles permettent un examen et une discussion approfondis des matières relevant de la compétence du Conseil.

3.4 REGISTRE DE PRÉSENCE

Il est tenu un registre de présence signé par les membres du Conseil de surveillance participant à la séance.

Le secrétaire émargera le registre de présence en lieu et place des membres du Conseil qui, assistant aux séances du Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication, seront dans l'impossibilité de signer ce registre (pour eux et pour ceux qu'ils représentent).

ARTICLE 4. PROCÈS-VERBAUX

Les délibérations du Conseil de surveillance sont constatées par un procès-verbal signé par le Président de séance et au moins un membre du Conseil. Le procès-verbal est approuvé lors de la réunion suivante. A cet effet, il est adressé préalablement en projet à chaque membre du Conseil qui peut, le cas échéant, y apporter ses corrections.

Le procès-verbal de la séance indique le nom des membres du Conseil présents, réputés présents, conformément à la législation applicable, excusés ou absents. Il fait état de la présence ou de l'absence des personnes convoquées à la réunion du Conseil et de la présence de toute autre personne ayant assisté à tout ou partie de la réunion.

Le procès-verbal fait mention des moyens de visioconférence ou de télécommunication utilisés et du nom de chaque membre du Conseil qui a participé au Conseil de surveillance par ces moyens. A ce titre, il fait état de tout incident technique relatif à un moyen de visioconférence ou de télécommunication intervenu lors de la séance.

Les copies ou extraits de procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil, le Vice-Président ou un membre du Conseil de Surveillance.

ARTICLE 5. RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

5.1 MONTANT GLOBAL DÉCIDÉ PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Les membres du Conseil de surveillance peuvent recevoir, à titre de jetons de présence, une rémunération annuelle dont le montant global est déterminé par l'Assemblée générale et maintenu jusqu'à nouvelle décision d'une autre assemblée.

5.2 RÉPARTITION DES JETONS DE PRÉSENCE FIXÉE PAR LE CONSEIL

Le montant des jetons de présence ainsi alloué par l'Assemblée générale est librement réparti par le Conseil de surveillance, sur proposition ou avis du Comité des rémunérations et des nominations.

D'autre part, les membres du Conseil de surveillance pourront se voir attribuer des jetons de présence supplémentaires au titre de leurs fonctions au sein de l'un des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur.

L'allocation de jetons de présence se fera notamment sur la base d'un critère d'assiduité.

En ce qui concerne la part supérieure qui pourrait être versée aux membres du Conseil, également membres de Comités, le critère retenu sera également celui de l'assiduité.

L'ensemble des membres du Conseil bénéficieront du remboursement, sur justificatifs, des frais raisonnables de déplacement et d'hôtellerie ainsi que de tous les frais engagés pour leur permettre d'assister aux séances du Conseil.

Il en est de même pour les membres des différents Comités, lorsqu'ils sont membres du Conseil, pour les frais engagés en raison de leur présence aux réunions.

Par ailleurs, le Conseil fixe, le cas échéant, la rémunération des membres extérieurs des Comités du Conseil. Cependant, avant tout engagement pris pour le compte de la Société, un devis de ces rémunérations, et plus généralement le cadre contractuel de l'intervention de ces membres extérieurs, même non-rémunérés, devra être porté à la connaissance du Conseil qui devra l'approuver.

5.3 RÉMUNÉRATION DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Dans les conditions légales et réglementaires applicables, le Conseil de surveillance fixe, après examen du Comité des rémunérations et des nominations et sur sa proposition, la rémunération du Président du Conseil de surveillance.

5.4 RÉMUNÉRATIONS EXCEPTIONNELLES DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil peut également allouer des rémunérations exceptionnelles pour des missions ou mandats spéciaux confiés à ses membres conformément à l'article 7.2 du Règlement Intérieur. Dans ce cas, ces rémunérations sont soumises à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

5.5 NOMBRE D'ACTIONS A DÉTENIR

Chaque membre du Conseil de surveillance, personne physique ou morale ou représentant permanent, s'engage à détenir au moins une action de la Société pendant toute la durée de son mandat. Les actions acquises pour satisfaire à cette obligation doivent être détenues sous la forme nominative.

II. COMPÉTENCES ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 6. INFORMATIONS ET COMMUNICATIONS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A TOUTE EPOQUE DE L'ANNEE, LE CONSEIL DE SURVEILLANCE OPERE LES vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns. Le Président du Conseil ou le Vice-Président est tenu de communiquer à chaque membre du Conseil tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Les membres du Conseil de surveillance sont informés en même temps que la convocation à la réunion du Conseil, des éléments indispensables à l'examen des points sur lesquels est appelé à débattre le Conseil de surveillance.

De même, le président de chacun des Comités devra fournir préalablement à la réunion du Conseil, au Président du Conseil les rapports qui auraient été établis par les comités qu'il préside, dans le cadre de leur mission.

Le Conseil est informé, dans le cadre de son contrôle de la gestion du Directoire et par tous moyens, de la situation financière, de la trésorerie, des engagements de la Société ainsi que de tous événements et opérations significatifs relatifs à la Société.

Plus généralement, le Président du Directoire doit communiquer aux membres du Conseil toute information significative concernant la Société.

Le Président du Directoire communique au Conseil de surveillance au moins une fois par an les informations suivantes :

- un état des conventions, visées par les articles L. 225-86 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'année précédente ;
- l'état des engagements hors bilan souscrits par la Société ou, le cas échéant, l'une de ses filiales.

Les demandes d'information portant sur des sujets spécifiques sont adressées au Président du Directoire, ce dernier étant chargé d'y répondre dans les meilleurs délais.

Toute demande de renseignements complémentaires faite par un membre du Conseil, ainsi que la réponse de la Société, seront communiquées à tous les autres membres du Conseil afin de préserver l'égalité d'information.

Afin de compléter leur information, les membres du Conseil disposent également de la faculté de rencontrer les principaux dirigeants de la Société, y compris hors la présence des membres du Directoire. Dans ce dernier cas, ces derniers devront en avoir été informés au préalable par le Conseil.

ARTICLE 7. MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

7.1 DÉFINITION DES MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions légales en vigueur :

Le Conseil exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire.

A toute époque de l'année, le Conseil opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns, et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre, le Directoire présente un rapport au Conseil.

Dans le délai de trois mois à compter de la clôture de l'exercice, le Conseil vérifie et contrôle le rapport de gestion et les comptes annuels établis par le Directoire.

Le Conseil présente à l'assemblée générale ordinaire annuelle ses observations sur le rapport de gestion du Directoire, ainsi que sur les comptes de l'exercice.

De plus, le Conseil tient de la loi certaines attributions spécifiques et notamment :

- Autorisation des conventions dites « réglementées » au sens de la loi,
- Cooptation de membres du Conseil,
- Nomination des membres du Directoire,
- Fixation de la rémunération des membres du Directoire en tant que mandataires sociaux, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations,
- Désignation du Président du Directoire,
- Attribution du pouvoir de représentation à un ou plusieurs membres du Directoire,
- Nomination des membres des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur,
- Répartition des jetons de présence,
- Autorisation des cautions, avals et garanties,
- Autorisations de cessions d'immeubles, de cessions totales ou partielles de participations et de constitutions de sûretés,
- Transfert du siège social dans le même département ou dans un département limitrophe sous réserve de ratification par l'assemblée générale ordinaire,
- Approbation du rapport du Président du Conseil de surveillance sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur le contrôle interne.

7.2 POSSIBILITÉ DE CONFÉRER UNE MISSION À UN MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Lorsque le Conseil de surveillance décide qu'il y a lieu de confier à l'un (ou plusieurs) de ses membres ou à un (ou des) tiers une mission, il en arrête les principales caractéristiques. Lorsque le ou les titulaires de la mission sont membres du Conseil de surveillance, ils ne prennent pas part au vote.

Sur la base de cette délibération, il est établi à l'initiative du Président du Conseil un projet de lettre de mission, qui :

- définit l'objet précis de la mission ;
- fixe la norme, que devra prendre le rapport de mission ;
- arrête la durée de la mission ;
- détermine, le cas échéant, la rémunération due au titulaire de la mission ainsi que les modalités du paiement des sommes dues à l'intéressé ;
- prévoit, le cas échéant, un plafond de remboursement des frais de voyage et de déplacement ainsi que des dépenses engagées par l'intéressé et liées à la réalisation de la mission.

Le Président du Conseil soumet, s'il y a lieu, le projet de lettre de mission, pour avis, au Comité des rémunérations et des nominations ainsi qu'aux autres Comités, le cas échéant, intéressés et communique aux Présidents de ces Comités la lettre de mission signée.

Le Conseil se prononce ensuite sur la lettre de mission qui est soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Le rapport de mission est communiqué par le Président du Conseil aux membres du Conseil de surveillance.

