rapport annuel
annual report
2009

innate pharma

Sommaire

2 SOMMAIRE
3 PROFIL DE LA SOCIÉTÉ
4 ÉDITO : QUESTIONS À HERVÉ BRAILLY, Président du Directoire
8 FAITS MARQUANTS 2009
10 PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT :
12 QUESTIONS À HEMANSHU SHAH, Directeur du Business Développement
14 IPH 2101
16 IPH 1101
17 QUESTION À MARCEL ROZENCWEIG, Senior VP chargé de la stratégie clinique et règlementaire
18 PORTEFEUILLE PRÉ-CLINIQUE
19 QUESTIONS À FRANÇOIS ROMAGNÉ, Directeur Scientifique
22 COMITÉ SCIENTIFIQUE
23 DERNIÈRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES
24 ÉQUIPE DIRIGEANTE
25 PROCHAINS ÉVÈNEMENTS
26 CONSEIL DE SURVEILLANCE
29 QUESTION À STÉPHANE BOISSEL, Directeur Financier
30 CHIFFRES CLEFS

Summary

2 SUMMARY
3 COMPANY PROFILE
4 EDITORIAL: INTERVIEW WITH HERVÉ BRAILLY, CEO
8 2009 HIGHLIGHTS
10 PROGRAMS IN DEVELOPMENT:
12 INTERVIEW WITH HEMANSHU SHAH, CBO
14 IPH 2101
16 IPH 1101
17 INTERVIEW WITH MARCEL ROZENCWEIG, Senior VP, responsible for clinical and regulatory strategy
18 PRE-CLINICAL PORTFOLIO
19 INTERVIEW WITH FRANÇOIS ROMAGNÉ, CSO
22 SCIENTIFIC COMMITTEE
23 LATEST SCIENTIFIC PUBLICATIONS
24 EXECUTIVE TEAM
25 NEXT EVENTS
26 SUPERVISORY BOARD
29 INTERVIEW WITH STÉPHANE BOISSEL, CFO
30 KEY FIGURES

PROFIL de la SOCIÉTÉ

Des immunothérapies ciblées innovantes qui ouvrent la voie à de nouvelles options thérapeutiques dans le cancer et d'autres maladies graves.

Innate Pharma est une société biopharmaceutique spécialisée en immuno-pharmacologie qui développe des médicaments innovants faisant appel à des mécanismes d'action originaux. La Société travaille sur deux approches d'immunothérapies ciblées : des composés immuno-modulateurs* et des anticorps cytotoxiques**. La stratégie d'Innate Pharma est de développer en propre ses candidats-médicaments dans le domaine du cancer et au travers de partenariats précoces dans d'autres domaines thérapeutiques tels que l'inflammation chronique ou les maladies infectieuses.

La Société a deux candidat-médicaments en Phase II d'essais cliniques. Deux des programmes d'anticorps, en développement pré-clinique, sont licenciés à la société biopharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S.

Fondée en 1999, Innate Pharma a été introduite en bourse sur NYSE-Euronext Paris en 2006 (FR0010331421 - IPH). Ses deux principaux actionnaires sont aujourd'hui Novo Nordisk A/S et le Fond Stratégique d'Investissement (FSI). La Société est basée à Marseille et comptait 80 collaborateurs au 31 décembre 2009.

* activant ou inhibant certains types de cellules immunitaires qui vont ensuite directement tuer les cellules tumorales ou infectées et alerter les autres cellules de l'immunité.
** ciblant directement un récepteur situé sur la cellule cancéreuse et entrainant sa destruction.

Innovative targeted immunotherapies that open the way to novel therapeutic options for cancer and other severe diseases.

Innate Pharma is a biopharmaceutical company specialized in immuno-pharmacology developing first-in-class drugs.
The Company develops two categories of targeted immunotherapies: immuno-modulators* and cytotoxic antibodies**. Innate Pharma intends to develop proprietary compounds in cancer, and through early partnering in other therapeutic areas such as chronic inflammation or infectious diseases.
The Company has two drug candidates currently in Phase II clinical trials. Two of its preclinical antibody programs are out-licensed to the Danish company Novo Nordisk A/S.
Founded in 1999, the Company was first listed on NYSE-Euronext Paris in 2006 (FR0010331421 – IPH). Its main shareholders are Novo Nordisk A/S and the French sovereign fund "Fond Stratégique d'Investissement - FSI". ". Based in Marseilles, France, Innate had 80 employees as at December 31, 2009.

* modulating the activity of specific immune cell populations which in return directly kill tumoral or infected cells and trigger a global immune reaction.
** directly targeting receptors expressed on tumoral cells and triggering their destruction.

Une expertise :
l'immuno-pharmacologie

Une spécialisation
thérapeutique : le cancer

Une technologie de
référence : les anticorps
monoclonaux

INNATE PHARMA 2010

ÉDITO

Questions à Hervé Brailly, Président du Directoire d'Innate Pharma

Innate Pharma a 10 ans. Quel bilan tirez-vous de cette décennie ?

Lorsque nous avons démarré la société, en 1999, les fondateurs scientifiques de la société venaient de décrire les mécanismes régissant l'activité des lymphocytes non conventionnels : des cellules de l'immunité innée capables de tuer des cellules tumorales ou infectées et de moduler la mémoire immunologique. Nos actifs étaient l'expertise en immunologie de notre petite équipe et, déjà, un portefeuille de brevets dans ce domaine de rupture technologique.
Aujourd'hui, nous possédons un portefeuille de produits et une propriété intellectuelle vastes et solides mais également une capacité de développement avérée : 5 candidat-médicaments issus de notre recherche ont été qualifiés pour le développement pré-clinique réglementaire, nous allons achever les essais cliniques exploratoires avec notre premier candidat, IPH 1101, et sommes au début de cette étape avec notre second candidat, IPH 2101.

En dix ans, nous avons aussi élargi notre expertise en immuno-pharmacologie en étendant ses applications : immuno-modulation dans le cancer, l'infectieux et l'inflammation, mais aussi cytotoxicité directe dans le cancer. Le champ d'expertise scientifique de la Société - le contrôle de l'activation des lymphocytes non conventionnels - est donc resté le même mais la pharmacologie comme les applications se sont étendues.

Ainsi, alors que nous avons des premiers éléments de preuve de concept avec notre candidat le plus avancé, nous sommes plus que jamais convaincus de la pertinence et du potentiel thérapeutique de notre approche.

" Nous sommes plus que jamais convaincus de la pertinence et du potentiel thérapeutique de notre approche. "

"We are more than ever convinced of the relevance and therapeutic potential of our approach."

An expertise:
immuno-pharmacology

A therapeutic focus: cancer

A technology focus:
monoclonal antibodies

EDITORIAL

Interview with Hervé Brailly, Chief Executive Officer of Innate Pharma

Innate Pharma turned 10 this year. What experience have you drawn from the past decade?

When we started the Company in 1999, its scientific founders had just described the mechanisms that control activity of so-called "unconventional lymphocytes": immune cells capable of killing infected or tumor cells and of adjusting the immune memory. Our corporate assets therefore consisted of our small team's expertise in immunology and a nascent portfolio of patents in this innovative field.

Today, we not only have a solid portfolio of products and extensive intellectual property, but also a proven capability for development. Five drug candidates stemming from our research have since qualified for regulatory preclinical development, we are about to finish the exploratory clinical trials for our first drug candidate IPH 1101, and have just started the same trials for our second drug candidate IPH 2101.
In ten years, we have also broadened our skills in immunopharmacology by expanding their applications: immunomodulation in cancer, infectious & inflammatory diseases, but also direct killing of tumor cells (cytotoxicity) in cancer. The company's field of expertise - controlling the activation of unconventional lymphocytes - has remained the same, but its applications have been broadened up.

Now that we have started to demonstrate proof-of-concept for our most advanced drug candidate, we are more than ever convinced of the relevance and therapeutic potential of our approach.

Quelles sont les ambitions de la Société pour les prochaines années ?

Notre ambition n'a pas changé : apporter de nouvelles options thérapeutiques dans des pathologies graves.

Elle se matérialise par notre capacité à faire le lien entre la recherche fondamentale - qui découvre de nouveaux mécanismes d'action - et les laboratoires biopharmaceutiques, capables de conduire des essais cliniques à visée d'enregistrement, lourds et complexes. Si nous entendons être à terme capables de mener seuls ces dernières étapes, nous avons déjà démontré notre capacité à transformer la science en candidat-médicaments.

Grâce à nos efforts en matière de business development, nous sommes désormais sur les " radars " de l'industrie mondiale et espérons - sur la base des résultats des essais de preuve de concept en cours avec IPH 1101 et IPH 2101 - entrer bientôt dans des discussions de partenariat pour ces actifs.

Nous travaillons d'autre part à l'alimentation de notre portefeuille de candidat-médicaments en nouvelles cibles. Notre développement futur dépend donc de notre capacité à capter les plus intéressantes et à les transformer en nouveaux projets.

Quels sont les moyens dont dispose la Société dans cette « chasse » aux cibles ?

Nous nous appuyons sur un réseau mondial de relations privilégiées avec les meilleurs instituts de recherche académique de notre domaine.
Le partenariat innovant conclu en 2009 avec Inserm Transfert fournit par exemple à Innate Pharma un accès précoce aux cibles découvertes dans des laboratoires d'excellence de la recherche française. La qualité et la réputation des membres de notre comité scientifique nous permettent également d'accéder rapidement au meilleur de l'innovation en immunologie.

" Nous nous appuyons sur un réseau mondial de relations privilégiées avec les meilleurs instituts de recherche académique de notre domaine. "

Une fois la cible sélectionnée, la génération et l'optimisation d'un candidat-médicament puis sa validation pré-clinique sont les étapes suivantes dans la création de valeur. Notre savoir-faire en recherche translationnelle et notre expertise en immunopharmacologie sont ici tout à fait uniques (caractérisation des propriétés pharmacologiques et du mécanisme d'action des candidat -médicaments, mise au point de modèles d'efficacité et de toxicité). La technologie des anticorps monoclonaux est particulièrement adaptée aux cibles et aux indications que nous visons et nous avons accumulé une expérience considérable dans le développement de cette classe de candidats, notamment grâce à notre collaboration de plusieurs années avec Novo Nordisk A/S. Nous avons désormais fait le choix de spécialiser notre R&D dans cette classe de molécules.

Nous nous estimons donc bien armés, à la fois pour repérer les cibles qui sont dans notre domaine d'expertise - celles gouvernant la réponse ou la tolérance immunitaire dans les cancers et les maladies inflammatoires - et pour les exploiter afin de passer le relais, ensuite, à un partenaire pour les essais cliniques avancés. ■

Quelques-une de nos collaborations en recherche académique et clinique / Some of our collaborations in academic and clinical research

What are the company's objectives for the years to come?

Our objective is still to provide new therapeutic options for severe pathologies. To reach it, we use our capacity to connect fundamental research, which is where new mechanisms of action are discovered, with the biopharmaceutical laboratories capable of driving costly, complicated registration trials. While in the long term we intend to be able to carry out these last steps on our own, we have already demonstrated our ability to transform science into drug candidates.

Thanks to our efforts on business development, we are now on the radar screen of the industry leaders. Based on the results of our ongoing proof-of-concept trials for IPH 1101 and IPH 2101, we hope to soon obtain supporting data to start partnership discussions for these assets.
We also work on strengthening our portfolio of drug candidates with new targets: the quality of our future pipeline depends on our capacity to exploit the most relevant ones and to transform them into new projects for drug candidates.

What kind of means does the Company have to gain ownership of these new targets?

We rely on a global network of valuable relationships with the best academic research institutes in our field. For example, an innovative partnership signed with Inserm Transfert in 2009 gives Innate Pharma privileged access to targets discovered in French research laboratories of excellence. We also have rapid access to the best immunological innovations thanks to the outstanding reputation of our scientific committee members.

" We rely on a global network of valuable relationships with the best academic research institutes in our field."

Once the target is selected, developing and optimizing a drug candidate before moving on to its pre-clinical validation are the next stages in the value-creation chain. Our know-how in translational research and our skills in immunopharmacology (characterization of the pharmacological proprieties and of the mechanism of action of the drug candidates, development of efficacy and toxicity models) are unique. Monoclonal antibody technology is especially adapted to the targets and indications that we are addressing. We have gathered considerable experience in the development of this class of drugs, particularly during our six-year collaboration with Novo Nordisk A/S. We have now decided to focus our R&D on this class of molecules.

We therefore believe that we are well-equipped to both identify new targets in our field of expertise - targets controlling the immune response or tolerance in cancer and inflammatory diseases - and exploit them before finding a partner for more advanced clinical trials. ■

FAITS MARQUANTS 2009

Janvier | Février | Mars | Avril | Mai | Juin | Juillet | Août | Septembre | Octobre | Novembre | Décembre

IPH signe un accord de collaboration et de licence commerciale avec Vivalis pour le développement d'un anticorps d'Innate, IPH 4101, avec des capacités cytotoxiques améliorées par la technologie EB66® de Vivalis (voir p18).

IPH 24, visant les pathologies inflammatoires chroniques et les maladies auto-immunes, entre en recherche chez Novo Nordisk A/S. C'est le quatrième programme d'anticorps à entrer en développement sous licence chez Novo Nordisk A/S, dans le contexte de notre collaboration historique.

La Société renforce son équipe de management avec l'arrivée de Marcel Rozencweig au poste de Senior Vice President chargé de la stratégie clinique et règlementaire (voir p 17).

Irina Staatz-Granzer rejoint le Conseil de Surveillance d'IPH en tant que membre indépendant (voir p 28).

Lancement par Innate Pharma, Transgene, ImmunID, l'Inserm et le Centre Léon-Bérard de PLATINE, une plate-forme commune d'immunomonitoring. L'ambition des cinq partenaires est de créer un leader européen de l'immunomonitoring d'études cliniques et précliniques pour les produits de santé humaine.

Publication de résultats de Phase II positifs pour IPH 1101 dans l'hépatite chronique de type C (voir p 16).

Présentation de données de Phase I pour IPH 2101. Démarrage de la première étude de Phase II dans le myélome (voir p 14).

Présentation de données encourageantes pour IPH 1101 dans le lymphome non-Hodgkinien folliculaire à deux congrès majeurs d'oncologie (voir p 16).

Innate Pharma bénéficie d'un financement d'Oséo pour l'essai de Phase II de IPH 2101 en monothérapie ainsi que dans le cadre du partenariat avec Vivalis pour le développement de l'anticorps IPH 4101 (voir p 18).

Inserm Transfert et Innate Pharma signent un accord favorisant le développement d'anticorps dans les domaines du cancer, de l'inflammation et de l'auto-immunité.

Innate Pharma va collaborer avec Celgene Corporation pour évaluer la synergie clinique potentielle de la combinaison de Revlimid® et IPH 2101 dans un essai de Phase IIa chez des patients atteints de myélome multiple en rechute après une première ligne de traitement (voir p14).