ARTICLE 8. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Président du Conseil de surveillance organise et dirige les travaux du Conseil de surveillance, dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les membres du Conseil sont en mesure d'accomplir leur mission.

Le Président du Conseil rend compte, dans un rapport joint au rapport annuel de gestion, de la composition et du fonctionnement du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

Le Président du Conseil est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du Conseil. Le Président du Conseil est rééligible.

La limite d'âge prévue pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil de surveillance est de soixante-dix ans.

Si celui-ci vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office. Il restera toutefois en fonction jusqu'à la première réunion du Conseil de surveillance intervenant après la date à laquelle il aura dépassé l'âge limite.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président du Conseil, le Conseil de surveillance peut déléguer un membre du Conseil dans les fonctions de Président. En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée et elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président du Conseil.

III. COMITÉS

ARTICLE 9. COMITÉS – DISPOSITIONS COMMUNES

Le Conseil de surveillance peut instituer un ou plusieurs Comités spécialisés, permanents ou ad hoc, dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les statuts au Conseil de surveillance. Ces comités ont un caractère purement interne à la Société et ne disposent d'aucun pouvoir propre.

Les Comités permanents actuels sont les suivants :

- Comité des rémunérations et des nominations ;
- Comité des transactions ; et
- Comité d'audit.

Par ailleurs la Société a mis en place depuis 2000 un conseil scientifique consultatif (Scientific Advisory Board) composé de consultants externes.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil de surveillance.

Les Comités ont un rôle strictement consultatif. Le Conseil de surveillance apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque membre du Conseil reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités ni leurs éventuelles recommandations.

Chaque Comité comprendra au minimum deux membres et au maximum cinq membres. Les membres sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter.

Les Comités sont exclusivement composés de membres du Conseil.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat de membre du Conseil. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui de membre du Conseil.

La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Président du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence. Un Comité ne peut se tenir que si la moitié au moins des membres y participe, y compris par téléconférence ou visioconférence (dans le respect des dispositions de l'article 3.3).

Le Président de chaque Comité établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le Président de chaque Comité désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Ces comptes-rendus seront transmis au Président du Conseil. Ils seront conservés par la Société.

Les comptes-rendus des travaux et des recommandations de chaque Comité sont présentés, le cas échéant, par le Président du Comité ou par un membre du Comité au Conseil.

L'évaluation de l'activité des comités est exposée dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur les procédures de contrôle interne.

Le nombre de séances des Comités tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres des Comités à ces séances sont indiquées dans le rapport du Président du Conseil de Surveillance sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur les procédures de contrôle interne.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des propositions, recommandations et avis selon le cas. A cette fin, il peut procéder ou faire procéder à toutes études susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil de surveillance auprès de consultants externes.

Les Comités du Conseil de surveillance peuvent prendre contact, dans l'exercice de leurs attributions, avec les principaux dirigeants de la Société, après en avoir informé le Président du Conseil de surveillance et à charge d'en rendre compte au Conseil.

Les Comités du Conseil de surveillance peuvent également solliciter des études techniques externes sur des sujets relevant de leur compétence, aux frais de la Société, après accord du Président du Conseil de surveillance ou le Conseil de surveillance lui-même et à charge d'en rendre compte au Conseil.

Les membres du Conseil membres des Comités peuvent percevoir des jetons de présence supplémentaires attribués par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations.

ARTICLE 10. COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS ET DES NOMINATIONS

10.1 COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de membres du Conseil, dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations, ainsi que son Président, sont désignés par le Conseil de surveillance.

En ce qui concerne les réunions du Comité relatives aux propositions de nominations au Conseil, le Président du Conseil pourra être invité à y assister.

Le Comité des rémunérations et des nominations entend les membres du Directoire sur leur évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis, se réunit en dehors de leur présence pour évaluer leur performance individuelle et fait, après en avoir conféré avec eux, des recommandations au Conseil de Surveillance en ce qui concerne leur rémunération.

La durée de la mission des membres du Comité des rémunérations et des nominations est d'une année renouvelable.

10.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des rémunérations et des nominations pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des rémunérations et des nominations ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité des rémunérations et des nominations sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de surveillance de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des rémunérations et des nominations.

Fréquence des réunions: le Comité des rémunérations et des nominations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

10.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principales attributions :

- la rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :
 - recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;
 - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
 - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;
- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;
- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;
- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;

- Les évolutions salariales des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;
- La qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil ainsi que l'évaluation des candidats envisagés ;
- La nomination des membres du Directoire, des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;
- La composition des comités du Conseil ;
- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et
- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

ARTICLE 11. COMITÉ DES TRANSACTIONS

11.1 COMPOSITION

Le Comité des transactions est composé du Président du Conseil de surveillance et de membres du Conseil de surveillance dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des transactions ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

Le Comité des transactions entend les membres du Directoire sur la stratégie et les opportunités de développement et de partenariat envisagées. Le Comité des transactions formule des recommandations au Conseil de surveillance.

La durée de la mission des membres du Comité des transactions est d'une année renouvelable.

11.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des transactions pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des transactions ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité des transactions sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de surveillance de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des transactions.

Fréquence des réunions

Le Comité des transactions se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

11.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principale attribution d’analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« business » et « corporate ») pouvant s’offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l’acquisition de droits sur des produits ou l’acquisition d’autres sociétés) et à cet effet de :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l’opération ; et
- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

ARTICLE 12. COMITÉ D'AUDIT

12.1 COMPOSITION

Le Comité d’audit est composé uniquement de membres du Conseil de surveillance. Un membre au moins du Comité doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant (au sens de l’article 2).

La durée de la mission des membres du Comité d’audit est d’une année renouvelable.

12.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Le Comité d’audit, outre ses membres, peut inviter le Président du Conseil, le Vice-Président et les membres du Directoire à assister à ses réunions.

Un autre membre de la direction administrative et financière ainsi que la personne en charge du contrôle interne peuvent également participer à ces réunions.

Le Comité d’audit doit entendre les commissaires aux comptes de la Société dans le cadre de l’établissement des comptes semestriels et annuels. Le Comité peut en outre à tout moment obtenir des commissaires aux comptes toute précision utile à l’exercice de sa mission.

Les commissaires aux comptes peuvent par ailleurs demander un entretien auprès du Comité. Le Comité d’audit doit se réunir au moins une fois par an en présence des seuls commissaires aux comptes.

Les membres du Comité d’audit peuvent également se faire assister par un expert extérieur indépendant dans le cadre de leur mission.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité d’audit ou auxquelles il aura accès à l’occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité d’audit sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de surveillance de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité d’audit.

Fréquence des réunions

Le Comité d’audit se réunit chaque fois qu’il le juge nécessaire et au moins deux fois par an pour examiner les comptes semestriels et annuels de la Société, sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

Le Comité d'audit se réunit physiquement, par téléconférence ou vidéoconférence. Les décisions du Comité d'audit peuvent également se prendre par consultation écrite (courrier ou mail) sur le sujet du renouvellement des mandats des commissaires aux comptes ou du budget annuel d'audit.

Les commissaires aux comptes peuvent demander au Président du Conseil de surveillance la convocation du Comité s'ils le jugent nécessaire.

12.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité d'audit a pour principale attribution d'examiner les comptes semestriels et annuels, ainsi que toute autre information financière significative, afin d'éclairer le Conseil de surveillance sur leur contenu et de veiller à la fiabilité et la qualité des informations. Il a également pour mission de faire des recommandations au Conseil de surveillance sur le contrôle interne.

Sans entrer dans le détail des comptes, le Comité aura pour responsabilité, dans ce cadre, d'apprécier la fiabilité du système d'information qui concourt à leur établissement ainsi que la validité des positions prises pour traiter les opérations significatives.

Il examine les opérations financières importantes à l'occasion desquelles aurait pu ou pourrait se produire un conflit d'intérêts.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Comité d'audit a également pour mission de :

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,
- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société ou de l'une de ses filiales et sa mise en œuvre.

Le Comité peut également prendre en charge toutes les questions que le Conseil de surveillance veut bien lui soumettre.

Information financière

Il doit ainsi notamment :

- Prendre connaissance du programme général de travail mis en œuvre par les commissaires aux comptes ainsi que des différents sondages auxquels ils ont procédé,
- Examiner les comptes semestriels et annuels avant qu'ils soient soumis au Conseil de surveillance et en particulier :
 - étudier la pertinence et la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes,
 - contrôler l'intégrité de l'information financière publiée par la Société,
 - revoir les principales estimations effectuées par la direction,
 - prendre connaissance des commentaires des commissaires aux comptes ainsi que le cas échéant des ajustements significatifs résultant des travaux d'audit.
- Examiner les risques, les litiges et les engagements hors bilan significatifs,
- Procéder à un examen régulier, avec la direction, des principaux risques financiers et le cas échéant, donner un avis sur les opérations financières significatives de la Société ou de l'une de ses filiales, et
- Examiner le programme des travaux, les conclusions et les recommandations des commissaires aux comptes.

Contrôle interne

Le Comité a pour mission de suivre les travaux en matière de contrôle interne, d'audit de la Société et de gestion des risques.

Plus précisément s'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité vérifiera qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il évalue de manière régulière la qualité de ces procédures et, le cas échéant, notifie au Conseil de surveillance les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Il veille, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Il examine le projet de rapport du Président du Conseil de surveillance sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur les procédures de contrôle interne.

ARTICLE 13. COMITÉS AD HOC

En sus des Comités permanents, le Conseil de surveillance peut à tout moment constituer un ou plusieurs Comités ad hoc temporaires ou non, notamment chargés des conflits d'intérêts, dont il lui appartient de déterminer la composition et les modalités de fonctionnement.

ARTICLE 14. CENSEURS

Conformément à l'article 23 des statuts, l'Assemblée générale ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs participent à toutes les réunions du Conseil de surveillance, avec voix consultative, selon les modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres du Conseil de surveillance. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations décrites aux articles 15 à 20 ci-dessous.

IV. DÉONTOLOGIE DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 15. PRINCIPES

Chacun des membres du Conseil doit pouvoir exercer son mandat dans le respect des règles d'indépendance, d'éthique et d'intégrité.

Conformément aux principes de gouvernement d'entreprise, chaque membre du Conseil exerce ses fonctions de bonne foi, de la façon qu'il considère la meilleure pour promouvoir la Société et avec le soin attendu d'une personne normalement prudente dans l'exercice d'une telle mission.

Chaque membre du Conseil veille, en toutes circonstances, à préserver sa liberté d'analyse, de jugement, de décision et d'action et à rejeter toute pression, directe ou indirecte, pouvant s'exercer sur lui.

15.1 CONFIDENTIALITÉ

Les membres du Conseil, ainsi que toute personne assistant aux réunions du Conseil de surveillance, sont tenus à une obligation générale de confidentialité et de réserve en ce qui concerne les informations qui leur sont communiquées par la Société, qu'ils reçoivent avant ou dans le cadre des réunions du Conseil, dans le cadre des comptes-rendus, des documents qui leur sont remis pendant les séances du Conseil ou à l'occasion de demandes d'informations complémentaires ou des travaux des Comités. De manière générale, les membres du Conseil de surveillance sont tenus de ne pas communiquer à l'extérieur de la Société, en leur qualité de membre du Conseil, notamment vis-à-vis de la presse.

Les informations à caractère non public communiquées à un membre du Conseil de surveillance dans le cadre de ses fonctions lui sont données *intuitu personae*. Il doit en protéger personnellement la confidentialité et ne doit les divulguer en aucun cas. Cette obligation s'impose également aux représentants d'une personne morale membre du Conseil.

15.2 DEVOIR D'INDÉPENDANCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Dans l'exercice du mandat qui lui est confié, chaque membre du Conseil doit se déterminer indépendamment de tout intérêt autre que l'intérêt social de la Société. Chaque membre du Conseil s'engage à vérifier que les décisions de la Société ne favorisent pas une catégorie d'actionnaires au détriment d'une autre.

Chacun des membres du Conseil informera le Conseil de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel, actuel ou à venir dans lequel il est ou pourrait, directement ou indirectement, être impliqué. Il est tenu de s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les sujets concernés.

ARTICLE 16. INFORMATION DES MEMBRES DU CONSEIL

Avant d'accepter sa mission, chaque membre du Conseil doit prendre connaissance des textes légaux et réglementaires liés à sa fonction ainsi que des prescriptions particulières à la Société résultant des statuts et du présent règlement intérieur et des règles de fonctionnement des Comités.

ARTICLE 17. DÉCLARATION DES MEMBRES DU CONSEIL CONCERNANT LEUR SITUATION PERSONNELLE

Chaque membre du Conseil doit informer régulièrement la Société de l'évolution de sa situation personnelle, notamment de tout changement ou de la survenance de l'un des éléments suivants le concernant :

- existence et nature de liens familiaux entre membres du Conseil et avec le Directoire ou d'autres membres de la direction ;
- nom de toutes les Sociétés au sein desquelles un membre du Conseil sont ou ont été membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associés commandités, à tout moment durant ces cinq dernières années ;
- condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire ;
- empêchement par un tribunal (a) d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou (b) d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est rappelé que la Société est amenée, lors de la préparation de son document de référence et, le cas échéant, lors d'une opération financière requérant le visa de l'Autorité des marchés financiers sur un prospectus, de faire une déclaration relative aux éléments d'information ci-dessous. Il est donc de la responsabilité des membres du Conseil de surveillance d'informer la Société de toute information qui serait pertinente pour les besoins de ladite déclaration.

ARTICLE 18. CONTRÔLE ET ÉVALUATION DU FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Les membres du Conseil doivent être attentifs à la répartition et à l'exercice des pouvoirs et responsabilités respectifs des organes de la Société.

Les membres du Conseil doivent vérifier qu'aucune personne ne puisse exercer sur la Société un pouvoir discrétionnaire sans contrôle. Ils doivent s'assurer du bon fonctionnement des Comités créés par le Conseil de surveillance.

De manière régulière, le Conseil consacre un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement et sur son évaluation, ainsi que sur ceux des Comités qu'il a créés qui auront, le cas échéant, eux-mêmes effectué cet exercice. A cet effet, sur la base, notamment, des recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Conseil :

- fait le point sur ses modalités de fonctionnement ;
- évalue la qualité et l'efficacité des débats au sein du Conseil ;
- vérifie que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et vérifie l'accès à l'information des membres du Conseil et les conditions de préparation des réunions ;
- apprécie le rôle effectif du Conseil dans l'exercice de ses missions ;
- analyse les raisons d'éventuels dysfonctionnements perçus par le Président du Conseil, les membres du Conseil ou les actionnaires.

Le Président du Conseil de surveillance en informe les actionnaires dans son rapport sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur les procédures de contrôle interne.

Une réunion des membres du Conseil extérieurs à la direction générale, préparée par le Comité des rémunérations et des nominations, peut être organisée annuellement, sur demande du Comités des rémunérations, hors la présence du Président du Conseil et/ou du Vice-Président, le cas échéant, pour débattre sur l'évaluation de leurs performances.

ARTICLE 19. PRÉSENCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Chaque membre du Conseil s'engage à faire ses meilleurs efforts pour assister à l'ensemble des réunions du Conseil et le cas échéant, des Comités qu'il a créés, selon un calendrier préalablement arrêté qui lui est communiqué et à se rendre disponible pour celles qui présentent un caractère exceptionnel.

D'une manière générale, la présence de l'ensemble des membres du Conseil aux assemblées générales de la Société est recommandée.

Le nombre et l'ordre du jour des séances du Conseil tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres du Conseil à ces réunions doit être indiqué dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur la composition et le fonctionnement du Conseil et sur les procédures de contrôle interne.

ARTICLE 20. TRANSACTIONS SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

En application de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, des articles 223-22 à 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et de l'instruction n° 2006-05 du 3 février 2006 relative aux opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société, les dirigeants, les personnes assimilées aux dirigeants ainsi que les personnes qui leur sont étroitement liées (hors gérant de portefeuille agissant pour le compte de tiers, personnes morales mandataires sociaux au sein du groupe auquel appartient la Société, personnes morales mandataires sociaux agissant pour le compte de tiers) sont tenues de déclarer toute acquisition, cession, souscription ou échange de titres lorsque le montant global de ces opérations effectuées au cours de l'année civile est supérieur à 5 000 euros.

Ces personnes figurent sur une liste régulièrement mise à jour et transmise à l'AMF ainsi qu'aux intéressés. Elles s'abstiennent de toute opération dès lors qu'elles ont connaissance d'une information privilégiée.

Chacune de ces personnes est tenue de transmettre sa déclaration, accompagnée d'un avis d'opéré, à l'AMF dans les cinq jours de négociation suivant la réalisation de la transaction selon le modèle spécifié par l'instruction n° 2006-05 citée ci-dessus et de transmettre une copie de cette déclaration à la Société.

L'AMF publie ces déclarations sur son site internet. Ces déclarations sont également récapitulées dans le rapport de gestion présenté lors de l'Assemblée générale annuelle de la Société.