Innate a procédé à une levée de fonds de 24,3 millions d'euros réservée à catégories d'investisseurs, dont le principal souscripteur a été le FSI. Celui-ci est désormais le deuxième actionnaire principal de la Société. Novo Nordisk A/S, qui a aussi participé à l'opération, reste le premier actionnaire d'Innate Pharma (voir p29).

Vivalis
From cells to therapeutics

IPH and Vivalis signed a collaboration and commercial license agreement to develop Innate's novel monoclonal antibody IPH 4101 with enhanced cytotoxicity properties with Vivalis' EB66® platform (see p 18)

novo nordisk®

IPH 24, developed for the treatment of major chronic inflammatory conditions and autoimmune diseases, entered into full-fledged research at Novo Nordisk A/S. It is the fourth monoclonal antibody project to be developed as a licensed product by Novo Nordisk A/S in the context of our historical strategic collaboration with the Danish firm.

The Company strengthened it management team with the appointment of Marcel Rozencweig as Senior Vice President, clinical and regulatory strategy (see p 17).

Irina Staatz-Granzer joined the Supervisory Board as an independent member (see p 28).

PLATINE

Innate Pharma, Transgene, ImmunID, Inserm and the cancer hospital Centre Léon-Bérard started PLATINE, a joint immuno-monitoring platform. Their ambition is to create a leading player in immunomonitoring services for clinical and pre-clinical trials conducted with healthcare products.

Encouraging data for IPH 1101 in follicular non-Hodgkin's lymphoma released in two major medical meetings (see p 16).

Presentation of Phase I data for IPH 2101. Launch of the first Phase II study in Multiple Myeloma (see p 14).

Release of positive Phase II results for IPH 1101 in Type C Viral Hepatitis (see p 16).

InsermTransfert

Inserm Transfert and Innate Pharma entered into an innovative partnership for the development of new antibodies for the treatment of cancer and inflammatory or autoimmune diseases.

Celgene
Committed to improving the lives of patients worldwide®

Innate Pharma and Celgene Corporation initiated a collaboration to evaluate the clinical potential of REVLIMID® combined with IPH 2101 in patients with Multiple Myeloma relapsing after a first line of treatment (see p 14).

fsi FONDS STRATÉGIQUE D'INVESTISSEMENT

Innate raised 24.3 million euros in a capital increase reserved to categories of investors. The largest investor was the French sovereign fund (FSI), now the second largest shareholder of the Company. Novo Nordisk A/S, who also participated in the capital increase, is still the largest shareholder of the Company (see p 29).

Innate Pharma benefits Oseo (French innovation agency) grants for the funding of Phase II trial with IPH 2101 as a single agent in Multiple Myeloma as well as for the collaboration with Vivalis on the development of IPH 4101 (see p 18).

January | February | March | April | May | June | July | August | September | October | November | December

2009 HIGHLIGHTS

PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT

Innate Pharma conçoit et développe une nouvelle génération de produits d'immuno-thérapie ciblée : des anticorps monoclonaux immunomodulateurs et cytotoxiques pour le traitement des cancers et des maladies inflammatoires

La Société s'est créée et développée sur une innovation de rupture amenée par ses scientifiques fondateurs : la pharmacologie de l'immunité innée (voir encadré).

Au milieu des années 90, ce sont en effet Alessandro Moretta, Eric Vivier, Marc Bonneville et Jean Jacques Fournié qui ont découvert et décrit pour la première fois les récepteurs qui régissent l'activité des lymphocytes non conventionnels : NK et Tγδ. Par la suite, Innate Pharma a élargi sont champ d'expertise aux récepteurs des cellules dendritiques, les TLRs.

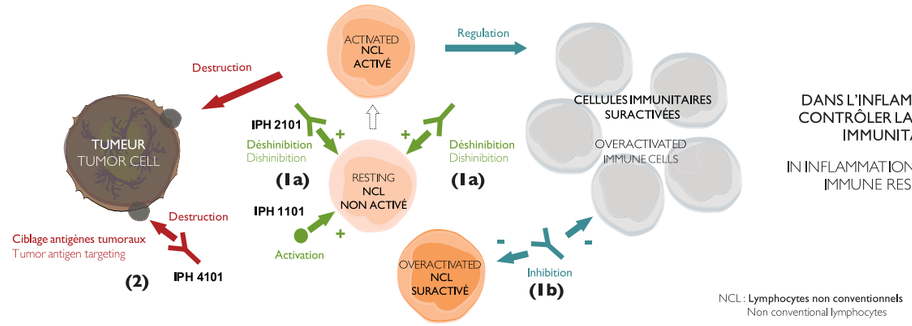
Sur ce socle scientifique unique, la Société s'est progressivement intéressée aux cibles visées par les récepteurs de ces lymphocytes : à la surface des cellules tumorales, les récepteurs activateurs des lymphocytes NK et Tγδ reconnaissent en effet des ligands qui peuvent aussi être exploités comme marqueurs tumoraux pour un ciblage par anticorps cytotoxiques.

D'autre part, les récepteurs inhibiteurs exprimés par les cellules immunitaires, notamment les NK, ouvrent un autre champ d'indication : l'inflammation chronique, qui résulte d'une réponse immunitaire inappropriée et non régulée.

Innate Pharma travaille donc sur deux mécanismes d'action : des composés d'immunothérapie qui stimulent le système immunitaire dans le cancer, l'inflammation chronique ou l'infectieux (1a) ou le bloquant dans l'inflammation chronique (1b) et des anticorps cytotoxiques qui ciblent directement les antigènes tumoraux (2).

DANS LE CANCER : STIMULER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

IN CANCER: BOOSTING IMMUNE RESPONSE



DANS L'INFLAMMATION : CONTRÔLER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

IN INFLAMMATION: CONTROL IMMUNE RESPONSE

NCL : **Lymphocytes non conventionnels**
Non conventional lymphocytes

L'immunité innée constitue la première barrière de défense de l'organisme. Ce compartiment du système immunitaire est rapidement mobilisé par la reconnaissance de « signaux de danger » hautement conservés entre tous les individus.
Il s'agit d'antigènes de stress qui sont exprimés à la surface des cellules dans des situations de transformation tumorale, d'infection virale ou dans des environnements inflammatoires.

Plusieurs types cellulaires appartiennent à ce compartiment immunitaire, dont les lymphocytes non conventionnels (cellules NK et lymphocytes Tγδ) qui ont des capacités particulières à éliminer les cellules qu'ils ciblent, et les cellules dendritiques, qui jouent un rôle central dans la mise en place de la mémoire immunitaire et dans sa ré-activation.

Les anticorps monoclonaux comme agents thérapeutiques

Parallèlement, au cours de son histoire et notamment de son partenariat avec Novo Nordisk A/S, la Société a acquis une expertise dans le développement de candidat-médicaments de la classe des anticorps monoclonaux.
En 2009, la Société a choisi de concentrer ses activités de recherche et de développement sur cette classe de produits. Introduits à la fin des années 90, les anticorps monoclonaux permettent en effet d'adresser de nouvelles cibles de façon très spécifique, avec un mécanisme d'immunomodulation (blocage / activation) ou de cytotoxicité. De plus, le développement des anticorps monoclonaux est très bien balisé et leur probabilité d'approbation est supérieure aux molécules chimiques. Cette spécialisation technologique correspond aussi à une tendance importante du marché du médicament. Leur succès commercial en fait aujourd'hui l'un des segments les plus dynamiques de l'industrie pharmaceutique en terme de ventes (avec une croissance annuelle attendue à plus de 10% entre 2008 et 2014*), mais aussi de licences et de partenariats.

Positionnement d'Innate Pharma dans le développement d'un candidat-médicament

Définition du programme	Choix du couple candidat-médicament /indication	Première administration chez l'homme	Obtention des données d'efficacité chez l'homme
MO	M1	M2	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 III	ENREGISTREMENT APPROVAL
	MO	M1	M2		M3		

MO	M1	M2	M3
Program definition	Selection of drug candidate and indication	First dose in humans	Efficacy data in humans

Innate Pharma's positioning in the development of a drug candidate

* Datamonitor, Monoclonal antibodies: update 2009

PRODUCTS IN DEVELOPMENT

Innate Pharma designs and develops a new generation of targeted immuno-therapeutic products: immunomodulatory and cytotoxic monoclonal antibodies to treat cancer and inflammatory diseases.

The Company has built itself on the basis of a breakthrough innovation led by its scientific founders: the pharmacology of innate immunity (see side box). In the mid-nineties, Alessandro Moretta, Eric Vivier, Marc Bonneville and Jean Jacques Fournié discovered and described for the first time the receptors that control the activity of non conventional lymphocytes, NK and Tγδ cells. Innate Pharma then expanded its field of expertise to cover receptors on dendritic cells called TLRs.

On these scientific roots, the Company gradually explored targets recognized by non conventional lymphocytes. Indeed, the "danger signals" on the surface of tumor cells recognized by NK and Tγδ lymphocytes can also be used as tumor markers for cytotoxic antibodies. Furthermore, modulating the activation of immune cells - particularly NK cells - open the door to another therapeutic field, i.e. chronic inflammation which is the result of an inappropriate and uncontrolled immune response.

Innate Pharma is thus exploring two mechanisms of action: immonumodulatory compounds that (1a) stimulate the immune system in cancer, chronic inflammation or infection diseases or (1b) block it in chronic inflammation, and (2) cytotoxic antibodies which directly target tumor antigens to destroy cancer cells.

Innate immunity is the body's first line of defense. This compartment of the immune system is quickly mobilized as soon as it recognizes specific "danger signals". These signals, highly conserved through individuals, are known as "stress antigens" and are expressed on the surface of cells experiencing tumor transformation, viral infection or inflammation.

Several cell types belong to this immune compartment, including unconventional lymphocytes (NK cells and Tγδ lymphocytes) which are especially skilled in killing targeted cells, as well as dendritic cells, which play a key role in triggering and reactivating the immune memory.

Monoclonal antibodies as therapeutic agents

Over the years and particularly thanks to its partnership with Novo Nordisk A/S, the Company has also honed its expertise in developing monoclonal antibodies drug candidates.
In 2009, the Company decided to focus its research and development activities on this class of products. Marketed since the late 90s, monoclonal antibodies can very specifically target new antigens, with mechanisms of immunomodulation (blockade / activation) or cytotoxicity. Furthermore, their development is well established and they show a higher probability for approval than chemical molecules.
Their commercial success currently makes them one of the most dynamic sectors in the pharmaceutical industry, not only from a sales viewpoint (annual expected growth of over 10% for the 2008-2014 period*) but also in terms of licenses and partnerships.

Questions à Hemanshu Shah,
Vice-président Exécutif, Directeur
du Business Développement

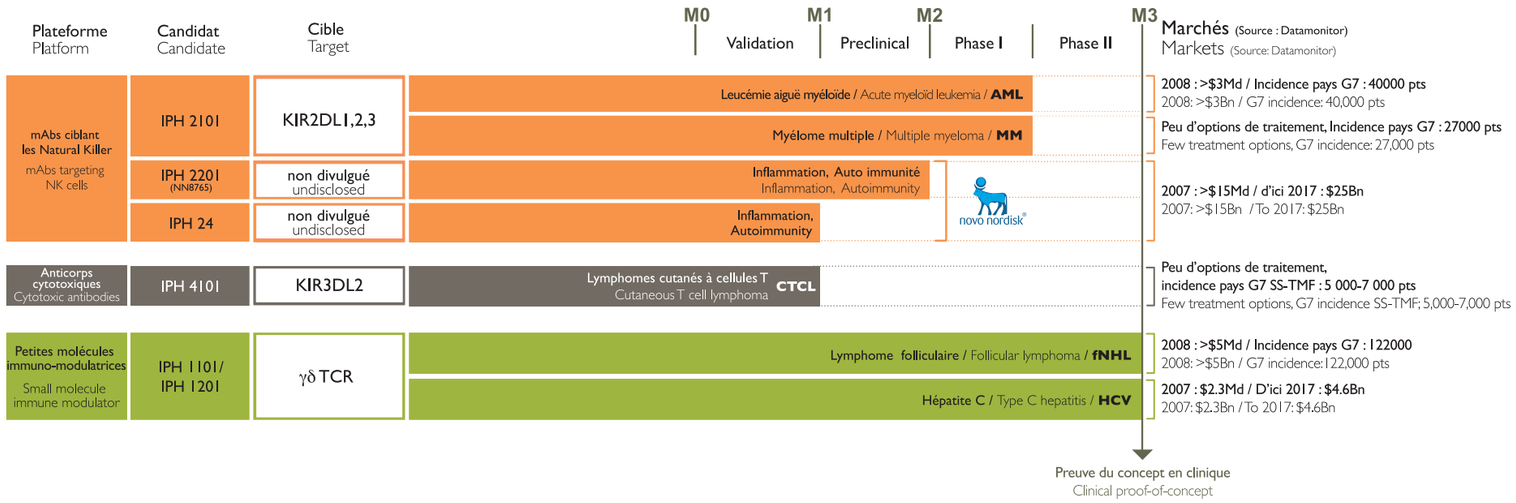
Quels sont les grandes tendances du marché de la cancérologie ?

Très clairement, l'actualité et le futur des thérapies anti-cancéreuses consistent à multiplier les angles d'attaque et à combiner les approches thérapeutiques. Aujourd'hui, beaucoup de traitements sont capables de mettre la maladie en rémission, notamment dans les cancers hématologiques, mais la probabilité de guérison reste faible.

Si le but ultime reste toujours de guérir le malade, l'objectif, à défaut, consiste à réduire la charge tumorale puis à la stabiliser durablement dans le but de prolonger la survie. Ceci passe souvent par l'administration de plusieurs lignes et de combinaisons de traitements. Les acteurs industriels du cancer s'intéressent donc fortement aux approches qui reposent sur de nouveaux mécanismes d'action.
Nous testons donc nos produits en combinaison avec d'autres approches, et ce à toutes les étapes de la maladie.

Sur quoi portent les efforts du Businness Development d'Innate aujourd'hui ?

Nos efforts portent aujourd'hui à la fois sur l'amont et l'aval de la « preuve du concept » : une société comme la nôtre doit conserver un portefeuille équilibré. L'identification et l'acquisition de nouvelles cibles constituent donc des objectifs prioritaires. C'est pourquoi nous travaillons activement à la recherche et la mise en œuvre d'accords de recherche collaborative afin d'acquérir des droits de propriété intellectuelle sur des cibles innovantes et précoces.
En aval, nous entendons bien sûr conclure des partenariats avec des industriels de la biopharmacie pour conduire avec eux les développements cliniques avancés de nos produits. Les résultats des essais cliniques en cours avec nos deux candidats les plus avancés, IPH 1101 et IPH 2101, seront donc déterminants dans la conclusion de ces discussions. ■



Le portefeuille de produits d'Innate Pharma se compose de deux candidat-médicaments propriétaires en essais cliniques de Phase II et de projets d'anticorps à des stades plus précoces, dont deux sont développés par Novo Nordisk A/S.

Innate Pharma's portfolio of products includes two propriety drug candidates undergoing Phase II clinical trials and several antibody projects in their early stages, two of which are developed by Novo Nordisk A/S.