**ANNEXE 5. DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL
DE L'AMF**

Liste des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois et consultables sur le site internet de la Société www.innate-pharma.com

Thème	Date
Bilan annuel du contrat de liquidité d'Innate Pharma à la Société de Bourse Gilbert Dupont	4 Janvier 2013
Innate Pharma annonce son calendrier financier pour 2013 ainsi que ses prochains rendez-vous investisseurs	19 Décembre 2012
Annonce d'un essai clinique de Phase I avec IPH2102/BMS-986015 en combinaison avec ipilimumab	19 Décembre 2012
Premier patient traité dans l'essai EffiKIR	17 Décembre 2012
Données sur des essais cliniques avec IPH2101 dans le myélome multiple	11 Décembre 2012
Innate Pharma annonce son chiffre d'affaires pour les neuf premiers mois de l'année 2012 et fait le point sur sa trésorerie	14 Novembre 2012
Innate Pharma rencontre les actionnaires individuels au Salon Actionaria les 23 et 24 novembre 2012	7 Novembre 2012
Annonce du premier essai clinique sponsorisé par Bristol-Myers Squibb pour IPH2102/BMS-986015	30 Octobre 2012
Publication des résultats de l'essai clinique de Phase I dans la leucémie aigüe myéloïde avec IPH2101 dans le journal Blood	18 Octobre 2012
Résultats semestriels au 30 juin 2012	6 Septembre 2012
Autorisation réglementaire pour un essai clinique de Phase II randomisé avec IPH2102 dans la leucémie aigüe myéloïde	4 Septembre 2012
Bilan de fin du contrat de liquidité conclu avec NATIXIS, conclusion d'un nouveau contrat de liquidité avec GILBERT DUPONT	3 Septembre 2012
Nombre d'actions et droits de vote d'Innate Pharma au 1er juillet 2012	9 Juillet 2012
Toutes les résolutions proposées à Assemblée générale mixte du 28 juin 2012 ont fait l'objet d'un vote conforme aux recommandations du Directoire de la Société	2 Juillet 2012
Innate Pharma annonce la tenue de son assemblée générale annuelle le 28 juin 2012 à Marseille	11 Juin 2012
“L'immunologie et l'immunité innée, clés du traitement contre le cancer” telle est la conclusion de la table ronde qui a réuni un panel d'experts dont les deux prix Nobel de Médecine 2011	21 Mai 2012
Innate Pharma annonce son chiffre d'affaires au 31 mars 2012 et fait le point sur sa trésorerie	10 Mai 2012
Innate Pharma lance son Club des Actionnaires, Innate en Actions	18 Avril 2012
Des spécialistes internationaux de l'immunité innée se réunissent pour une table ronde exceptionnelle : «Immunité innée, de la découverte révolutionnaire à la révolution thérapeutique » - le 15 mai 2012, à Paris	16 Avril 2012
Résultats annuels 2011 : une année de consolidation pour Innate Pharma	6 Mars 2012
Innate pharma annonce des produits opérationnels en forte hausse en 2011	7 Février 2012
Un nouveau mécanisme de régulation du système immunitaire impliquant les cellules Natural Killer découvert par un des partenaires académiques majeurs d'Innate pharma et publié dans le magazine Science	20 Janvier 2012
Bilan semestriel du contrat de liquidité Innate Pharma avec la société Natixis Securities	2 Janvier 2012
Résultats annuels 2011 : une année de consolidation pour Innate Pharma	6 Mars 2012
Innate pharma annonce des produits opérationnels en forte hausse en 2011	7 Février 2012
Un nouveau mécanisme de régulation du système immunitaire impliquant les cellules Natural Killer découvert par un des partenaires académiques majeurs d'Innate pharma et publié dans le magazine Science	20 Janvier 2012
Bilan semestriel du contrat de liquidité Innate Pharma avec la société Natixis Securities	2 Janvier 2012

ANNEXE 6. HONORAIRE VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX

Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par la société
Le tableau ci-dessous présente les honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de son réseau pris en charge par la Société en 2011 et 2012 :

En euros	Audit Conseil Expertise – Membre de PKF International			
	Montant		%	
	2012	2011	2012	2011
Audit				
— Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	58 650	58 650	100	100
— Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes	-	-	-	-
Sous-total	58 650	58 650	100	100
Autres prestations				
— Fiscal	-	-	-	-
— Autres	-	-	-	-
Sous-total	-	-	-	-
TOTAL	58 650	58 650	100	100

(1) Les montant ci-dessus sont reportés hors taxes. Il n'y a pas d'autres prestations et diligences directement liées à la mission des commissaires aux comptes relevant des filiales.

En euros	PricewaterhouseCoopers Audit			
	Montant		%	
	2012	2011	2012	2011
Audit				
— Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et comptes consolidés	61 710	61 710	100	100
— Autres prestations et diligences directement liées à la mission du commissaire aux comptes.	-	-	-	-
Sous-total	61 710	61 710	100	100
Autres prestations				
— Fiscal	-	-	-	-
— Autres	-	-	-	-
Sous-total	-	-	-	-
TOTAL	61 710	61 710	100	100

(1) Les montant ci-dessus sont reportés hors taxes. Il n'y a pas d'autres prestations et diligences directement liées à la mission des commissaires aux comptes relevant des filiales.

ANNEXE 7. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES SUR LES CINQ DERNIERS EXERCICES

En milliers d'euros, sauf données par action	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Revenus des accords de collaboration et de licence	8 688	7 364	3 243	211	7 454	10 377
Financements publics des dépenses de recherche	5 602	5 474	4 407	4 109	4 286	3 905
Prestations de services accessoires	-	86	65	-	-	-
Produits opérationnels	14 290	12 924	7 716	4 320	11 740	14 282
Dépenses de recherche et développement	(19 148)	(20 897)	(18 032)	(14 041)	(14 843)	(13 418)
Frais généraux	(4 068)	(5 043)	(5 219)	(3 969)	(4 467)	(4 251)
Charges opérationnelles nettes	(23 216)	(25 940)	(23 251)	(18 010)	(19 310)	(17 668)
Résultat opérationnel (perte)	(8 926)	(13 016)	(15 535)	(13 690)	(7 570)	(3 386)
Produits financiers nets	173	1 154	910	32	590	185
Résultat net (perte)	(8 753)	(11 862)	(14 626)	(13 658)	(6 980)	(3 199)
Nombre d'actions en circulation						
Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers)	25 082	25 665	26 299	37 435	37 687	37 802
Résultat net par action (en euros par action)						
Perte nette par action (base non diluée)	(0,35)	(0,46)	(0,56)	(0,36)	(0,19)	(0,08)
Éléments du bilan						
Trésorerie et instruments financiers courants ⁽¹⁾	50 783	33 832	49 194	34 581	46 606	32 616
Total de l'actif	61 588	57 288	64 219	48 010	60 109	48 295
Total des capitaux propres	48 041	37 767	47 122	33 516	26 625	23 364
Total des dettes financières	3 647	8 534	8 277	7 487	6 770	4 505
Trésorerie nette (Trésorerie et instruments financiers courants – Total des dettes financières) ⁽¹⁾	47 136	25 298	40 917	27 094	39 836	28 111
Éléments du tableau des flux de trésorerie						
Variations du fonds de roulement	(2 438)	(5 619)	6 778	(666)	19 120	(8 560)
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations	(9 282)	(14 741)	(5 936)	(13 449)	12 986	(10 475)
Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement	4 974	22 521	18 940	(289)	2 445	(3 411)
Trésorerie nette provenant des activités de financement	631	623	22 559	(893)	(659)	(2 148)
Augmentation (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(3 677)	8 403	35 563	(14 631)	14 789	(16 022)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	6 159	2 482	10 885	46 448	31 818	46 606
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture *	2 482	10 885	46 448	31 818	46 606	30 584

* Ne tient pas compte des instruments financiers courants représentant respectivement 22 947 milliers d'euros, 2 746 milliers d'euros, 2 763 milliers d'euros et 2 032 milliers d'euros aux 31 décembre 2008, 2009, 2010 et 2012.

(1) La Trésorerie et instruments financiers courants et la Trésorerie nette (définie comme trésorerie et instruments financiers courants diminuée des dettes financières) ne sont pas des mesures comptables définies par les IFRS.

ANNEXE 8. ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

1. Introduction

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

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

En France, c'est la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat, telle que modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Cette loi a introduit les articles L. 1121-1 et suivants dans le Code de la Santé Publique dans un titre consacré aux recherches biomédicales.

2. Réglementation des essais cliniques

Chez l'homme, les essais cliniques sont habituellement conduits en trois phases généralement séquentielles mais qui peuvent se chevaucher et qui sont décrits en Annexe 10 du présent document de référence. Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique, obtenir des données complémentaires plus précises ou explorer une nouvelle indication thérapeutique. Une autorisation réglementaire est requise pour la réalisation d'essais cliniques. Les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

L'autorisation des essais cliniques

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Cette réglementation remplace le régime déclaratif issu de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 selon lequel un protocole de recherche biomédicale était présenté pour avis consultatif à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale et faisait l'objet d'une déclaration du promoteur de ce protocole auprès de l'ANSM avant le début des essais cliniques. Depuis le 27 août 2006, date d'application en France de ce nouveau dispositif législatif et réglementaire, avant de débuter, un essai clinique doit faire l'objet d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes et d'une autorisation de l'ANSM. L'ANSM assure la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé et hors produits de santé. D'une manière générale, l'Agence évalue l'efficacité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie.

Au titre de l'article L. 1123-7 du même code, le Comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. L'ANSM peut informer le promoteur qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur peut alors modifier le contenu

de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'ANSM, cette procédure ne pouvant toutefois être appliquée qu'une seule fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée. Aux termes du décret du 26 avril 2006, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, au titre de l'article L. 1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions du Code de la santé publique, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, et suspendre ou interdire cette recherche.

Aux États-Unis, une demande d'Investigational New Drug (« IND ») doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. Cette demande concerne les données scientifiques précoce nécessaires la mise en place de l'essai clinique d'un nouveau médicament et comprend les données de fabrication du produit, les données pré-cliniques, et les données cliniques dont le protocole d'essai clinique. A défaut d'objection de la FDA, la demande d'IND entre en vigueur 30 jours après réception. A tout moment durant cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert. En outre, chaque comité d'éthique (IRB, Institutional Review Board) ayant autorité sur un site clinique peut retarder voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients n'est pas assurée ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (« ICH »). En France, ces Bonnes Pratiques Cliniques (« BPC ») qui ont fait l'objet d'une décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain fixant les normes applicables, constituent un ensemble d'exigences de qualité dans le domaine éthique et scientifique qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques. La Directive n° 2005/28/CE du 8 avril 2005 a adopté également des principes de BPC dans le cadre du renforcement du dispositif réglementaire prévu par la Directive n° 2001/20/CE. L'autorité compétente désignée dans chaque État membre afin d'autoriser les essais cliniques doit ainsi prendre en compte, entre autres, la valeur scientifique de l'étude, la sécurité des participants et la responsabilité éventuelle du site clinique.

La conduite des essais cliniques

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

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

3. Réglementation des autorisations de mise sur le marché

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou l'ANSM ou la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ou NDA (New Drug Application) (pour les Etats-Unis) qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Aujourd'hui ce dossier est rédigé dans un format standardisé: le format CTD (Common Technical Document). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Le dossier d'AMM décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, les études non-cliniques et cliniques.

En Europe, il existe deux types de procédures de demande d'AMM : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre.

Procédures communautaires

Depuis 1965, un long travail d'harmonisation des législations pharmaceutiques des pays de la Communauté européenne a abouti à l'élaboration de nouvelles procédures d'octroi d'AMM pour l'enregistrement des médicaments. L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (*définie dans le règlement n°2309/93/CEE modifiée par le règlement n°726/2004/CEE*), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (*prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE*) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (*prévue dans la directive 2004/27/CE*).

- **la procédure centralisée** (obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les produits nouveaux ayant notamment pour objet le cancer, pour les médicaments ayant le statut de médicament orphelin, ainsi que, depuis le 20 mai 2008, les médicaments des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, et optionnelle pour les nouvelles substances actives) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'EMA. Une seule évaluation du dossier est effectuée au sein de l'EMA. Si l'autorisation est octroyée, elle est d'emblée valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne.
- **la procédure de reconnaissance mutuelle** : le laboratoire dépose son dossier dans l'un des Etats membres. Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres par une procédure dite de reconnaissance mutuelle.
- **la procédure décentralisée** : le laboratoire dépose son dossier simultanément dans tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

L'utilisation des procédures communautaires se généralise car depuis le 1er janvier 1998, l'enregistrement d'un médicament international (dans plus d'un pays de la Communauté européenne) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures.

Procédure nationale

A contrario, ce type de procédure est de moins en moins utilisé puisqu'il ne s'applique plus qu'aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

Depuis 2008, suite à une Directive européenne, il n'y a plus qu'un renouvellement unique de l'AMM, cinq ans après l'enregistrement initial. L'AMM est ensuite valable sans limitation de durée, sauf si les autorités demandent au laboratoire d'accomplir un renouvellement à titre exceptionnel (suite à un problème de pharmacovigilance par exemple).

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par le laboratoire, soit à la demande des autorités de santé lorsque apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité. L'AMM est alors annulée.

Les raisons du retrait du marché peuvent être diverses, notamment pour des raisons de santé publique : effet secondaire indésirable majeur, non-respect des règles de fabrication.

Procédures d'enregistrement à l'extérieur de l'Union Européenne

Les laboratoires pharmaceutiques souhaitant commercialiser leurs produits hors Union Européenne doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés. Par exemple :

- Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis
- Kosheisho pour le Japon

Afin de faciliter l'enregistrement dans ces pays, un processus d'harmonisation mondiale de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments a été mis en œuvre : ICH (International Conference on Harmonization).

Aux Etats-Unis, la candidature du nouveau médicament ou « New Drug Application » (NDA) est le moyen par lequel la FDA approuve un nouveau médicament pour être commercialisé sur le marché américain. Pour obtenir cette autorisation, le fabricant soumet dans un seul dossier toutes les données et les analyses des essais cliniques et des essais non-cliniques, les descriptions relatives à la fabrication, ainsi que les procédures.

Une NDA doit donner suffisamment d'informations, de données et d'analyses pour permettre à la FDA d'arriver à plusieurs décisions majeures, à savoir :

- si le médicament est sûre et efficace pour les usages auxquels il est destiné, et si ses bénéfices l'emportent sur les risques ;

- si l'étiquetage du médicament est approprié, et si ce n'est pas le cas, ce qu'il doit contenir ;
- si les méthodes utilisées pour la fabrication et les contrôles utilisés pour maintenir la qualité du médicament sont adéquats pour préserver l'identité du médicament, sa qualité et sa pureté.

A la procédure classique de l'octroi d'une AMM, telle que décrite précédemment, existent des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments.

En Europe, il s'agit de :

- l'AMM conditionnelle : valide seulement un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le rapport bénéfice/risque est positif, que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et que si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. Le caractère provisoire peut être renouvelé si un rapport intermédiaire est fourni par la firme pharmaceutique ;
- l'AMM pour circonstances exceptionnelles. Une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament n'est pas complet ;
- l'AMM accélérée. La procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ;
- l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Il s'agit de la possibilité, en France, d'utiliser un médicament qui ne dispose pas d'une AMM française ou européenne, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. L'ATU peut être accordée pour un patient particulier (AMM nominative), ou pour un groupe de patients (AMM de cohorte). La firme pharmaceutique doit justifier l'efficacité présumée du médicament dont l'évaluation est insuffisante, et s'engager à déposer une AMM dans un délai fixé.

Aux États-Unis, le congrès a adopté une nouvelle réglementation en 1997 (« Food and Drug Administration Modernization Act » ou « Modernization Act »), destinée à faciliter la sortie de nouveaux médicaments et de dispositifs biologiques et médicaux efficaces et non toxiques, en accélérant leur processus de revue par la FDA. Le Modernization Act définit le cadre légal d'examen et d'approbation accélérés des produits. Comme en Europe, ces procédures permettent le développement plus rapide et l'accès au marché de médicaments dans des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement approprié et où le besoin médical est grand (cancer, SIDA, maladie d'Alzheimer...).

- Procédure dite d'« accelerated approval » : elle est destinée à mettre sur marché des produits prometteurs traitant des maladies mortelles sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Un résultat de substitution ou marqueur (« surrogate endpoint ») est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considéré comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Cette procédure correspond à la procédure dite d'« AMM conditionnelle », en Europe.
- Procédure de « review priority » : elle est utilisée pour les médicaments présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit et qu'il est de 6 mois. Cette procédure correspond à la procédure dite d'« AMM accélérée » en Europe.
- Programme de « Fast track » : cela fait référence à un programme d'interactions avec la FDA pour faciliter le développement et accélérer l'examen de nouveaux médicaments qui sont destinés au traitement de pathologies graves ou potentiellement mortelles et susceptibles de répondre à un besoin médical non encore satisfaits. L'intérêt de ce processus est que la firme peut bénéficier des réunions plus fréquentes avec la FDA afin de discuter du plan de développement du produit et de s'assurer de collecter les données appropriées qui constitueront le dossier d'AMM. La désignation de « fast track » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « review priority » ni d'« accelerated approval ».

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont effectuées avec diligence.

Médicaments orphelins

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

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares.

Une maladie rare est une maladie touchant moins de 1 personne sur 2 000 (en Europe).

Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients atteints de symptômes très rares. Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare ne serait pas couvert par les ventes attendues sur ce marché.

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

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

ANNEXE 9. ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE

Les étapes de développement d'un produit pharmaceutique se déroulent ainsi :

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

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

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

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

2) Les études cliniques :

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

Le cycle de développement d'un candidat-médicament est très long : typiquement plus de 10 ans s'écoulent entre la caractérisation de l'activité pharmacologique d'un produit et sa commercialisation. Il convient de souligner que compte tenu de l'évolution parfois lente des pathologies tumorales, le temps de suivi des patients permettant de mettre en évidence un bénéfice thérapeutique peut être significativement plus long que pour d'autres domaines thérapeutiques. Les investissements consentis croissent en fonction de l'avancement du processus, alors que le risque demeure élevé jusqu'aux étapes les plus avancées du développement, et cela particulièrement en oncologie.