Interview with Hemanshu Shah,
Executive Vice-President and Chief
Business Officer

What are general market trends in oncology?

Very clearly, the present and future of cancer therapy involve multiple angles of attack and combining therapeutic approaches. Today, remission can be achieved in many cancers, notably hematologic cancers, but the probability of cure is low. Though the final goal is still to cure the patient, failing this, the objective is to reduce the tumor burden and stabilizing it durably, to prolong survival. As it often goes with combining different treatments and lines of treatment, oncology market players are interested in approaches based on novel mechanisms of action.
We are therefore testing our products in combination with other approaches, and we are doing so at all stages of the disease.

Where is Innate Pharma currently focusing its business development efforts?

As we want to maintain a well-balanced portfolio, we are working on both upstream and downstream of proof of concept. Identifying and acquiring new targets is a top priority. This is why we are actively seeking and setting up collaborative research agreements to acquire intellectual property rights on upstream innovative targets.
Downstream, we intend to engage in partnerships with the biopharmaceutical industry to be able to jointly participate in the advanced clinical development of our products. The results of the clinical trials currently underway for our most advanced drug candidates, IPH 1101 and IPH 2101, will therefore be decisive in the outcome of our partnership efforts. ■

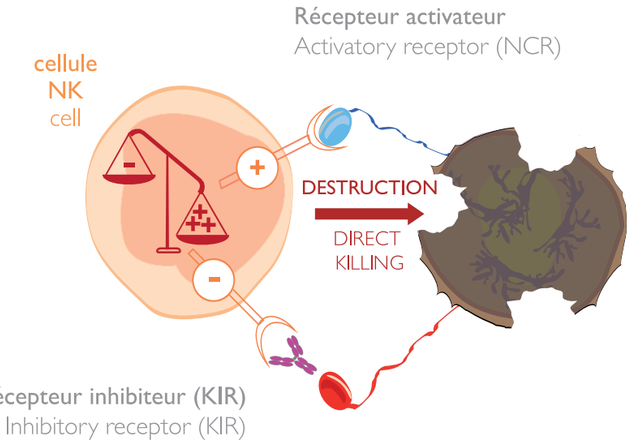
IPH 2101

IPH 2101, un anticorps monoclonal « anti-KIR » pour lever l'inhibition des lymphocytes tueurs NK

Développé dans le myélome multiple et la leucémie aigue myéloïde
IPH 2101 est notre anticorps monoclonal le plus avancé. Il est actuellement testé dans un programme d'essais cliniques de Phase IIa dans des indications d'onco-hématologie : le myélome multiple (MM) et la leucémie aigue myéloïde (LAM).

Une approche thérapeutique soutenue par une forte validation clinique indirecte

Le principe thérapeutique de cet anticorps totalement humain repose sur l'activation des lymphocytes NK (Natural Killer), des cellules cytotoxiques capables de détruire de façon directe, rapide et sélective les cellules tumorales. En bloquant certains de leurs récepteurs inhibiteurs appelés KIR, IPH 2101 facilite l'activation et la prolifération des lymphocytes NK par les cellules tumorales.
Cette approche de thérapie anticancéreuse a été indirectement validée par les travaux de l'équipe du Professeur Andréa Velardi (Université de Pérouse, Italie) publiés en 2002 dans la revue Science et confirmés par d'autres équipes. Ces travaux établissent que lors de greffes de moelle osseuse chez des patients atteints de (LAM) ou de (MM), les cellules NK du greffon, dotées de récepteurs KIR inactivés, montrent une forte activité anti-tumorale conduisant à une amélioration significative du taux de survie des patients. C'est cette situation qui est mimée avec IPH 2101, testé aujourd'hui dans ces deux indications.



Un programme exploratoire de Phase II démarré en 2009

IPH 2101 a débuté son programme exploratoire de Phase II par l'initiation d'un premier essai mi-2009 dans le MM. Deux autres essais sont programmés en 2010, dont l'un en collaboration avec Celgene Corporation, une société biopharmaceutique de rang mondial qui recherche, développe, et commercialise des médicaments innovants, principalement pour le traitement des cancers et des maladies du système immunitaire.
Les premiers résultats des études cliniques de Phase I menées dans la LAM et le MM ont été présentés en 2009 aux congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'American Society of Hematology (ASH). Ils ont montré une très bonne tolérance du produit : les effets indésirables observés sont rares, transitoires et d'intensité modérée.
Le premier essai de Phase II avec IPH 2101 est un essai de maintenance dans le MM en monothérapie, c'est-à-dire chez des patients en maladie résiduelle stable après une première ligne de traitement. Deux autres essais devraient débuter en 2010, dont l'un en collaboration avec Celgene Corporation pour évaluer la synergie clinique potentielle de la combinaison de lénalidomide (Revlimid®, un traitement de référence dans cette indication) et de IPH 2101 chez des patients présentant un MM en rechute. Le rationnel de cette combinaison a été présenté au congrès d'hématologie de l'ASH en décembre dernier. Un autre essai devrait être initié en monothérapie dans le pré-myélome, un stade précoce de la maladie, afin de prévenir la transformation en myélome actif.
Dans la LAM, l'essai de Phase I testant IPH 2101 en monothérapie chez des patients âgés en rémission complète après une première ligne de traitement a été étendu afin de confirmer, sur une population plus grande, la tolérance et les propriétés pharmacodynamiques de doses répétées de IPH 2101, ainsi que pour observer la survie sans maladie dans cette population.■

LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGUË (LAM) / ACUTE MYELOÏD LEUKEMIA (AML)
- **Patients < 60 ans/**years **: survie à 5 ans /** 5 years survival **20-30 %**
- **Patients > 60 ans/**years **: survie à 5 ans /** 5 years survival **5-15 %**

Incidence (G7)	**Mortalité/**Mortality **(G7)**
26,000 cas/cases	**18,000 patients**

LE MYÉLOME MULTIPLE (MM) / MULTIPLE MYELOMA (MM)
- **Patients <65 ans/years : survie à 5 ans /** 5 years survival **20-30 %**
- **Patients >65 ans/years : survie à 5 ans /** 5 years survival **5-15 %**

Incidence (G7)	**Mortalité/**Mortality **(G7)**
40,900 patients / an	**27,400 patients / an**
40,900 patients / year	27,400 patients / year

IPH 2101

IPH 2101, a monoclonal antibody to facilitate the activation of natural killer lymphocytes

Developed in Multiple Myeloma and Acute Myeloid Leukemia
IPH 2101 is our most advanced monoclonal antibody. It is currently being tested in a Phase IIa clinical program in onco-hematology indications: Multiple Myeloma (MM) and Acute Myeloid Leukemia (AML)

A therapeutic approach supported by strong indirect clinical validation

The therapeutic principle of this fully human antibody is based on the activation of NK (Natural Killer) cells, cytotoxic lymphocytes able to destroy directly, quickly and selectively tumor cells.
By blocking some of their inhibitory receptors (named KIR), IPH 2101 facilitates the activation and proliferation of NK cells.
The principle of the mechanism of action of IPH 2101 is based on very convincing validation elements, notably those of Andrea Velardi's group at the University of Perugia (Italy), published in 2002 in the peer reviewed journal Science and confirmed by other teams. This work shows that in situations of bone marrow grafts in patients with Myeloid Leukemia or Multiple Myeloma, the absence of interaction between the KIR and its ligand can translate into a much longer patient survival.
IPH 2101 mimics this situation and is currently being tested in these two indications.

Launch of the Phase II program in 2009

IPH 2101 has entered its Phase II exploratory program with the initiation of a first trial mid-2009 in MM. Two other trials should begin in 2010, one of which in collaboration with the global biopharmaceutical company Celgene Corporation, a leader in transformational science and disease-altering therapies for hematological indications
The first results of the Phase I clinical trials in AML and MM were presented in 2009 at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and American Society of Hematology (ASH) meetings. These trials have shown that the drug is well tolerated with rare, transient and moderate adverse events.

The first Phase IIa trial is evaluating IPH 2101 as a single agent in the maintenance of response for MM patients after first-line therapy. Two other trials with IPH 2101 should be initiated in 2010, with one in patients with relapsed MM in combination with lenalidomide (Revlimid®, a reference treatment in this indication). The rationale of this combination was presented at the last ASH meeting in December. The other trial will test IPH 2101 as a single agent in Smoldering Myeloma, the early stage of the MM disease, with the objective of preventing its transformation to an active disease.
In AML, the Phase I trial testing IPH 2101 as a single agent in elderly patient in complete remission after a first line of treatment have been extended to confirm safety and pharmacodynamics data for repeated administrations of IPH 2101, as well as to document disease-free survival in this population.■

IPH 1101

IPH 1101, une petite molécule agoniste des lymphocytes tueurs Tγδ

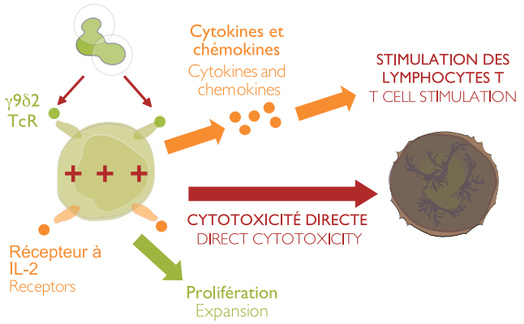
Développée dans le lymphome folliculaire et l'hépatite virale de type C
IPH 1101 est le plus avancé des candidat-médicaments d'Innate Pharma : il est actuellement en fin de programme d'essais cliniques de Phase IIa. En 2009, Innate Pharma a publié des résultats de Phase IIa positifs dans l'hépatite chronique virale de type C et des résultats intermédiaires de Phase I/II encourageants dans le lymphome non-Hodgkinien folliculaire. Les résultats finaux du programme, attendus en 2010, pourraient permettre à la Société d'entrer dans des discussions de partenariat pour ce candidat.

Le premier activateur des lymphocytes Tγδ

IPH 1101 est un agoniste du récepteur activateur des lymphocytes tueurs Tγδ. Il potentialise d'une manière spécifique l'action anti-tumorale directe des cellules Tγδ et pourrait faciliter dans le même temps la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative. Il est développé pour une administration intraveineuse en association avec de faibles doses d'IL-2.

Des résultats positifs dans l'hépatite chronique virale de type C

En juin 2009, Innate Pharma a publié les résultats finaux de l'essai clinique de Phase IIa mené chez des patients atteints d'hépatite virale de type C : une diminution de la charge virale d'au moins 0,50 log_{10} a été observée chez 7 patients sur 12 évaluables avec IPH 1101 en association avec de faibles doses d'IL-2, et chez 5 patients sur 13 évaluables avec IPH 1101 seul.
La plupart des patients inclus étaient infectés par un virus de génotype I, le plus difficile à traiter. La baisse de la charge virale est corrélée avec des biomarqueurs d'activation immunitaire, tels que la production de cytokines, ce qui confirme le mode d'action antiviral des lymphocytes Tγδ.
Le produit a été bien toléré puisqu'aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.



L'HÉPATITE VIRALE DE TYPE C (HCV)
TYPE C HEPATITIS (HCV)

- Incidence (WW): 3-4 millions de patients / million patients
- Prévalence / Prevalence (WW): 170 millions de patients / million patients
- > 250 000 morts par an peuvent être attribuées chaque année aux conséquences du HCV.
  > 250 000 deaths are attributable yearly and worldwide to HCV infection.

Des premières données encourageantes dans le lymphome non-Hodgkinien folliculaire

En septembre, au cours du congrès de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ECCO-ESMO) puis en décembre, au cours du congrès de l'American Society of Hematology (ASH), des données intermédiaires de l'essai testant IPH 1101 en combinaison avec rituximab (Mabthera/ Rituxan® de Roche/Genentech) et de faibles doses d'IL-2 dans le lymphome non-Hodgkinien folliculaire ont été présentées.
Sur les 34 premiers patients évaluables par une revue centralisée indépendante, 16 ont montré une réponse, soit un taux de réponse globale de 47%. Parmi eux, 11 ont montré une réponse complète, soit un taux de réponse complète de 32%. Le taux de réponse complète observé dans des contextes similaires avec le traitement de référence (rituximab seul) est de 11%*. Cet essai devrait être achevé en 2010 et ses résultats finaux pourraient permettre à la Société d'entrer dans une phase de recherche de partenariat pour les phases cliniques avancées.■

LE LYMPHOME NON-HODGKINIEN (NHL)
/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (NHL)

- Median age at diagnosis: ~60 years / Median age at diagnosis: ~60 years
- 10-y survival: 36% to 71% depending on prognosis factor
  10-y survival: 36% to 71% depending on prognosis factor

Incidence (G7)	Mortalité/Mortality (G7)
122,000 patients	47,300 patients

* Davis et al., Journal of Clinical Oncology, 2000)

Question à Marcel Rozencweig, Senior Vice President chargé de la stratégie clinique et règlementaire

Vos produits exploitent de nouveaux mécanismes d'action, quels en sont les bénéfices attendus ?

Les approches thérapeutiques que nous testons actuellement en clinique, IPH 1101 et IPH 2101, agissent en activant les cellules du système immunitaire, en l'occurrence l'activité des lymphocytes tueurs Tγδ et NK. Ceux-ci fonctionnent à la fois comme des cytotoxiques et des cytostatiques : ils détruisent les cellules tumorales mais modulent aussi une réponse immunitaire anti-tumorale plus globale.

Ce mécanisme d'action est intéressant à plus d'un titre : d'une part, en s'appuyant sur des voies nouvelles, il ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans des maladies à fort besoin médical en particulier au travers de combinaisons avec d'autres approches. À cet égard, la bonne tolérance de nos candidat-médicaments est déterminante car dans ces indications, les malades sont souvent âgés et leur fragilité est un frein au traitement.

D'autre part, grâce à leur mode d'action et notamment leur capacité à déclencher une réponse immunitaire plus globale, nous avons l'espoir d'éradiquer la maladie ou à minima de l'empêcher de progresser. Aujourd'hui, la prévention de la rechute est l'un des principaux besoins dans le cancer.

IPH 1101

IPH 1101, a small molecule, agonist of γδ T killer lymphocytes

Developed in Follicular Lymphoma and Type C Viral Hepatitis
IPH 1101 is Innate Pharma's most advanced drug candidate. It is currently completing its Phase IIa clinical trial program. In 2009, Innate Pharma released positive Phase IIa results in Type C Viral Hepatitis (HCV) and encouraging interim Phase I/II data in follicular Non-Hodgin's Lymphoma (FL). Final results for this trial are expected in 2010 and may enable the Company to search for a partner for this program.

The first γδ T cell activator

IPH 1101 is an agonist of the activatory receptor of γδ T killer lymphocytes. It specifically potentiates the direct anti tumor action of γδT cells and may facilitate at the same time the setting up of an adaptive immune response. It has been developed for an intravenous delivery in association with low dose IL-2.