3) Le développement pharmaceutique :

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

exigences réglementaires en matière de pureté du principe actif, et des changements d'échelle dans la production industrielle.

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

ANNEXE 10. ORGANISATION INTERNE

Nous distinguons des phases successives dans la réalisation d'un programme, qui sont définies en référence à des bornes d'avancement de M0 à M3. La borne qui suit la borne M3 est la première AMM.

Positionnement d'Innate Pharma dans le développement d'un candidat-médicament							
Définition du programme M0	Choix du couple candidat-médicament /indication M1	Première administration chez l'homme M2	Obtention des données d'efficacité chez l'homme M3				
RECHERCHE RESEARCH	VALIDATION VALIDATION	PRÉ-CLINIQUE PRE-CLINICAL	PHASE CLINIQUE I CLINICAL PHASE I	PHASE CLINIQUE IIa CLINICAL PHASE IIa	PHASE CLINIQUE IIb CLINICAL PHASE IIb	PHASE CLINIQUE III CLINICAL PHASE II	ENREGISTREMENT APPROVAL

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

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

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

Entre M0 et M1 : Le programme est en phase de recherche « faisabilité/validation ». Cette phase vise à caractériser un candidat-médicament et à faire la démonstration de son efficacité par des études pré-cliniques dans des modèles cellulaires ou animaux. Du point de vue économique et organisationnel, le passage de la borne M1 est une étape essentielle, un véritable changement d'échelle du programme, compte tenu notamment du démarrage du développement pharmaceutique qui représente une part très importante des coûts de recherche et de développement.

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

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

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

LEXIQUE

AFSSAPS

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. C'est l'organisme chargé en France du suivi des essais cliniques de nos candidats médicaments, et de l'autorisation de leur mise sur le marché. Cette agence est devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

Agoniste

Pour un récepteur donné, une molécule « agoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et déclenche les événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un agoniste est généralement une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique de auquel il peut se substituer.

Antagoniste

Pour un récepteur donné, une molécule « antagoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et bloque le déclenchement des événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un antagoniste peut être une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique, et qui se lie au récepteur en déplaçant de manière compétitive l'interaction entre le récepteur et son ou ses ligands physiologiques.

Anticorps /**Anticorps****Monoclonal (MAb)**

Protéine produite par un lymphocyte B en réponse à un antigène. Certains anticorps se lient à la membrane de cellules tumorales et ce phénomène entraîne la destruction de la cellule par le système immunitaire, principalement par l'action des cellules NK. Les anticorps monoclonaux (MAbs) sont des anticorps issus d'un même clone de lymphocyte B qui une fois générés en laboratoire peuvent être produits industriellement. Des anticorps monoclonaux se liant à des antigènes tumoraux sont utilisés comme médicaments injectables afin de déclencher la reconnaissance et l'élimination d'une tumeur.

ANSM

Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Antigène

Molécule reconnue comme ne faisant pas partie du « soi » par le système immunitaire. Il peut s'agir d'une molécule étrangère à l'organisme, d'un micro-organisme pathogène, d'une molécule exprimée par une cellule tumorale... Le répertoire d'antigènes reconnus diffère largement d'un individu à l'autre. Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes tumoraux et être ainsi reconnues comme « à éliminer » par les cellules du système immunitaire, mais très souvent elles savent « leurrer » le système immunitaire et ainsi lui échapper, ce qui conduit à la progression de la maladie.

Apoptose

Également « Mort Cellulaire Programmée ». Mécanisme actif retrouvé dans les tous les types cellulaires conduisant au travers d'une cascade d'événements biochimiques consommateurs d'énergie, à la fragmentation du matériel génétique puis à la mort d'une cellule. L'apoptose peut être déclenchée par un stress cellulaire, par les cellules tueuses du système immunitaire, ou plus généralement par des interactions cellulaires au cours des processus normaux de développement dans les organismes multicellulaires.

Auto-immunité

perturbation du fonctionnement du système immunitaire qui reconnaît comme étranger des éléments normalement présents dans l'organisme (auto-réactivité), et déclenche la destruction de cellules normales ou la production d'anticorps auto-réactifs, conduisant ainsi à des situations d'inflammation chronique. L'auto-immunité est à l'origine de nombreuses maladies. Dans les pathologies auto-immunes, la cible peut être un organe précis (exemple : diabète auto-immun), ou le système immunitaire peut exercer une activité contre des cibles très variées (exemple : lupus).

Autologue

Se réfère à l'interaction d'éléments issus d'un individu avec d'autres éléments provenant du même individu. Ainsi, dans un procédé de thérapie cellulaire autologue on traite un patient avec des cellules qui lui ont été prélevées. Dans un test de d'activité cytotoxique anti-tumorale réalisée en condition autologue, on expose des cellules issues de la tumeur d'un patient tumeur à des cellules effectrices provenant du même patient.

Auto-réactivité

Capacité du système immunitaire à reconnaître et des éléments du Soi. L'auto-réactivité est le phénomène en jeu dans les pathologies auto-immunes (voir auto-immune).

BPC

Bonnes Pratiques Cliniques. Ensemble des normes françaises s'appliquant à la réalisation

d'essais cliniques chez l'homme, qui vise à garantir la sécurité des patients inclus dans les essais ainsi que la qualité de l'information collectée au cours de ces essais.

BPF

Bonnes Pratiques de Fabrication. Ensemble des normes françaises s'appliquant de manière obligatoire à la production industrielle de médicaments, et en particulier afin de garantir la qualité pharmaceutique, et donc la sécurité des patients. Ces normes concernent en particulier la conception des installations industrielles, les processus opératoires, la traçabilité des données de production, la conservation des produits et leur étiquetage. On fait également référence au système international des « **GMP** » (Good Manufacturing Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux États-Unis, à l'Europe et au Japon.

BPL

Bonnes Pratiques de Laboratoire. Ensemble des normes françaises s'appliquant aux essais réalisés en laboratoire au cours du développement d'un candidat médicament. Ces normes s'appliquent en particulier aux essais mis en œuvre pour le contrôle des médicaments et la vérification de l'atteinte des spécifications qui ont été fixées (contrôle qualité), ainsi qu'aux essais précliniques réalisés pour évaluer la sécurité d'emploi des produits. On fait également référence au système international des « **GLP** » (Good Laboratory Practice), et aux recommandations du comité international d'harmonisation (ICH) commun aux États-Unis, à l'Europe et au Japon.

Cellules effectrices

Cellules du système immunitaire capables de tuer une cellule cible reconnue. Plus généralement, le système immunitaire peut s'analyser comme le couplage de capacités de reconnaissance, mettant en jeu des récepteurs spécialisés (comme les anticorps ou le récepteur pour l'antigène des cellules T) et des mécanismes effecteurs conduisant à l'élimination de l'élément reconnu. Les principaux mécanismes effecteurs sont : la lyse cellulaire, qui fait intervenir des cellules tueuses (cellules cytotoxiques), et les mécanismes dépendant des anticorps. Les cellules NK sont typiquement des cellules effectrices.

Cellules gamma delta

Type de lymphocytes non-conventionnels exprimant un récepteur pour l'antigène structurellement apparenté au récepteur des cellules T conventionnelles. La sous-population majoritaire dans le sang (gamma9delta2) reconnaît des phosphoantigènes qui tapissent la surface de nombreux micro-organismes et de certaines cellules cancéreuses.

Cellules NK

Les cellules NK (« Natural Killer ») sont des lymphocytes non-conventionnels particuliers présent en grande quantité dans le sang (jusqu'à 10% des lymphocytes circulant). Les NK ont des capacités remarquables à tuer des cibles tumorales variées avec une très grande efficacité. La reconnaissance de ces cibles tumorales se fait par l'intermédiaire d'anticorps liés à la surface de la cellule maligne, ou par l'intermédiaire de récepteurs spécialisés, les NC.R (Récepteurs de la Cytotoxicité Naturelle ou NC.R), récemment découverts par Alessandro Moretta et collaborateurs. Comme l'ont également démontré A. Moretta, K. Karre et coll., les NK sont soumis à une régulation particulière (voir « missing self ») inhibant les réponses dirigées contre les molécules du soi.

Chimiothérapie

Traitements de la maladie cancéreuse par des agents chimiques toxiques pour les cellules malignes (cytotoxiques) ou inhibant la croissance cellulaire (cytostatiques) afin de réduire la tumeur.