Positive results in HCV

In June 2009, Innate Pharma released the final results for the Phase IIa clinical trial testing IPH 1101 in patients with Type C Viral Hepatitis: a viral load decrease of at least 0.50 log_{10} in 7 patients out of 12 evaluable patients (58%) with IPH 1101 in association with low-dose IL-2 and in 5 out of the 13 (38%) evaluable patients with IPH 1101 alone was observed. Most of the patients included in the trial had genotype 1 HCV, the most difficult to treat.
The viral load decrease correlated with biomarkers of immune activation, such as cytokine production, thus confirming the mode of action of γδT cell stimulation on viral load decrease. The tolerance was very good in this trial, with no serious adverse events reported.

Encouraging first data in follicular Non-Hodgin's Lymphoma

In September, at the European Society of Medical Oncology meeting, and in December at the American Society of Hematology meeting, interim data for the trial testing IPH 1101 in combination with rituximab (Mabthera/Rituxan®, Roche/Genentech) and low dose IL-2 were presented.
Out of the first 34 evaluable patients assessed by independent central review, 16 patients showed a response (i.e. 47% Overall Response Rate), including 11 patients showing a complete response (i.e. 32% Complete Response Rate). The complete response rate observed with standard of care (rituximab alone) in similar settings is 11% CRR*. This trial should be completed in 2010 and its final results could enable the Company to enter an active search for a partner to take responsibility for the advanced stage trials.■

* Davis et al., Journal of Clinical Oncology, 2000

Interview with Marcel Rozencweig, Senior Vice-President responsible for clinical and regulatory strategy

What benefits do you expect from the new mechanisms of action of your drug candidates?

The therapeutic approaches that we are currently testing - IPH 1101 and IPH 2101 - specifically activate Tγδ and NK lymphocytes, respectively. These immune cells could operate in both a cytotoxic and a cytostatic manner by destroying the tumor cells while modulating a more general antitumor immune response.

This mechanism of action is interesting for more than one reason. Firstly, because it is new, it opens up new therapeutic possibilities for diseases with high unmet medical needs, particularly through combination with other approaches. In this respect, the good tolerance of our drug candidates is essential as patients with these types of diseases are often elderly and their frailty frequently hinders treatment.

Secondly, because of its ability to trigger a global immune response, this mechanism of action might eradicate the disease or at least prevent it from progressing. Nowadays, preventing relapse is a key goal in cancer treatment.

PORTEFEUILLE PRÉ-CLINIQUE

Un portefeuille pré-clinique désormais composé uniquement d'anticorps monoclonaux

En 2009, Innate Pharma a recentré sa recherche amont vers les anticorps
Trois projets sont actuellement développés, dont deux, IPH 2201 et IPH 24 (dans l'inflammation), sont licenciés à Novo Nordisk A/S. Le dernier projet, IPH 4101 est un anticorps cytotoxique développé pour le traitement du Syndrome de Sézary, une forme rare de lymphome cutané.

IPH 4101 cible un membre de la famille de recepteurs KIR, spéficique d'un lymphome rare et sévère

IPH 4101 cible spécifiquement d'un marqueur du Syndrome de Sézary (SS) et du Mycosis Fongoides Transformé (TMF) identifié en 2003 par l'équipe d'Armand Bensoussan et de Martine Bagot à l'Hôpital Saint Louis (Paris). Ces derniers ont démontré que les cellules malignes isolées de sang ou de biopsies de peau de patients atteints de SS ou de TMF exprimaient spécifiquement le récepteur KIR3DL2. Ces résultats ont été corroborés depuis par des équipes indépendantes, et l'expression de KIR3DL2 sur les cellules de SS et TMF est devenu un outil de diagnostic de ces formes graves de lymphomes cutanés à cellules T (CTCLs).

KIR3DL2 appartient au groupe des KIR, récepteurs inhibiteurs modulant l'activité des cellules NK : il est exprimé sur une sous-population minoritaire de cellules NK normales (5 à 10% d'entre elles seulement).

La biologie de cette famille de récepteurs et les outils permettant de les détecter et de les manipuler sont donc bien connus à Innate Pharma.

L'identification de ce récepteur hautement spécifique des cellules de SS et TMF a ouvert la voie au développement d'un anticorps cytotoxique dirigé contre ce marqueur tumoral, IPH 4101, aujourd'hui en validation pré-clinique. Ce candidat fait l'objet d'un accord de collaboration avec la société Vivalis. Cet accord bénéficie d'un financement de la part d'Oséo qui devrait couvrir environ 45% des coûts de développement attendus jusqu'à la preuve de concept en essais cliniques de Phase I/II. La part à percevoir par Innate Pharma sur le budget Oséo s'élève à 3,7 millions d'euros.■

LYMPHOMES CUTANÉS À CELLULES T
• Incidence (G7, SS et TMF) : 5 000 - 7 000 patients
• Survie moyenne < 6 mois

Questions à François Romagné, membre du Directoire, Directeur Général Adjoint et Directeur Scientifique, co-fondateur

Le savoir-faire d'Innate Pharma en matière de recherche translationnelle repose en grande partie sur son expertise en immunopharmacologie. En quoi consiste cette expertise ?

Le développement précoce d'un candidat-médicament ciblant le système immunitaire consiste à disséquer son mécanisme d'action à l'échelle moléculaire et cellulaire puis, dans la mesure du possible, à prédire son efficacité et sa sécurité in-vivo c'est-à-dire sur l'organisme entier. Innate Pharma fait partie des quelques laboratoires au monde à maîtriser cette séquence.
A titre d'exemple, une difficulté particulière en immuno-pharmacologie est la pertinence des modèles animaux puisque ni les récepteurs ni les ligands ne sont conservés à travers les espèces. Pour IPH 2101, Innate Pharma, en collaboration avec le CIML, a contourné ce problème en « créant » une souris doublement transgénique qui exprime un récepteur et un ligand non seulement humains mais distribués à l'identique dans les tissus de la souris. Ce modèle nous a permis

PRECLINICAL PORTFOLIO

A preclinical portfolio displaying now only monoclonal antibodies

In 2009, Innate Pharma focused its upstream research on antibodies only
Three projects are currently under development, two of which, IPH 2201 and IPH 24 (in chronic inflammation) are licensed to Novo Nordisk A/S. The third project, IPH 4101, is a cytotoxic antibody developed for the treatment of Sezary Syndrome, a rare type of cutaneous T cells lymphoma (CTCL).

IPH 4101 targets a member of the KIR receptor family and is very specific of a rare and devastating lymphoma

IPH 4101 specifically targets markers of Sezary Syndrome (SS) and Transformed Mycosis Fongoides (TMF), discovered in 2003 by Armand Bensoussan and Martine Bagot's team at Saint-Louis Hospital in Paris, France.
They have demonstrated that tumor cells from blood or skin biopsy of SS and TMF patients very specifically expressed, in a large majority, the receptor KIR3DL2. These observations were confirmed since then by independent teams and the expression of KIR3DL2 on SS and TMF cells has become a diagnosis tool of severe forms of CTCLs.

KIR2DL3 belongs to the group of NK cells inhibitory receptors: it is expressed on a minor subpopulation of normal NK cells (5 to 10%). The biology of the receptor family and the tools to depict and manipulate them are thus well known at Innate Pharma.

The identification of this receptor, highly specific of SS and TMF cells, has opened the way to the development of a cytotoxic antibody targeting this tumoral marker, IPH 4101, currently in pre-clinical validation at Innate Pharma. Its development is subject to a collaboration agreement with the French company Vivalis. This agreement benefits from a significant grant from Oséo (French innovation agency), with Innate Pharma eligible to 3.7 million euros (about 45% of development cost up to Phase I/II clinical proof of concept).■

CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA
• Incidence (G7, SS and TMF): 5,000-7,000 patients
• Median survival < 6 months

Interview with François Romagné, Executive Vice-President, Chief Scientific Officer and co-founder

Innate Pharma's know-how in translational research is chiefly based on its expertise in immuno-pharmacology. What does this expertise involve?

The early development of a drug candidate targeting the immune system involves breaking down its mechanism of action on a molecular and cellular level, before eventually being able to predict its efficacy and safety *in vivo, i.e.* on the entire organism. Innate Pharma is one of few laboratories worldwide that actually knows how to do this.
For example, a specific problem in immunopharmacology is the relevance of animal models, since neither the receptors nor the ligands are conserved through different species. Together with the CIML, Innate Pharma was able to bypass this problem with IPH 2101 by "creating" double transgenic mice to express both a

d'analyser les mécanismes contrôlant l'activité anti-tumorale des NK, d'établir le profil de pharmacocinétique et de pharmacodynamie d'IPH 2101 et ainsi d'optimiser nos schémas d'administration. Cet exemple montre l'expertise d'Innate Pharma dans le développement de produits d'immunothérapie complexes et l'intérêt de modèles animaux sophistiqués et prédictifs dans les phases de développement précoces.

En quoi votre spécialisation sur ce domaine de l'immunologie est-elle un atout ?

Au cours des 10 dernières années, nous avons progressivement ouvert notre expertise vers des domaines connexes à l'activation des lymphocytes non conventionnels. Ceci nous amène à nous intéresser par exemple à des antigènes tumoraux comme KIR3DL2, une sous-famille de récepteurs inhibiteurs des cellules NK, cible de l'anticorps IPH 4101.
Nous sommes non seulement les mieux placés pour identifier ce type de cibles, en nous appuyant sur nos réseaux, notamment académiques, mais aussi pour les développer : le pilotage du plan de développement non clinique d'IPH 4101 bénéficiera par exemple de toute l'expérience accumulée à Innate Pharma sur le développement d'IPH 2101 et en sera facilité, parce que, bien qu'ayant des modes d'action différents, IPH 2101 et IPH 4101 partagent un grand nombre d'outils et de modèles d'évaluation non clinique, par exemple en termes de contrôle qualité, de bio-analyse, de pharmacocinétique ou de sécurité.

Nous avons aussi développé des outils uniques de suivi des populations cellulaires lors des essais pré-cliniques et cliniques. Ces outils sont essentiels au développement des immunothérapies ciblées qui en sont encore à leurs prémices. La plate-forme d'immunomonitoring que nous avons montée avec Transgene, ImmunID, l'INSERM et l'hôpital Léon Bernard est vraiment innovante à ce titre et nous pensons que sa valeur ajoutée sera importante, autant pour les vaccins thérapeutiques que les immunothérapies ciblées dans le cancer ou l'inflammation.

Quel est votre avantage compétitif dans le développement d'anticorps ?

Les anticorps monoclonaux représentent une classe de médicaments intéressante parce qu'ils permettent de cibler spécifiquement un antigène, et cette excellente spécificité contribue à limiter la toxicité de ces produits tout en ayant une très bonne efficacité. L'immunogénicité des anticorps a pu être considérée comme un facteur limitant, mais les technologies de production d'anticorps humains ou humanisés ont notablement amoindri ce problème de tolérance.

Les premiers anticorps sont apparus il y a maintenant plus de 10 ans. Le développement de ces molécules a longtemps été l'apanage de quelques sociétés possédant des technologies de pointe et la propriété intellectuelle nécessaire, cependant, toutes les technologies de base, que nous maitrisons en interne, sont aujourd'hui libres de droits. Concernant des technologies plus avancées, nous avons des accords avec les acteurs de référence du domaine, comme pour IPH 2101 par exemple.

Aujourd'hui, la valeur d'un anticorps est donc plus dans sa cible que dans sa structure per se, notamment quand - comme chez Innate - cet anticorps cible de nouveaux antigènes. C'est donc dans notre capacité à trouver et développer de nouvelles cibles que nous situons aujourd'hui notre avantage compétitif. ■

receptor and a ligand that are not only human, but also distributed in the mouse tissue in an identical manner. This model is used to analyze the mechanisms controlling the antitumor activity of NK cells, to define the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of IPH 2101, and to optimize treatment schedules for the drug. This example highlights Innate Pharma's skill in developing complex immunotherapeutic products, as well as demonstrating the relevance of sophisticated predictive animal models in early drug development phases.

How is your expertise in immunology an asset?

Over the past ten years, we have progressively expanded our expertise into fields related to the activation of unconventional lymphocytes. So far this has led us to explore, for example, tumor antigens such as KIR3DL2, a sub-family of inhibitory receptors for NK cells and target of IPH 4101.

We are not only in the best position for sourcing this type of target thanks to our extensive networks (academic in particular), but also for developing such drugs against targets. The non-clinical development plan for IPH 4101 will benefit, for example, from Innate Pharma's experience gained during the development of IPH 2101, since IPH 2101 and IPH 4101 share numerous non-clinical tools and assessment models, e.g. in terms of quality control, bio-analysis, pharmacokinetics and safety.

We have also developed a unique set of tools designed to monitor cell populations during preclinical and clinical trials. These tools are essential for the development of targeted immunotherapies that are still in the very early stages. The immunomonitoring platform that we have set up with Transgene, ImmunID, INSERM and the Léon Bernard Hospital is truly innovative for this reason. We believe its added value will be applicable to both therapeutic vaccines and targeted immunotherapies in the treatment of cancer and inflammatory diseases.

What is your competitive edge in the development of antibodies?

Monoclonal antibodies are a remarkable class of drugs because they can be used to specifically target an antigen. This specificity helps to limit the toxicity of these products while being very effective. The immunogenicity of antibodies may have been a restrictive factor in the past but the technologies for producing human or humanized antibodies have notably reduced this tolerance problem.

The very first antibodies appeared on the scene more than ten years ago. The development of these molecules was long the exclusive right of a few companies with leading-edge technologies and the necessary intellectual property. The basic technologies are now in the public domain, and we know perfectly well how to use them. As for more advanced technologies, we have signed agreements with the reference players in the field, as is the case for IPH 2101.

Nowadays, the value is in the target more than in the very structure of an antibody, particularly when this antibody targets new antigens like at Innate Pharma. We therefore believe that our capacity to find and develop first-in-class targets is our competitive edge. ■

COMITÉ SCIENTIFIQUE

NOURRIR ET CHALLENGER LE PIPELINE

Les membres du Comité Scientifique d'Innate Pharma accompagnent la Société depuis sa création. Cet organe d'évaluation et de veille scientifique a été créé dès 2000 avec les membres actuels. Ils challengent la stratégie de développement des nouveaux produits de la Société, évaluent les programmes de recherche interne et leurs résultats, ils proposent et évaluent des opportunités d'acquisition de nouveaux produits et de nouvelles technologies.

Président du Comité scientifique et censeur au conseil de surveillance d'IPH, Bernard MALISSEN est l'un des pionniers de l'immunologie moléculaire en Europe. Il a consacré l'essentiel de ses travaux à l'élucidation des mécanismes permettant aux lymphocytes T de détecter la présence d'antigènes étrangers.
Bernard MALISSEN est médaille d'argent du CNRS, membre de l'académie des sciences, membre honoraire de l'American Association of Immunologists et a reçu le Grand Prix de la recherche médicale de l'Inserm.

Philip GREENBERG est professeur de cancérologie et d'immunologie à l'Université de Washington et dirige le département d'immunologie au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle. L'activité de son laboratoire 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 l'un des pionniers de l'immunothérapie cellulaire adoptive.

Philip GREENBERG

Bernard MALISSEN, Philip GREENBERG, Stefan KAUFMANN & David RAULET

Stefan KAUFMANN dirige le département d'immunologie du Max Planck Institut à Berlin. Coordinateur d'un projet « Grand Challenges in Global Health » de la fondation Bill and Melinda Gates portant sur les biomarqueurs de la réponse immunitaire dans la tuberculose en Afrique. Très régulièrement primé pendant sa carrière, Stefan KAUFMANN est notamment connu pour ses études sur les mécanismes de contrôle des infections bactériennes par le système immunitaire.

David RAULET a contribué de façon importante à l'avancée des connaissances sur la biologie des lymphocytes Tγδ et NK. Ses travaux portent sur la caractérisation des récepteurs stimulateurs et inhibiteurs des lymphocytes NK et T et leurs ligands à la surface des cellules tumorales. David Raulet a dirigé le département d'immunologie de l'université de Californie à Berkeley et enseigne l'immunologie dans le département de biologie cellulaire et moléculaire de cette université.

Dernières publications scientifiques

Depuis le début de l'année 2009, plus de dix publications scientifiques signées par les équipes d'Innate Pharma ont été acceptées dans des journaux à comité de lecture à forte audience, dont quatre dans le prestigieux Blood et deux dans PNAS et Cancer Research. Ce fort niveau de publication reflète l'excellence scientifique des équipes d'Innate Pharma ainsi que la maturation progressive de ses champs de recherche.

PRINCIPALES PUBLICATIONS
/ MAIN PUBLICATIONS:

Opposing effects of toll-like receptor (TLR3) signaling in tumors can be therapeutically uncoupled to optimize the anticancer efficacy of TLR3 ligands. Conforti R, Ma Y, Morel Y et al. ***Cancer Res.*** 2010 Jan 15;70(2):490-500. Epub 2010 Jan 12.

Plasmacytoid dendritic cell-derived type I interferon is crucial for the adjuvant activity of Toll-like receptor 7 agonists. Rajagopal D, Paturel C, Morel Y et al. ***Blood.*** 2010 Jan 11. [Epub ahead of print]

Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. Romagné F, André P, Spee P et al. ***Blood.*** 2009 Sep 24;114(13):2667-77.

Genetic and antibody-mediated reprogramming of natural killer cell missing-self recognition *in vivo*. Sola C, André P, Lemmers C et al. ***Proc Natl Acad Sci*** U S A. 2009 Aug 4;106(31):12879-84. Epub 2009 Jun 26.

Bromohydrin pyrophosphate enhances antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity induced by therapeutic antibodies. Gertner-Dardenne J, Bonnafous C, Bezombes C et al. ***Blood.***2009 May 14;113(20):4875-84.

Phosphoantigen-activated V gamma 2V delta 2 T cells antagonize IL-2-induced CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells in mycobacterial infection. Gong G, Shao L, Wang Y et al. ***Blood.*** 2009 Jan 22;113(4):837-45.

SCIENTIFIC COMMITTEE

FEEDING AND STIMULATING THE PIPELINE

The members of Innate Pharma's scientific committee have been working hand in hand with the Company since its inception, providing valuable assessment and scientific watch. They question the business strategy for the Company's new products, assess the in-house research programs and their results, they recommend and appraise in-licensing opportunities.

Chairman of our Scientific committee and member of the Supervisory Board as a shareholders' observer, Bernard Malissen is one of the pioneers in the field of molecular immunology in Europe. He has devoted most of his work to antigen recognition and activation of T cells. Bernard Malissen has received the CNRS silver medal, he is honorary member of the American Association of Immunologists and received the Grand Prix of Inserm's medical research.

Philip Greenberg is a professor of medicine and immunology at the University of Washington and heads the immunology department at the Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. His laboratory focuses on studying anti-tumor T cell response and developing new cell and molecular approaches for immune intervention in oncology. He is one of the pioneers in adoptive cell immunotherapy

Stefan Kaufmann is a member of the Max Planck society in Berlin. He coordinates several international, interdisciplinary projects, including the Gates Foundation's Grand Challenge to identify biomarkers of tuberculosis in Africa. Professor Kaufmann has won numerous scientific awards and the results of his work are particularly important in the area of immune control mechanism of bacterial infections.

David Raulet has made significant contributions to the advancement of knowledge on γδ T lymphocytes and NK cells. His recent work is related to stimulator and inhibitor receptors activated by NK cells to detect tumor cells, and the molecules corresponding to these receptors. Mr. Raulet was the head of the immunology department at the University of California at Berkeley and teaches immunology in the Department of Cell and Molecular Biology.

Latest scientific publications

Since early 2009, more than 10 scientific publications written by Innate Pharma members have been accepted by top-tier peer reviewed journals, including 4 articles in the prestigious Blood journal, and 2 more in the PNAS and Cancer Research respectively. This prolific level of publication illustrates the scientific excellence of the Innate Pharma teams and the increasing maturity of its research fields.

ÉQUIPE DIRIGEANTE

Hervé Brailly, 48 ans, PhD
Président du Directoire et Directeur Général, co-fondateur.
Hervé Brailly dirige Innate Pharma depuis sa création en 1999. Auparavant chez Immunotech SA (Beckman-Coulter). Membre du bureau et trésorier d'Euro-BioMed regroupant les entreprises des sciences et technologies du vivant de la région PACA, membre du Conseil d'Administration d'INSERM transfert et de France Biotech. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983), docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

François Romagné, 46 ans, PhD
Directeur Général Adjoint et Directeur Scientifique, co-fondateur et membre du Directoire.
Le Directeur Scientifique d'Innate Pharma depuis 1999. Auparavant chez Immunotech SA (Beckman-Coulter), où il a établi des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma.

Stéphane Boissel, 42 ans, MBA
Directeur Général Adjoint et Directeur Financier, membre du Directoire.
Il rejoint la Société en septembre 2002. Il est en charge des Finances, du secrétariat général et des Relations Investisseurs. Auparavant chez Lazard et Price WaterHouse.

Jérôme Tiollier, 50 ans, PhD
Vice-président Exécutif, Président de Innate Pharma Inc., Directeur du développement.
Il rejoint la Société en septembre 2001. Auparavant chez IMEDEX SA, une division de l'Institut Mérieux et IMTIX Transplant de Pasteur Mérieux (acquise par SANGSTAT).

Hemanshu Shah, 49 ans, PhD
Vice-président Exécutif, Directeur du Business Développement.
Il rejoint la Société en avril 2008 pour se charger du Développement des Affaires (business et corporate development). Auparavant chez Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, et GPC Biotech.

Hemanshu Shah & Jérôme Tiollier

Stéphane Boissel

Hervé brailly & François Romagné

Prochains évènements où rencontrer les dirigeants et équipes d'Innate Pharma

Meet Innate Pharma's team at the following events

BIO INTERNATIONAL CONVENTION
03/05/2010 - 06/05/2010
Chicago, Illinois, USA

AAPS NATIONAL BIOTECHNOLOGY CONFERENCE
16/05/2010 - 19/05/2010
San Francisco, California, USA

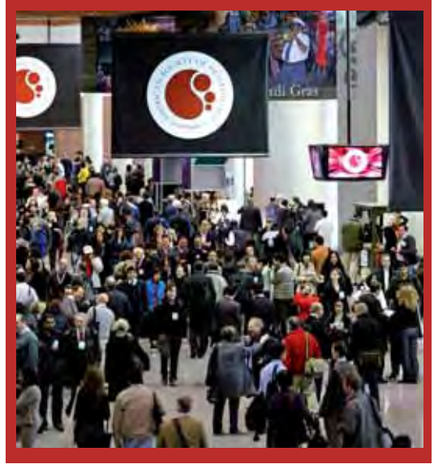
4TH INTERNATIONAL GAMMA/DELTA T-CELL CONFERENCE
19/05/2010 - 21/05/2010
Kiel, Germany

BIOEQUITY EUROPE
19/05/2010 - 20/05/2010
Zurich, Switzerland

ASCO ANNUAL MEETING
04/06/2010 - 08/06/2010
Chicago, Illinois, USA

12TH MEETING OF THE SOCIETY FOR NATURAL IMMUNITY & NK2010
10/09/2010 - 15/09/2010
Cavtat-Dubrovnik, Croatia

Photo : Courtesy of the American Society of Hematology



EXECUTIVE TEAM

Hervé BRAILLY, Ph.D., age 48
CEO
Chairman of the Executive Board, he is a co-founder and chaired the Executive Committee from the time our Company was created in 1999. Previously, at Immunotech SA (Beckman-Coulter), Hervé Brailly is a graduate of the Ecole des Mines de Paris (1983) and a Doctor of Immunology, with a specialization in immuno-pharmacology.
Hervé Brailly is also member and treasurer of BioCluster BioMedirranée which groups companies in life sciences and technologies together in the PACA region, a member of the Board of Directors of INSERM transfer and of France Biotech.

François Romagné, 46 years, PhD
CSO
Co-founder of Innate Pharma, he has been its Scientific Director since 1999. Previously at Immunotech, where his scientific work gave him the opportunity to establish the long-term working relationships with the other scientific founders of Innate Pharma, which finally led to the creation of our Company.

Stéphane Boissel, MBA, age 42
CFO
Stéphane joined Innate in September 2002 as CFO. He is in charge of Finance, Legal Counseling and Investor Relations. Previously at Lazard Group and Price WaterHouse.

Jérôme Tiollier, age 50, PhD
CDO
Jeome joined Innate in September 2001. He is the Vice-President in charge of the Development. He previously worked at IMEDEX SA, a division of the Institut Mérieux (1986-1997) and IMTIX Transplant, a business unit of Pasteur Mérieux (acquired by SANGSTAT).

Hemanshu Shah, age 48, PhD
CBO
Hemanshu joined Innate in April 2008. He is Vice-President in charge of Corporate and Business Development. Previously at Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson and and lastly GPC Biotech.

LE CONSEIL DE SURVEILLANCE

ÉCLAIRER ET SUIVRE LA STRATÉGIE

Très rapidement après sa création, Innate Pharma a choisi le statut de Société Anonyme à Conseil de Surveillance et Directoire. Ce Conseil réunit des référents de rang mondial du marché du médicament. Outre sa mission de contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire, le Conseil le Surveillance analyse et apprécie la stratégie d'Innate Pharma. Il s'est réuni cinq fois en 2009.

Gilles Brisson, Président du Conseil de surveillance depuis 2007.

58 ans, HEC, Gilles Brisson 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 et responsable Europe d'Aventis Pharma. Également membre du Conseil de surveillance de la société Exonhit de 2002 à 2007.

Frank Morich, membre du Conseil depuis 2004.

56 ans, ancien Directeur R&D, directeur général de la division « consumer care » puis membre des conseils d'administration de Bayer AG et de Bayer Corp. En 2002, Frank Morich est devenu Président du conseil de direction et du comité exécutif de la société récemment créée, Bayer Healthcare AG.

> Gilles Brisson et Frank Morich apportent leur expérience de direction générale de groupes pharmaceutiques internationaux.

Jean Deleage, membre du Conseil depuis 2002.

69 ans, a participé en 1976 à la création de la filiale américaine de Sofinnova. Il a créé Burr, Egan, Deleage & Co. avec Craig Burr et William Egan, devenue Alta Partners en 1996.

> Au nombre des fondateurs de l'industrie du capital-risque en biotechnologie aux États-Unis, Jean Deleage a participé à l'émergence de leaders de l'industrie, comme Genentech, Cephalon ou Chiron. C'est cette expérience qu'il partage avec Innate Pharma.

Novo Nordisk A/S, représenté au Conseil de surveillance par Terje Kalland depuis 2007.

58 ans, MD et Ph.D, Terje Kalland est Senior Vice President de Novo Nordisk A/S, responsable de la recherche biopharmaceutique.

> Terje Kalland apporte son expérience et sa vision d'industriel du secteur de la biopharmacie.

SUPERVISORY BOARD

CLARIFYING AND MONITORING THE COMPANY'S STRATEGY

Shortly after its inception, Innate Pharma chose the French legal status of de Société Anonyme with a Supervisory Board and an Executive Board. This Supervisory Board boasts world-class members from the medical community. Apart from permanently overseeing the executive board's management of the Company, the Supervisory Board also analyses and assesses Innate Pharma's strategy. It held a total of five meetings in 2009.

Gilles Brisson, Chairman of the Supervisory Board since 2007

Aged 58, HEC graduate, Gilles Brisson has fulfilled management positions at Rhône Poulenc then Aventis, as Chairman of the Executive Board, Chairman of the Supervisory Board of Aventis Pharma SA, and then Europe Manager for Aventis Pharma. Also a member of the Supervisory Board of Exonhit (2002 -2007).

Frank Morich, member of the Board since 2004

Aged 56, formerly Director of R&D, CEO of the "consumer care" division and then member of the Boards of Directors of Bayer AG (Germany) and Bayer Corp. (United States). In 2002, he became Chairman of the Board and the Executive Committee of the newly created Bayer Healthcare AG.

> Gilles Brisson and Frank Morich bring their experience of general management of large international pharmaceutical groups.

Jean Deleage, member of the Board since 2002

Aged 69, took part in the creation of the very successful American subsidiary of Sofinnova in San Francisco. He set up Burr, Egan, Deleage & Co with Craig Burr and William Egan, which became Alta Partners in 1996.

> Pioneer in the biotech venture capital in the United States, Jean Deleage participated to the emergence of industry leaders, such as Genentech, Cephalon or Chiron. He shares his outstanding experience with Innate since 2002.

Novo Nordisk A/S is represented at the Supervisory Board by Terje Kalland since 2007

Aged 58, MD and Ph.D, Terje Kalland is Senior Vice President of Novo Nordisk A/S, in charge of biopharmaceutical research.

> Terje Kalland brings his tremendous experience and vision of the biopharmaceutical industry.

LE CONSEIL DE SURVEILLANCE

Sofinnova Partners impliqué dans les organes d'administration de la Société et représenté par Denis Lucquin depuis 2000.
53 ans, Denis Lucquin est président partenaire-associé de Sofinnova Partners. Il investit dans le secteur des sciences de la vie et, plus récemment, dans les clean-techs et a participé à structurer la biotech en France.

> Sofinnova est l'un des premiers financeurs de la biotechnologie en Europe et dans le monde.

Philippe Pouletty, impliqué dans les organes d'administration de la Société depuis 2001.
51 ans, Philippe Pouletty est fondateur et directeur général de Truffle. Il est ancien président et président d'honneur de France Biotech et ancien vice-président d'Europabio. A l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, il est aussi l'inventeur de 29 brevets et amène une grande expérience de l'entrepreneuriat dans le secteur.

> Philippe Pouletty apporte son expérience de "serial-entrepreneur" en biotechnologie.

Irina Staatz-Granzer, membre du Conseil depuis 2009.
49 ans, Docteur en Pharmacie, Irina Staatz-Granzer a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment Herma, Boots, Knoll, Scil Biomedical. Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staatz Business Development & Strategy, au sein duquel elle a notamment organisé l'acquisition de U3 Pharma par Daiichi Sankyo en 2008.