CMH

Groupe de molécules impliquées dans la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T conventionnels. Les molécules du CMH sont présentes à la surface de presque toutes les cellules de l'organisme. Ces molécules présentent de grandes variations d'un individu à l'autre, et définissent pour partie « l'identité immunologique » de chaque individu en contrôlant le répertoire d'antigènes T reconnus par chacun. Les lymphocytes non-conventionnels ne sont pas soumis à ce contrôle, et peuvent reconnaître des cellules déficientes en CMH (cf. « missing self »). Dans les stades avancés de la maladie, les tumeurs perdent souvent l'expression des molécules du CMH, échappant ainsi à l'élimination par les lymphocytes T conventionnels, tout en restant sensible aux lymphocytes non-conventionnels.

Consentement éclairé

Selon les dispositions législatives prévalant en France, tout patient s'engageant dans un essai clinique doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à tout traitement à caractère expérimental. Le consentement éclairé est le document signé par le patient, qui atteste de sa volonté de participer à l'essai après avoir reçu ces informations.

Développement

Études d'un candidat-médicament menées chez l'homme, sous le contrôle des autorités de

clinique	santé, et visant à obtenir en final une autorisation de commercialisation (AMM). Ces études se déroulent habituellement en trois phases. En Phase I, le produit est administré à des volontaires sains afin d'évaluer la tolérance et de mesurer certains paramètres pharmacocinétique. En Phase II, le produit est administré à des petits groupes de patients dans des pathologies particulières, afin de déterminer la dose active et de mettre en évidence un effet biologique. L'efficacité thérapeutique est déterminée en Phase III sur de larges groupes de patients, en comparant éventuellement à un traitement de référence.
Développement pré-clinique	Études effectuées sur un candidat-médicament avant la première administration à l'homme afin d'évaluer sa toxicité et son efficacité.
EMA (« European Medicines Agency »)	Agence réglementaire Européenne chargée d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure centralisée. L'EMA fonctionne de manière coordonnée avec les agences nationales, en application du principe de subsidiarité. Pour le développement des médicaments orphelins, l'EMA est l'interlocuteur direct de l'industrie pharmaceutique.
Étude randomisée	Étude clinique dans laquelle les patients sont répartis en plusieurs groupes recevant des traitements différents, selon une procédure statistique qui doit garantir l'absence de biais dans le recrutement des différents groupes. On peut ainsi tester l'effet de plusieurs dosages d'un candidat médicament, ou comparer le traitement par le candidat médicament en cours d'évaluation avec un traitement de référence. Les données d'efficacité qui servent de référence à l'enregistrement d'un nouveau produit sont généralement produites dans des études randomisées.
FDA (« Food and Drug Administration »)	C'est l'agence chargée aux États-Unis du suivi des essais cliniques et de l'autorisation de leur mise sur le marché.
First-in-class	Une classe de médicament correspond à un ensemble de médicaments de même mécanisme d'action, qui généralement ciblent un même récepteur. Dans ce contexte, un médicament « first-in-class » est un médicament faisant appel à un mécanisme d'action nouveau ou ciblant un récepteur nouveau, par opposition à un médicament « best-in-class », qui est celui présentant le meilleur rapport bénéfice/risque dans une classe existante.
Galénique	technologie de formulation pharmaceutique d'un principe actif, c'est-à-dire à sa mise en forme pharmaceutique d'une molécule dans un état adapté à l'administration chez l'homme et permettant d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. La forme pharmaceutique doit également être stable, constante dans ses propriétés pendant la durée de conservation visée.
Immunité innée	Les réponses immunitaires innées ne sont pas affectées par l'exposition préalable à l'antigène : l'immunité innée est caractérisée par l'absence de mémoire. Les lymphocytes non-conventionnels relèvent de l'immunité innée, au contraire des lymphocytes conventionnels qui sont le support de la mémoire immunologique.
Immunothérapie anti-tumorale	Traitements visant à détruire la tumeur de façon indirecte, par la stimulation du système immunitaire. Les stratégies employées visent à forcer la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire, à augmenter la capacité à éliminer les cibles reconnues, ou à amplifier de façon générale l'ensemble des réponses immunitaires. Dans ce dernier cas, le défaut de spécificité de l'approche peut entraîner d'importants effets secondaires et limiter l'intérêt thérapeutique. Innate pharma développe des traitements d'immunothérapie fondés sur la manipulation de sous-populations lymphocytaires non-conventionnelles.
Immunothérapie cellulaire adoptive	Technique d'immunothérapie consistant à prélever des lymphocytes du malade, à les activer en laboratoire afin de leur conférer une capacité augmentée à reconnaître et/ou à détruire une cible tumorale, puis à les réinjecter au patient. On espère ainsi contrecarrer certains mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire.
Incidence	Nombre de nouveaux cas diagnostiqués en un an pour une pathologie donnée.
ISO 9001	Référentiel normatif international s'appliquant à la gestion de la qualité dans une organisation, qui met l'accent sur l'amélioration continue des processus constituant l'activité de cette organisation. La norme ISO 9001 s'applique en particulier aux organisations ayant des activités de recherche et de développement. La conformité vis-à-vis de ce référentiel normatif est certifiée par un organisme indépendant.
Lymphocytes T	Un lymphocyte T conventionnel reconnaît très spécifiquement le complexe formé par un antigène associé à une molécule du CMH, grâce à un récepteur spécialisé, le récepteur pour

« conventionnels » l'antigène du lymphocyte T (TCR alpha beta). Certains lymphocytes T ont des capacités de destruction de cellules cibles (lymphocytes T cytotoxiques) alors que d'autres jouent un rôle de régulation du système immunitaire. Les lymphocytes conventionnels constituent le support de la mémoire immunologique : des expositions successives à un même antigène déclenchent des réponses immunes d'intensité croissante. Cette réponse immunitaire dite adaptative est à la base de la vaccination.

Lymphocytes Cellules du système immunitaire possédant un récepteur pour l'antigène. Les lymphocytes sont présents dans le sang, les organes lymphoïdes (rate, ganglion), et peuvent infiltrer les tumeurs en cas de réponse anti-tumorale efficace. Les lymphocytes B produisent des protéines solubles se liant à l'antigène appelées anticorps (immunité humorale). Les lymphocytes T sont capables de détruire directement des cibles cellulaires (immunité cellulaire). Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment de l'immunité cellulaire défini par un mode particulier de reconnaissance de l'antigène.

Lymphocytes « non-conventionnels » Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment cellulaire particulier du système immunitaire. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes non-conventionnels ne fait pas intervenir le CMH, et s'opère donc de façon identique pour chaque individu, ce qui ouvre la voie une manipulation pharmacologique de ces cellules.

À l'inverse du lymphocyte conventionnel qui reconnaît une structure unique, le lymphocyte non conventionnel reconnaît une large gamme d'antigènes cible structurellement apparentés. Dans le sang, les lymphocytes non-conventionnels (cellules NK, et NK.T) représentent 5 à 10% des lymphocytes circulant, et une fraction significative de ces cellules peut être simultanément engagée dans la réponse à un antigène donné, alors que la fréquence de lymphocyte T conventionnels reconnaissant un antigène donné dépasse rarement 0,01%. Du point de vue fonctionnel, les lymphocytes non-conventionnels sont immédiatement mobilisables pour une réponse immune, et possèdent des capacités d'élimination des cibles tumorales analogues voir supérieures à celle des lymphocytes T cytotoxiques. De surcroît, ces cellules enclenchent et coordonnent la réponse immunitaire conventionnelle en produisant de nombreux médiateurs solubles et interviennent à ce titre dans la vaccination, les pathologies auto-immunes et les allergies. La Société développe des produits thérapeutiques innovants fondés sur la manipulation des lymphocytes non-conventionnels.

Maladie résiduelle Cellules malignes présentes chez des patients en rémission après qu'ait été éliminée la tumeur primaire (par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie). La maladie résiduelle est à l'origine de la dissémination de la maladie (métastases) et du développement de nouveaux foyers tumoraux (tumeurs secondaires).

Marqueur biologique Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont liées au mécanisme d'action d'un candidat-médicament, et permettent d'évaluer son activité biologique chez les patients. A titre d'exemple, le nombre de cellules circulantes est un marqueur biologique de l'activité des agonistes.

Marqueur intermédiaire (« Surrogate marker ») Paramètre biologique mesurable dont les variations quantitatives sont estimées avoir une valeur prédictive par rapport à l'effet thérapeutique attendu. En oncologie, la mesure de la masse tumorale est fréquemment utilisée comme marqueur intermédiaire de l'efficacité thérapeutique.

Médicament orphelin Statut conféré par l'EMEA ou par la FDA à un médicament développé pour une maladie rare, dont l'incidence ou la prévalence sont inférieures à certains seuils fixés par les autorités réglementaires. Ce statut permet à un candidat-médicament de bénéficier d'avantages tels qu'une exclusivité commerciale temporaire, des exemptions de droits d'enregistrements, des conseils technico-réglementaires fournis par les agences.