> Mme Staatz-Granzer apporte son expérience du businness development et de la direction des sociétés de biotechnologies.

Denis Lucquin — Philippe Pouletty — Irina Staatz-Granzer

SUPERVISORY BOARD

Sofinnova Partners, represented at the Board by Denis Lucquin since 2000
Aged 53, Denis Lucquin is chairman and partner of Sofinnova Partners. He invests in the life sciences sector and more recently in the cleantech industry. He has participated in the structuring of the biotechnology industry in France.

> Sofinnova is one of the leading financer of the biotechnology in Europe and worldwide.

Philippe Pouletty, member of the Board since 2001
Aged 51, Philippe Pouletty is founder and Chief Operating Officer of Truffle Capital. He is the former chairman and now honorary chairman of France Biotech, the French biotechnology association, as well as former Vice-President of Europabio, the European biotechnology association. He is also the founder of three biotechnology companies in Europe and the United States. Mr. Pouletty was also behind several government initiatives in France as well as the inventor of 29 patented products.

> Philippe Pouletty brings to Innate his experience as biotechnology global serial-entrepreneur.

Irina Staatz-Granzer, member of the Supervisory Board since 2009
Ages 49, PhD, Pharmacist, Mrs Staatz-Granzer held several positions in the pharmaceutical industry, mostly in Business Development at Hermal, Boots Healthcare International, Knoll, Scil Biomedicals and as CEO (Scil Technology). She founded and is currently CEO of Staatz Business Development & Strategy and within this frame organised the trade sale of U3 Pharma to Daiichi Sankyo in 2008.

> Irinia Staatz-Granzer brings to Innate her experience in business development and international trade sale.

Questions à Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Directeur Général Adjoint et Directeur Financier

Pouvez-vous revenir sur l'augmentation de capital menée en 2009 et son impact sur la gouvernance de la Société ?

En décembre dernier, à l'occasion de l'entrée du FSI (Fonds Stratégique d'Investissement) à notre capital, nous avons procédé à une augmentation de capital réservée à catégorie d'investisseurs pour un montant total de € 24,3 m. Cette levée de fonds, qui a bénéficié aussi du soutien de nos investisseurs historiques Novo Nordisk A/S et Alta Partners, nous a permis d'allonger notre horizon de trésorerie, alors que nous entrons dans un programme ambitieux d'essais cliniques avec IPH 2101. Elle correspondait aussi à la perspective de la sortie progressive des investisseurs financiers nous ayant accompagnés depuis la création de la société et la reconstitution d'un noyau stable d'actionnaires au sein d'un flottant plus important.
Pour refléter cette évolution, lors de la prochaine Assemblée générale des actionnaires de la Société, un nouveau membre indépendant devrait venir remplacer M. Denis Luquin, représentant de Sofinova Partners.

La nomination d'un représentant du FSI comme censeur au Conseil de surveillance de la Société sera également proposée. Ainsi, avec l'arrivée de Mme Irina Staatz-Granzer en en juin 2009, plusieurs nouveaux entrants indépendants rejoignent nos administrateurs historiques pour accompagner la stratégie d'Innate sur le long terme. ■

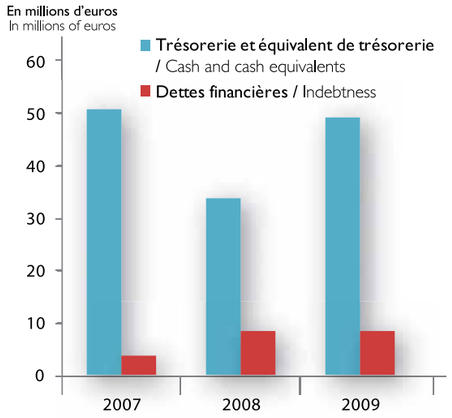
Interview with Stéphane Boissel, Executive Board Member, Executive Vice-President and Chief Financial Officer

Could you come back on the 2009 capital increase and its impact on the Company's governance?

Last December when the Fond Stratégique d'Investissement - the French sovereign fund (FSI) - joined us, we went forward with a capital increase reserved to categories of investors amounting €24.3m.
This transaction was also backed by two of our long-standing investors, Novo Nordisk A/S and Alta Partners. This enabled us to strengthen our cash situation at a moment when we are entering an ambitious programme of clinical trials for IPH 2101.

In the transaction, we also had in mind the future, progressive exit of our historical base of investors, who have supported us since the Company's creation: we now have a larger free float and a new group of long term investors.
To reflect this change, a new independent member should be proposed at the next general shareholders' meeting to replace Mr Denis Luquin, a representative of Sofinnova Partners. The appointment of an FSI representative as observer on the Company's Supervisory Board will also be proposed. With the arrival of Mrs Irina Staatz-Granzer in June 2009, we are going to have a new board enabling us to look far ahead. ■

CHIFFRES CLEF / KEY FIGURES



Éléments de bilan

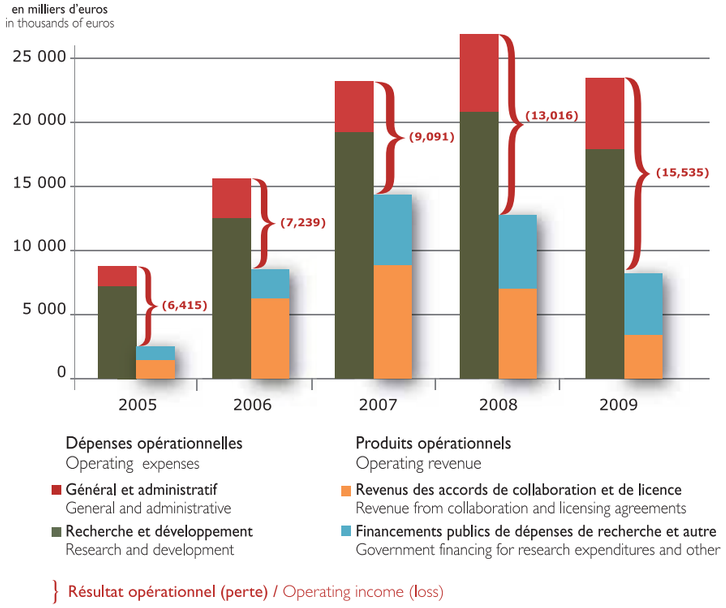
Trésorerie, équivalent de trésorerie au 31 décembre 2009 : 49,2 millions d'euros
Dettes financières : 8,3 millions d'euros (dont 5,1 millions d'euros pour le financement à long-terme d'actifs corporels)

Key balance sheet figures

Cash and cash equivalents at December 31,2009: €49,2 million
Indebtness: € 8.3 million (including 5.1 million euros for the long-term financing of property and equipment)

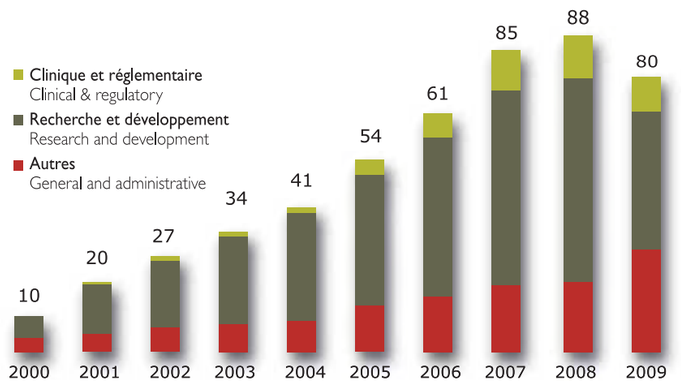
Éléments de compte de résultat (en milliers d'euros, sauf données par action)

Selected figures from the income statement (In thousands of euros, except for data per share)



Évolution des effectifs

Staff evolution



Éléments de compte de résultat (En milliers d'euros, sauf données par action)

Selected figures from the income statement (In thousands of euros, except for data per share)

		Exercice clos le 31 décembre / Years ended December 31	
		2008 Retraité* Restated*	2009
Revenus des accords de collaboration et de licence	Revenue from collaboration and licensing agreements	7,364	3,243
Financements publics de dépenses de recherche et autres	Others and government financing for research expenditures	5,560	4,472
Total produits opérationnelles	Operating revenue	**12,924**	**7,716**
Recherche et développement	Research and development	(20,897)	(18,032)
Frais Généraux	General and administrative	(5,043)	(5,219)
Total dépenses opérationnelles	Net operating expenses	**(25,940)**	**(23,251)**
Résultat opérationnel (perte)	Operating income (loss)	**(13,016)**	**(15,535)**
Produits financiers nets	Financial income / (expense), net	1,154	910
Résultat net (perte)	Net income (loss)	**(11 862)**	**(14,626)**
Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers)	Shares outstanding (in thousands) - average	25,665	26,299
Perte nette par action (base non diluée)	Net loss per share	(0.46)	(0.56)
Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants	Cash, cash equivalents and current financial instruments	**33,832**	**49,194**
Total actif	Total assets	57,288	64,219
Capitaux propres	Net book value	37,767	47,122
Passifs financiers	Financial liabilities	8,442	8,277

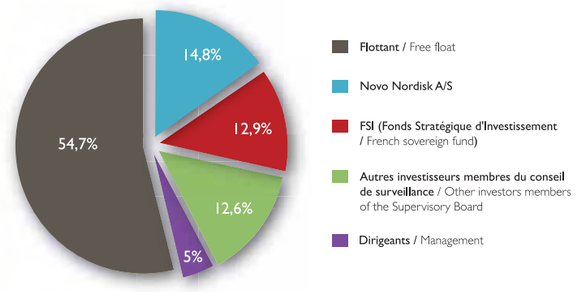
* IAS 38

L'action IPH
About IPH share

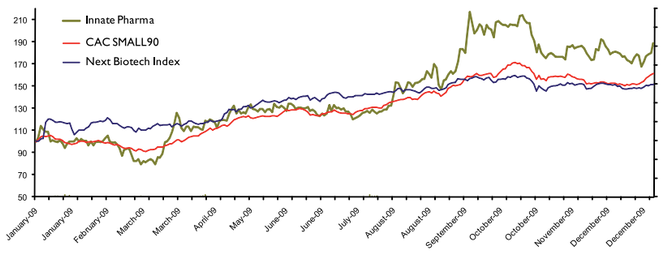
- **Premier jour de cotation : 1er novembre 2006**
- **Nombre total d'actions au 31 mars 2010 : 37 679 934**
- **Mnemo : IPH**
- **Code ISIN : FR0010331421**
- **Place boursière : NYSE Euronext Paris Eurolist (compartment C)**

- First day of trading: November 1, 2006
- Number total of shares as at March 31, 2010: 37,679,934
- Mnemo: IPH
- ISIN Code: FR0010331421
- Stock Market: NYSE Euronext Paris Eurolist (compartment C)

Actionnaires au 31 mars 2010 :
Shareholders as at March 31, 2010:



Performance relative de l'action IPH
Performance of IPH share



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1 883 996,70 euros

réparti en 37 679 934 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 23 avril 2010, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'AMF. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF.

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 audités établis selon les normes IFRS de la Société pour l'exercice clos au 31 décembre 2007 (les « Comptes selon les Normes IFRS 2007 ») et les comptes annuels consolidés audités de la Société et de ses filiales pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 (les « Comptes Consolidés »). Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 2009 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Le rapport général des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 est présenté au paragraphe 20.2 du présent document de référence.

Les Comptes selon les Normes IFRS 2007 ont été arrêtés par le Directoire le 13 mars 2008. Leur établissement n'étant pas prévu par la loi (la Société n'ayant pas de filiale au cours de cet exercice), ils n'ont pas été soumis à l'approbation de l'assemblée générale de la Société.

Par ailleurs, 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 2007, 2008 et 2009. Les Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence. Le rapport général des commissaires aux comptes relatif aux Comptes Annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 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. FACTEURS DE RISQUES 12
4.1 RISQUES STRATÉGIQUES 12
4.2 AUTRES RISQUES OPÉRATIONNELS 18
4.3 AUTRES RISQUES FINANCIERS 21
4.4 RISQUES RÈGLEMENTAIRES 23
4.5 RISQUES JURIDIQUES 24
4.6 RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES 25
4.7 RISQUES RELATIFS A L'HYGIÈNE, A LA SÉCURITÉ, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT 25
4.8 RISQUE D'ÉCHEC COMMERCIAL 26
4.9 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES 26
CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ 28
5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ 28
5.1.1 Historique de la Société 28
5.1.2 Dénomination sociale 29
5.1.3 Registre du commerce et des sociétés 29
5.1.4 Date de constitution et durée de la Société 29
5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable 29
5.1.6 Exercice social 29
5.2 INVESTISSEMENTS 30
5.2.1 Investissements historiques 30
5.2.2 Investissements en cours 30
5.2.3 Investissements futurs 30
CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS 31
6.1 INTRODUCTION 31
6.2 STRATÉGIE ET POINTS FORTS 33
6.2.1 Notre stratégie 33
6.2.2 Points forts 34
6.3 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ 34
6.3.1 Fondements scientifiques de la Société 34
6.3.2 De la découverte d'un candidat-médicament à son enregistrement 35
6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement 36

6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société 38
6.3.5 Sous-traitance 39
6.4 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE 39
6.4.1 Épidémiologie des cancers 39
6.4.2 Données de marché 40
6.5 APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SOCIÉTÉ 41
6.5.1 Candidats-médicaments immuno-modulateurs des cellules T gamma delta ou « T γδ » : IPH 1101 et IPH 1201 42
6.5.2 Anticorps monoclonaux immuno-modulateurs des cellules Natural Killer (« NK ») : IPH 2101, IPH 2201 et IPH 24 50
6.5.3 Anticorps cytotoxiques 54
6.5.4 Immuno-modulation des récepteurs Toll (« TLR ») par des ARNs 55
6.5.5 Fabrication des produits de la Société 60
6.5.6 Commercialisation des produits de la Société 60
6.5.7 Système qualité 60
6.5.8 Accords sur les actifs 60
6.5.9 Autres accords 66
6.5.10 Synthèse 66
6.6 ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE 67
6.6.1 Introduction 67
6.6.2 Réglementation des essais cliniques 68
6.6.3 Réglementation des autorisations de mise sur le marché 69
6.6.4 Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité 72
6.7 FACTEURS DE DÉPENDANCE 72
6.8 POSITION CONCURRENTIELLE 72
CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME 73
CHAPITRE 8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES 74
CHAPITRE 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ 75
9.1 COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES 75
9.1.1 Formation du résultat opérationnel 75
9.1.2 Formation du résultat net 82
9.1.3 Formation du résultat net par action 83
9.2 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE 83
CHAPITRE 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX 84
10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE LA SOCIÉTÉ, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT 84
10.1.1 Financement par le capital 84
10.1.2 Financement par l'emprunt 84
10.1.3 Engagements hors bilan 86
10.2 FLUX DE TRÉSORERIE 86
10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles 86

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement 86
10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement 87
10.3 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT 87
10.4 RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX 87
10.5 SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR 87
10.5.1 Dépenses et investissements 87
10.5.2 Ressources financières 87
CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES 88
11.1 L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT 88
11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE 88
CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES 91
CHAPITRE 13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE 93
CHAPITRE 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE 94
14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE 94
14.1.1 Directoire 94
14.1.2 Conseil de surveillance 96
14.1.3 Comité exécutif 99
14.1.4 Déclaration concernant les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale 100
14.2 CONFLITS D'INTÉRÊT AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE 101
CHAPITRE 15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES 102
15.1 RÉMUNÉRATIONS, AVANTAGES EN NATURE OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX 102
15.2 MONTANT TOTAL DES SOMMES PROVISIONNÉES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES 107
CHAPITRE 16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE 108
16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE 108
16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE 108
16.3 COMITÉS, CONSEIL SCIENTIFIQUE ET CENSEUR 109
16.3.1 Comité d'audit 109
16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations 110
16.3.3 Comité scientifique 111
16.3.4 Comité des transactions 112
16.3.5 Censeurs 113
16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 113
CHAPITRE 17. SALARIÉS 114
17.1 RESSOURCES HUMAINES 114
17.2 PARTICIPATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SOCIÉTÉ 114

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 5 mars 2010 : 114
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 115
17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action..... 115
17.2.4 Autres titres donnant accès au capital..... 115
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 116
17.2.6 Intéressement du personnel 116
17.2.7 Plan d'épargne d'entreprise..... 116
CHAPITRE 18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES..... 117
18.1 ACTIONNAIRES DÉTENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL OU DES DROITS DE VOTE..... 117
18.2 ENGAGEMENTS DE CONSERVATION DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES ET DES DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ..... 118
18.3 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFÉRENTS 118
18.4 CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES..... 118
18.5 PACTES D'ACTIONNAIRES..... 118
CHAPITRE 19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS 119
CHAPITRE 20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ 122
20.1 COMPTES CONSOLIDES AU 31 DÉCEMBRE 2009..... 123
20.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES 2009..... 158
20.3 COMPTES SOCIAUX ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2009 160
20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2009..... 185
20.5 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2009 187
20.6 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES..... 189
20.7 INFORMATIONS FINANCIÈRES INTERMÉDIAIRES ET AUTRES..... 189
20.8 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES..... 189
20.9 PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE 189
20.10 CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE 189
CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES..... 190
21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL..... 190
21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)..... 190
21.1.2 Titres non représentatifs du capital..... 190
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions..... 190
21.1.4 Autres titres donnant accès au capital..... 190
21.1.5 Capital social autorisé mais non émis..... 195
21.1.6 Promesses d'achat et de ventes..... 196
21.1.7 Évolution du capital jusqu'à la date du présent document de référence..... 196

21.1.8 Nantissement 198
21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS 198
21.2.1 Objet social (article 4 des statuts) 198
21.2.2 Organes de direction d'administration, de surveillance et de direction générale (articles 14 à 24 des statuts) 198
21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions (article 12 des statuts) 199
21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes 199
21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts) 199
21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts) 200
CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS 201
CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS 202
CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 203
CHAPITRE 25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 204
ANNEXE 1 - 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 POUR L'EXERCICE 2009 206
ANNEXE 2 - RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ÉTABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE, POUR CE QUI CONCERNE LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIÈRE 221
ANNEXE 3 - IPH – RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET DES COMITÉS 222
ANNEXE 4 - DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL DE L'AMF 239
ANNEXE 5 - HONORAIRES VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX 240
ANNEXE 6 - COURS DE BOURSE DE L'ACTION INNATE PHARMA DEPUIS L'INTRODUCTION EN BOURSE DE LA SOCIÉTÉ 241
LEXIQUE 242
BIBLIOGRAPHIE 248

ELEMENTS CONSTITUTIFS DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2009

RAPPORT DE GESTION

Analyse de la situation financiére et du résultat	Chapitres 9 et 10
Facteurs de risques	Chapitre 4
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)	Chapitre 21.1.5
Informations relatives aux rachats d'actions (art. L. 225-211 al.2 du Code de commerce)	Chapitre 21.1.3

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

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
Honoraires des commissaires aux comptes	Annexe 5
Rapport du Président du Conseil de Surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil, les procédures de contrôle interne 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 4

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 7 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 2009 présentés dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant respectivement aux chapitres 20.2 et 20.4. Le rapport des contrôleurs légaux sur les comptes consolidés contient une observation. »

Le Président du Directoire
Monsieur Hervé Brailly

CHAPITRE 2. RESPONSABLE DU CONTRÔLE DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

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

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

PricewaterhouseCoopers Audit
Membre de la compagnie régionale 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 pour une durée de six exercices jusqu'à l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007. Ce mandat a été confirmé[1] par l'Assemblée générale du 13 juin 2005 et venait à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007. Ce mandat a été renouvelé par l'Assemblée générale du 27 juin 2008 pour une durée de six exercices, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

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

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

Monsieur Etienne Boris
Membre de la compagnie régionale 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, venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale 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 par actions.

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 pour chacun des exercices depuis l'exercice clos au 31 décembre 2007. Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence. Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2008 et les Comptes selon les Normes IFRS 2007 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir le chapitre 24 du présent document de référence). Par ailleurs, les données présentées dans le tableau ci-dessous sont commentées aux Chapitres 9 et 10 du présent document de référence.

En milliers d'euros, sauf données par action	**2007**	**2007**	**2008**	**2008**	**2009**
	(données auditées)	***Retraité[1] (données auditées)***	***(données auditées)***	***Retraité[1] (données auditées)***	***(données auditées)***
Revenus des accords de collaboration et de licence	8 688	8 688	7 364	7 364	3 243
Financements publics des dépenses de recherche	5 602	5 602	5 474	5 474	4 407
Prestations de services accessoires	-	-	86	86	65
Produits opérationnels	**14 290**	**14 290**	**12 924**	**12 924**	**7 716**
Dépenses de recherche et développement	(19 313)	(19 148)	(18 887)	(20 897)	(18 032)
Frais généraux	(4 068)	(4 068)	(5 043)	(5 043)	(5 219)
Charges opérationnelles nettes	**(23 381)**	**(23 216)**	**(23 930)**	**(25 940)**	**(23 251)**
Résultat opérationnel (perte)	**(9 091)**	**(8 926)**	**(11 006)**	**(13 016)**	**(15 535)**
Produits financiers nets	**173**	**173**	**1 154**	**1 154**	**910**
Résultat net (perte)	**(8 918)**	**(8 753)**	**(9 852)**	**(11 862)**	**(14 626)**
Nombre d'actions en circulation					
Nombre moyen d'actions en circulation (en milliers)	25 082	25 082	25 665	25 665	26 299
Résultat net par action (en euros par action)					
Perte nette par action (base non diluée)	(0,36)	(0,35)	(0,38)	(0,46)	(0,56)
Éléments du bilan					
Trésorerie et instruments financiers courants[2]	**50 783**	**50 783**	**33 832**	**33 832**	**49 194**
Total de l'actif	**63 153**	**61 588**	**60 862**	**57 288**	**64 219**
Total des capitaux propres	**49 606**	**48 041**	**41 341**	**37 767**	**47 122**
Total des dettes financières	**3 647**	**3 647**	**8 534**	**8 534**	**8 277**
Trésorerie nette (Trésorerie et instruments financiers courants – Total des dettes financières)[2]	**47 136**	**47 136**	**25 298**	**25 298**	**40 917**
Éléments du tableau des flux de trésorerie					
Variations du fonds de roulement	**(2 272)**	**(2 438)**	**(7 629)**	**(5 619)**	**6 778**
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations	**(9 282)**	**(9 282)**	**(14 741)**	**(14 741)**	**(5 936)**
Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement	**4 974**	**4 974**	**22 521**	**22 521**	**18 940**
Trésorerie nette provenant des activités de financement	**631**	**631**	**623**	**623**	**22 559**
Augmentation (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	**(3 677)**	**(3 677)**	**8 403**	**8 403**	**35 563**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	6 159	6 159	2 482	2 482	10 885
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture *	**2 482**	**2 482**	**10 885**	**10 885**	**46 448**

* Ne tient pas compte des instruments financiers courants représentant respectivement 48 301 milliers d'euros, 22 947 milliers d'euros et 2 746 milliers d'euros aux 31 décembre 2007, 2008 et 2009.

(1) Suite à l'amendement de IAS 38, *Actifs incorporels*, la Société a changé sa méthode comptable de comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche. Ce changement de méthode comptable a été appliqué aux périodes comparables 2007 et 2008 comme si cette méthode révisé avait toujours été appliquée (« Retraitement IAS 38 »).

(2) 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.

CHAPITRE 4. FACTEURS DE RISQUES

Nous exerçons notre activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à notre contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions de la Société, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le présent document de référence, y compris les risques décrits ci-dessous. Ces risques sont, à la date du présent document de référence, ceux que la Société estime comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement et qu'elle estime comme importants pour une prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date 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, sa situation financière ou ses résultats (ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs), la Société a mis en place en 2007 une cartographie des risques, permettant dans un premier temps d'identifier les risques potentiels et d'évaluer leur probabilité de survenance ainsi que leur impact et, dans un deuxième temps, d'identifier et d'évaluer l'efficacité des actions de maîtrise de 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. A cette occasion, l'ensemble des risques bruts et des actions de maîtrise sont revus et réévalués. Ce travail permet de donner une image fidèle de l'environnement de risques affectant la Société et de définir le plan d'actions en matière de gestion des risques 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 dans les familles de risques ci-dessous exposées.

4.1 RISQUES STRATÉGIQUES

Les principaux risques stratégiques sont les suivants :

Risque de dépendance vis-à-vis de nos deux produits les plus avancés

A la date du présent document de référence, nos deux produits les plus avancés dans le processus de développement sont les candidat-médicaments IPH 1101 et IPH 2101 (voir paragraphes 6.5.1.3.1 et 6.5.2.2.1 du présent document de référence).

Le développement de ces deux candidat-médicaments a exigé des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié. Ces investissements devront être poursuivis.

Notre futur succès et notre capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces deux produits les plus avancés et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- la réussite et le lancement futur des programmes cliniques de nos candidat-médicaments;
- la mise en place de partenariat et/ou d'accords de licence ;
- l'AMM accordée par les autorités réglementaires ;
- le succès du lancement commercial ;
- la production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible ; et
- l'acceptation de nos produits par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale).

Si nous ne parvenions pas à développer et in fine commercialiser nos deux produits les plus avancés et si nous n'arrivions pas, en parallèle, à diminuer notre dépendance vis-à-vis de ces deux produits, notre activité, nos

perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement pourraient être significativement affectés.

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

Risques liés au retard 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 plusieurs candidat-médicaments innovants d'immunothérapie ciblant notamment des cellules de l'immunité innée (voir chapitre 6). 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.

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 de la Société 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. Ces accords sont nécessaires pour la recherche, le développement pré-clinique et clinique, la fabrication et la commercialisation de nos produits.

Nous pourrions ne pas réussir à conclure de tels accords ou nos partenaires pourraient décider de se retirer de nos accords, par exemple parce qu'ils ont décidé de ne plus poursuivre leurs activités dans le domaine concerné, comme cela a été le cas avec Novo Nordisk A/S (voir paragraphe 6.5.8.1 ci-dessous). 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 conclure de nouveaux accords ou de maintenir en vigueur nos accords de collaboration, de recherche et de licence existants, nous pourrions être amenés à étudier des conditions de développement alternatives, 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.

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 2009, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 63,2 millions d'euros y compris une perte nette de 14,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2009. Ces pertes résultent principalement des investissements significatifs dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études pré-cliniques et d'essais cliniques de nos candidat-médicaments.

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

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

A la date du présent document de référence, aucun de nos produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. Notre rentabilité dépendra de notre capacité, seule ou avec d'autres partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès nos produits. Nous prévoyons que nos seules sources de produits pour les quatre à cinq prochaines années seront :

- les paiements effectués par nos partenaires ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt ; et
- les produits du placement de notre trésorerie et de nos instruments financiers courants.

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

Risques liés au 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 élevés 25,9 millions d'euros et 23,3 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 et ce en l'absence de revenus récurrents. Bien que nous considérions que la trésorerie et les instruments financiers courants dont nous disposons aujourd'hui sont suffisants pour satisfaire nos besoins en capitaux jusqu'en 2012, à la suite de l'augmentation de capital réservée à catégories d'investisseurs réalisée fin 2009, il se peut que nous nous trouvions dans l'incapacité d'auto-financer notre croissance à plus long terme, ce qui nous conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital ou de partenariats industriels et commerciaux.

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

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour nos programmes de recherche et développement ;

- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;

- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de nos brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;

- des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure, dans les délais envisagés et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de nos produits ; et

- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

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

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement ;

- réduire nos effectifs ou fermer certains de nos sites ;

- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient nous forcer à renoncer à des droits sur certaines de nos technologies ou de nos produits, droits auxquels nous n'aurions pas renoncé dans un contexte différent ;

- acquérir des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour nous que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou

- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

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

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

Nous intégrons le risque de financement et des incertitudes actuelles en matière de levée des capitaux sur les marchés financiers dans nos problématiques de gestion. Compte-tenu de notre relative dépendance au financement par le capital, nous considérons comme élevée notre dépendance à l'environnement économique et boursier.

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. L'axe thérapeutique principal de la Société pour le développement en propre de ses candidats est le cancer. 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, tels que Roche, Novartis, Bayer ou Pfizer, ont une bien plus grande expérience que nous de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, 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.

Plus généralement, 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 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 candidats-médicaments en développement notamment en recueillant l'opinion d'experts dans notre secteur.

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 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 bénéficions d'une licence.

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

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

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

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

L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que nos produits ou nos technologies enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux 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.

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

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

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

Risques liés à l'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 11.2 du 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.

4.2 AUTRES 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 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 règlementaires 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 règlementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. De plus, nous pourrions choisir, ou les autorités réglementaires pourraient nous demander, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et nous imposer de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi nous empêcher de poursuivre le développement de notre produit dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

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

- la nature de l'indication ciblée ;

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

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

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

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

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

Risques liés à la gestion de notre croissance interne

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

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

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

Risques 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, comme par exemple l'Interleukine-2 (« IL-2 »), produit pharmaceutique utilisé en combinaison avec IPH 1101 dans nos essais cliniques.

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

installations et des procédés de fabrication de ces matériaux chez nos fournisseurs pourraient affecter notre capacité à terminer des essais cliniques et à commercialiser nos produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Si nous 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.

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

Nous recourrons de manière significative à la sous-traitance dans le cadre de notre activité. Nous confions à nos sous-traitants la fabrication et le développement de procédés complexes, lourds et qui doivent être très surveillés. Même si nous diversifions, dans la mesure du possible, nos sources d'approvisionnement, nous dépendons de tiers pour la fabrication de tous nos produits, et notamment d'un de nos produits le plus avancé, IPH 2101.