« Missing self » Les lymphocytes non-conventionnels expriment des récepteurs inhibiteurs pour les molécules du CMH qui peuvent bloquer l'effet de l'activation par l'antigène. Ainsi, les réponses délétères pour l'organisme qui seraient dirigées contre les cellules du soi sont habituellement réprimées, en l'absence de stimulation forte. Quand le CMH n'est pas exprimé (« missing self »), les lymphocytes non-conventionnels sont activés. Une expression normale du CMH peut être contrebalancée par de puissants signaux activateurs fournis par la reconnaissance de l'antigène. Ce mécanisme est très important pour le contrôle de l'activité des cellules NK, qui ont des capacités importantes à détruire leurs cibles. Le « missing self » a été découvert par Klas Karre,

Alessandro et Lorenzo Moretta, qui ont reçu pour ces travaux le prix Yvette Mayent — institut Curie en juin 2001. La plupart des lymphocytes conventionnels ne sont pas soumis à ce type de contrôle par des récepteurs inhibiteurs

Mutagène	L'exposition à un produit mutagène (ou génotoxique) est susceptible d'entraîner des altérations du matériel génétique (mutations) qui peuvent potentiellement conduire à la survenue de cancers (cancérogénèse) ou de malformations congénitales (tératogénicité).
NCE (« New Chemical Entity »)	Nouvelle molécule organique de synthèse développée pour un usage pharmaceutique.
Pharmacocinétique	Étude du devenir d'une molécule dans l'organisme. Quelque soit la molécule considérée, les principales étapes étudiées sont l'absorption, la métabolisation et l'élimination. Les études de pharmacocinétiques chez l'animal, puis chez le patient, permettent de construire un modèle quantitatif décrivant ces différentes étapes en fonction du temps écoulé et de paramètres physiologiques, afin de définir le mode d'administration et le dosage à utiliser en clinique pour obtenir l'effet thérapeutique attendu pour le candidat- médicament.
Pharmacologie	Discipline scientifique centrale de la découverte et du développement des médicaments qui s'intéresse au mécanisme d'action des substances actives sur l'organisme. Au cours du développement d'un candidat-médicament, les études de pharmacologie non-cliniques concernent la description du mécanisme d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire, et les études de pharmacologie clinique visent à la mise en évidence des relations entre le mécanisme d'action et l'effet thérapeutique attendu ou les éventuels effets toxiques chez les patients.
Phosphoantigène	Antigène de faible poids moléculaire comprenant un groupe phosphate. On sait depuis les travaux de M. Bonneville et J.J. Fournié que les lymphocytes gamma9 delta2, qui constitue le type majoritaire de lymphocyte non-conventionnels dans le sang, sont activés par des molécules de type phosphoantigène. Les composés activateurs des gamma9delta2 développés par la Société sont des analogues de synthèse (NCE) de phosphoantigènes naturels.
Preuve de concept	Au sens utilisé par la Société, la Preuve de concept constitue la première indication de l'efficacité clinique d'un candidat-médicament obtenue au cours d'un essai clinique initiée par la société.
Prévalence	Nombre de patients présentant une pathologie donnée.
Rapport bénéfice / risque	Pour tout candidat-médicament, l'évaluation des bénéfices thérapeutiques attendus au regard des effets indésirables possibles et de leur probabilité de survenue fonde la décision de procéder à des essais cliniques chez l'homme, et constitue le principal critère de jugement pour les agences réglementaires. Cette évaluation probabiliste est à la racine du jugement médical. Des effets indésirables jugés inacceptables pour une pathologie bénigne peuvent ainsi être considérés comme acceptable dans un contexte plus péjoratif.
Récepteur	Molécule exprimée à la surface d'une cellule qui permet à celle-ci de communiquer avec son environnement. Chaque récepteur est capable d'établir un contact spécifique avec une autre molécule membranaire ou soluble (ligand) puis de délivrer un signal à l'intérieur de la cellule qui sera suivi d'effets biologiques. Par exemple, la liaison de l'antigène sur le récepteur à l'antigène des cellules T provoque dans certaines conditions la division et la prolifération du lymphocyte T.
Réponse immune	En présence d'un antigène, les cellules spécialisées du système immunitaire possédant à leur surface un récepteur spécifique de cet antigène, sont activées, prolifèrent, et acquièrent pour certaines d'entre elles des capacités à éliminer l'antigène. L'ensemble de ces événements moléculaires et cellulaires constitue la réponse immune. Le déroulement de la réponse est finement régulé, et fait intervenir de nombreux types cellulaires.
Système immunitaire	L'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (« le soi ») et de rejeter ce qui lui est étranger (le « non soi ») : les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé, mais aussi ses propres constituants dès lors qu'ils sont altérés (comme les cellules tumorales).
Thérapie cellulaire	Traitements dans lequel le produit thérapeutique administré au patient consiste en une préparation cellulaire obtenue en laboratoire à partir des propres cellules du malade.
Traitements	Traitements venant en complément du traitement principal, visant à en augmenter son efficacité

adjuvant	thérapeutique, ou faisant intervenir des mécanismes d'action différents.
Traitemen^t de consolidation	Traitemen ^t visant à prévenir les rechutes. Le contrôle de la maladie résiduelle est l'objectif des thérapies de consolidation. Pour de nombreuses pathologies cancéreuses, la survie des patients dépend de l'efficacité du traitement de consolidation. Les immunothérapies se positionnent en premier lieu comme des traitements de consolidation.
Traitemen^t de première intention	Traitemen ^t appliqu ^é au diagnostic de la maladie tumorale.
Traitemen^t de seconde intention	Traitemen ^t appliqu ^é en cas d'échec du traitement de première intention, ou en cas de rechute.
Validation	Au sens utilisé par la Société, une validation indirecte est apportée, antérieurement au développement clinique d'un candidat-médicament, par les études cliniques mettant en évidence l'efficacité de son mécanisme d'action dans une indication ou dans un groupe d'indications. Il peut notamment s'agir d'études rétrospectives de biologie clinique, ou d'un essai clinique de thérapie cellulaire. Les études précliniques d'efficacité, notamment en modèle animal, peuvent également fournir des éléments de validation pré-clinique directe pour un candidat-médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. D. Pende et al., *J Exp Med* 190, 1505 (Nov 15, 1999).
2. A. Pessino et al., *J Exp Med* 188, 953 (Sep 7, 1998).
3. M. Vitale et al., *J Exp Med* 187, 2065 (Jun 15, 1998).
4. A. Moretta et al., *J Exp Med* 178, 597 (Aug 1, 1993).
5. N. Wagtmann et al., *Immunity* 2, 439 (May, 1995).
6. K. Karre, H. G. Ljunggren, G. Piontek, R. Kiessling, *Nature* 319, 675 (Feb 20-26, 1986).
7. P. Constant et al., *Science* 264, 267 (Apr 8, 1994).
8. B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J. M. Reichhart, J. A. Hoffmann, *Cell* 86, 973 (Sep 20, 1996).
9. A. Poltorak et al., *Science* 282, 2085 (Dec 11, 1998).
10. R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway, Jr., *Nature* 388, 394 (Jul 24, 1997).
11. A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson, D. H. Raulet, *Nature* 413, 165 (Sep 13, 2001).
12. L. Ruggeri et al., *Science* 295, 2097 (Mar 15, 2002).
13. J. Wang, R. J. Homer, Q. Chen, J. A. Elias, *J Immunol* 165, 4051 (Oct 1, 2000).
14. L. Cohn, C. Herrick, N. Niu, R. Homer, K. Bottomly, *J Immunol* 166, 2760 (Feb 15, 2001).
15. W. K. Born et al., *Respir Res* 1, 151 (2000).
16. J. Pons et al., *Eur Respir J* 25, 441 (Mar, 2005).
17. K. Ogasawara et al., *Immunity* 20, 757 (Jun, 2004).
18. S. Giebel, F. Locatelli, T. Lamparelli, A. Velardi, S. Davis, G. Fuimento, R. Maccario, F. Bonetti, J. Wojnaz, M. Martinetti, F. Frassoni, G. Giorgiani, A. Bacigalupo, J. Holowiecki, *Blood* 102, 864-819 (August 2003).
19. L. Panicot-Dubois, M. Aubert, C. Franceschi, E. Mas, F. Silvy, C. Crotte, J-P. Bernard, D. Lombardo, M-O. Sadoulet, *Neoplasia* en 2004 (November/December 2004).
20. J-D. Bouaziz, N. Ortonne, J. Giustiniani, V. Schiavon, D. Huet, M. Bagot, A. Bensussan, *J. of investigative dermatology* (Dec. 2005).
21. Kröger N, et al., *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(5):631-43.
22. H.M. Prince et al., déc. 2009, *Blood* (114), pp 4337-4353
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Practice Guidelines in Oncology – v.4.2009