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

Risques liés à notre expérience limitée en vente, marketing et distribution

Nous manquons d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Nous devrons, à moyen terme, développer notre propre capacité de marketing et de vente, soit seuls, soit avec des partenaires stratégiques. Dans le cadre de notre stratégie, nous pourrions donc être amenés à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains autres de nos produits. Si nous mettons en place notre propre infrastructure de vente et de marketing, nous aurons besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter le produit, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser nos efforts de commercialisation. Toutefois, nous évaluerions également les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour la commercialisation de ces

produits. Il est possible que nous ne parvenions pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing de nos produits à des conditions économiquement raisonnables ni à maintenir de tels partenariats, ou à commercialiser nous-mêmes nos produits. Par ailleurs, nos partenaires chargés de la commercialisation de certains de nos produits pourraient également rencontrer des difficultés lorsque ces produits couvrent des domaines où leur expérience commerciale est plus limitée.

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

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.

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. Enfin, au cours de l'année 2010, une charte informatique sera mise en place.

L'indisponiblité du système représente également un risque pour l'activité de la Société, afin de compléter les dispositions d'ores et déjà mises en place, dans le cadre de la procédure de « gestion de crise », un plan de reprise d'activité sera mis en place au cours de l'année 2010.

Enfin, afin de préserver l'intégrité des données, des procédures de sauvegarde et d'archivage ont été mises en place et sont revues régulièrement.

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

4.3 AUTRES 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 français, pour financer nos activités. Nos produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 5,5 millions d'euros et 4,4 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Le crédit d'impôt recherche s'est respectivement élevés à 4,5 millions d'euros et 3,8 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. La créance sur l'État au titre du crédit d'impôt recherche s'élevait à 3,8 millions d'euros au 31 décembre 2009.

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

Risques liés au rendement des 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'agît, de part la nature de notre activité et notre stade de maturité, des principaux éléments tangibles de notre patrimoine à ce jour. Ces derniers sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable. 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 9.1.2.1, et notes 3 et 5 du paragraphe 20.1 du présent document de référence). Notre politique en matière de placement de notre trésorerie a toujours été de privilégier les placements sans risque en capital pour notre trésorerie et les instruments financiers courants dans lesquels nous investissons. Cette politique est décrite dans les annexes aux Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 et qui figurent au paragraphe 20.1 du 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, car pour les trois derniers exercices, nos revenus ont été versés en euros et la majeure partie de nos dépenses a été facturée en euros

(voir paragraphe 9.2 du présent document de référence). Cette situation pourrait toutefois changer si nous développons nos activités aux 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 liquidité

Historiquement, nous avons financé notre croissance par un renforcement de nos fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir paragraphe 10.1.1 du présent document de référence). Jusqu'en 2008 et le financement par location-financement de l'acquisition et de la rénovation de notre siège social et de nos principaux laboratoires, nous n'avions pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle (voir note 9 du paragraphe 20.1 du présent document de référence). A ce jour, nous ne sommes pas exposés à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires. 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'agréments et homologations règlementaires requis ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux produits par la Société ou ses principaux concurrents.

Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années et plus particulièrement ces derniers mois, qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours de nos actions.

Risque de dilution

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

A la date du présent document de référence, l'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital, permettrait la souscription de 1 310 758 actions nouvelles représentant environ 3,36% du capital social dilué (voir paragraphe 21.1.4 .4 du présent document de référence). L'exercice des instruments donnant accès au capital, en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

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 en 2008 et que nous continuerons à améliorer à l'avenir, est adapté à la situation actuelle de la Société et permet de faire face à ce type de risque.

4.4 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 Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS »), l'European Medecines Agency (« EMEA ») et la Food and Drug Administration (« FDA »), ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il nous serait impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur (voir paragraphe 6.4.2 du présent document de référence).

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

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Un de nos départements est dédié aux problématiques de respect de notre environnement réglementaire 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 règlementation en vigueur. L'organisation des départements et plus particulièrement de la veille règlementaire vise à limiter le risque de ne pas respecter la règlementation et par conséquent limite le risque que les autorités, lors d'une inspection, identifient une non-conformité règlementaire. Cependant, même si la Société met tout en œuvre afin de respecter la règlementation en vigueur, il se pourrait que lors d'une inspection, les autorités relèvent un écart règlementaire significatif, ce qui pourrait engendrer un retard ou l'arrêt d'un programme de développement et voire, dans le pire des cas, entrainer 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 ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si nous ne respections 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 précoces ou de faire passer nos produits actuellement en développement pré-clinique à un stade clinique ;

- le fait que nos partenaires ou nous-mêmes parvenions à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;

- le fait que nos produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et

- le fait que nos concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

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

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

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

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

Notre capacité à commercialiser nos produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux 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.

4.5 RISQUES JURIDIQUES

Les principaux risques juridiques sont liés à la mise en jeu de notre responsabilité du fait des produits, aux contraintes liées à la législation et à la règlementation spécifiques de notre activité ainsi qu'aux risques consécutifs au non respect des engagements contractuels.

Nous sommes donc 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.

Ainsi, la Société Bioagency AG (avec laquelle la Société a signé un accord de licence) a entamé des poursuites contre la Société (voir les paragraphes 6.5.8.3 et 20.9 du présent document de référence).

4.6 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 clé, en particulier, notre principal fondateur, Directeur Général et Président du Directoire, le Dr Hervé Brailly, notre Directeur Général Adjoint et Directeur Scientifique, membre du Directoire, le Dr François Romagné, notre Directeur Général Adjoint et Directeur Financier, membre du Directoire, M. Stéphane Boissel, notre Directeur Médical et des Affaires Réglementaires, le Dr Patrick Squiban, notre Directeur du Business Development, Monsieur Hemanshu Shah, le Directeur de nos opérations, le Dr Jérôme Tiollier. La perte de leurs compétences pourrait altérer notre capacité à atteindre nos objectifs.

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

Notre politique est de réduire l'amplitude de ce risque par notre gestion des ressources humaines, notamment en matière de rémunération et de distribution d'instruments donnant accès au capital (stock-options et/ou actions gratuites – voir les sections 17.2.3 et 21.1 du présent document de référence). Cependant, notre incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait nous empêcher globalement d'atteindre nos objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur notre activité, nos perspectives, notre situation financière, nos résultats et notre développement.

4.7 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 préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur. Un Comité d'hygiène, sécurité et conditions de travail a été constitué en février 2007. Ce comité établit le programme annuel de prévention, analyse les incidents et accidents survenus et décide des actions correctives et préventives à mettre en place.

Dans nos programmes de recherche et développement et nos tests pré-cliniques, nous utilisons des matières dangereuses et des matériaux biologiques, notamment des molécules radio-marquées, des solvants et autres produits chimiques possiblement génotoxiques, et manipulons du matériel génétique recombiné et des organismes génétiquement modifiés ainsi que des échantillons biologiques pathologiques. En conséquence, dans les pays où nous opérons, nous sommes soumis à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques et les matières radioactives. En France, nous sommes tenus de nous conformer à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires nationales, régionales et locales concernant les rayonnements et les matières dangereuses, en particulier des réglementations spécifiques concernant l'utilisation,

la manipulation ou le stockage de matières radioactives et l'exposition potentielle des employés à des matières et des rayonnements dangereux. Nous sommes également soumis à des réglementations concernant l'utilisation et la manipulation d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre des législations française, européenne et américaine. Nous nous conformons à ces réglementations. Par exemple, les déchets biologiques et chimiques sont confiés à une entreprise d'enlèvement et recyclage, avec laquelle sont conclus des contrats annuels, renouvelables par voie d'avenant.

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

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

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, dans le cadre de la procédure de « gestion de crise » qui a été mise en place, ce risque a fait l'objet d'une analyse spécifique en vue d'anticiper, en fonction du sinistre, les actions à mettre en place.

4.8 RISQUE D'ÉCHEC COMMERCIAL

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

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

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de 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 la Société débutera ses premières activités de marketing et de commercialisation.

4.9 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

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

Nous avons mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie que nous estimons compatibles avec nos impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 139 milliers d'euros et 119 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009. Compte tenu de la spécificité de nos activités - à ce stade concentrées sur la recherche – et sur le caractère innovant de notre approche, la quantification de nos risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans notre secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais Innate Pharma estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. Innate Pharma estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

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

- police dite « 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 nos établissements à Marseille et à Lyon, 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 annuel de 6,1 millions d'euros sous-limité à 1,5 million d'euros pour les dommages matériels et immatériels causés aux tiers – et d'autre part, les risques de responsabilité civile professionnelle pour un montant de couverture de 0,5 million d'euros par année d'assurance ;

- police dite de « stock et transit » qui couvre les risques liés au transport et au stockage des produits avec un montant maximum garantie par sinistre de 2,0 millions d'euros pour le stockage et de 750 milliers d'euros par sinistre pour le transport.

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

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

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

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

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

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

CHAPITRE 5. INFORMATION CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

5.1.1 Historique de la Société

La Société a été créée en septembre 1999 par six personnes physiques, dont Hervé Brailly, actuel Président du Directoire, et François Romagné, membre du Directoire et du Comité exécutif, chargé de la direction scientifique. La Société des fondateurs comprenait également quatre scientifiques français et italiens ayant contribué de manière importante au domaine de la biologie des lymphocytes non-conventionnels. Pendant la phase d'amorçage, la Société a conclu ses premiers accords de licence, de recherche et de collaboration avec des institutions académiques dont notamment l'INSERM et l'Université de Gènes en Italie.

En avril 2000, la Société a réalisé un premier tour de table de 4,5 millions d'euros auprès d'investisseurs en capital-risque dirigé par Sofinnova Partners (Paris) et comprenant également GIMV (Anvers) et Auriga Partners (Paris). Un premier candidat-médicament agoniste des lymphocytes T γ9δ2 (IPH 1101) a été sélectionné et le principe d'immuno-modulateurs ciblant les cellules NK a été validé. Jérôme Tiollier, actuellement membre du Comité exécutif chargé du développement, a rejoint la Société en 2001. Fin 2001, la Société comptait 20 collaborateurs.

En 2002, la Société a réuni un deuxième tour de table, de 20,0 millions d'euros, avec des investisseurs en capital-risque, dont les investisseurs initiaux ainsi que, notamment, le fonds américain Alta Partners, l'un des premiers investisseurs en biopharmaceutique Outre-Atlantique, et le fonds AXA Private Equity, du groupe Axa, l'un des premiers groupes d'assurance au monde. Ce tour de table était l'un des plus importants réalisés en Europe dans le domaine biopharmaceutique en 2002. Fin 2002, nous avons démarré un premier essai clinique dans le carcinome rénal métastatique en utilisant un procédé de thérapie cellulaire faisant appel à IPH 1101 (voir paragraphe 6.5.1.3). Fin 2003, IPH 1101 a été administré pour la première fois chez l'homme dans un essai de Phase I visant des indications de tumeurs solides. La même année, nous avons validé un premier récepteur cible pour le développement d'immuno-modulateurs ciblant les cellules NK. L'équipe de direction de la Société s'est renforcée avec le recrutement de Stéphane Boissel, actuellement membre du Directoire et du Comité exécutif chargé des finances, du développement et des relations investisseurs. Fin 2002, la Société comptait 27 collaborateurs.

Fin 2003, la Société a signé un accord de collaboration et de licence avec la société pharmaceutique danoise Novo Nordisk A/S portant sur le développement de IPH 2101, un immuno-modulateur ciblant un récepteur des cellules NK. La même année, la Société a initié le développement pré-clinique de IPH 1201, une nouvelle famille d'agonistes de cellules T γδ.

En 2004, la Société a réuni un troisième tour de table de 15,0 millions d'euros à l'occasion de l'entrée de Novo Nordisk A/S dans son capital (en mars 2004). En plus de certains investisseurs initiaux, la Société a accueilli à son capital la firme d'investissement japonaise NIF, devenue depuis NIF SMBC, membre de l'un des plus importants groupes financiers japonais.

En 2005, 18 mois après la mise en place de notre premier accord avec Novo Nordisk A/S, IPH 2101, un anticorps humain activant les cellules NK a été qualifié par notre partenaire pour entrer en développement pré-clinique. Nous avons démarré, fin 2005, une troisième plate-forme de produits, dans le domaine de la pharmacologie des TLR. Dans le cadre de ce projet, nous avons recruté une équipe de chercheurs venant du groupe américain Schering-Plough et ouvert un deuxième établissement en périphérie de Lyon. Patrick Squiban, actuellement membre du Comité exécutif chargé des affaires médicales, et réglementaires a rejoint en juillet 2005 l'équipe de direction. La Société comptait 54 salariés fin 2005.

En mars 2006, la Société a conclu un accord de licence et de partenariat avec Novo Nordisk A/S élargissant le précédent accord : il comprenait 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 6.5.8). A cette occasion, Novo Nordisk A/S a augmenté sa participation au capital de la Société. En mai 2006, la Société a initié un programme d'essais cliniques de Phase II avec IPH 1101 en oncologie et infectieux. En juin 2006, la Société a conclu et annoncé des accords lui permettant de disposer de droits sur des éléments de propriété intellectuelle provenant de Schering-Plough et du centre de lutte contre le cancer français Institut Gustave Roussy et de développer des candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3 (voir paragraphe 6.5.4). En novembre, la Société a été introduite en bourse, sur le marché Eurolist d'Euronext Paris. A cette occasion, nous avons levé 33,7 millions d'euros (après exercice de l'option de sur-allocation) auprès d'investisseurs institutionnels européens et de particuliers français. La Société comptait 67 salariés fin 2006.

En 2007, Novo Nordisk A/S a débuté deux essais cliniques de Phase I pour le candidat médicament IPH 2101 (alors NN1975) et a sélectionné un nouveau candidat-médicament, IPH 2201, aujourd'hui en développement pré-clinique réglementaire. En juin 2007, nous avons acquis par voie de licence les droits de propriété intellectuelle de nouveaux

composés agonistes des récepteurs Toll-like 7 auprès du *Cancer Research Technology Limited*, la société de valorisation du *Cancer Research UK* (voir paragraphe 6.5.4). La Société comptait 85 salariés fin 2007.

En 2008, notre partenariat avec Novo Nordisk A/S a été recentré sur l'inflammation, après la décision stratégique de Novo Nordisk A/S de sortir du champ de l'oncologie, annoncée le 31 janvier 2008. En octobre, Novo Nordisk A/S et Innate Pharma ont annoncé avoir procédé à un transfert d'actifs, les droits de IPH 2101 revenant à Innate Pharma tandis que Novo Nordisk A/S acquérait les droits restant de la Société sur un candidat-médicament développé en commun : NN8555 (ex-IPH 2301, alors en développement réglementaire dans l'inflammation). En 2008, nous avons publié les résultats de la première étude de Phase II de IPH 1101 dans le carcinome rénal métastatique. En avril 2008, Hemanshu Shah, actuellement membre du Comité exécutif chargé du développement des affaires (« business et corporate development »), a rejoint l'équipe de direction de la Société. Innate Pharma Inc., une société immatriculée dans le Delaware et située dans les environs de New York, a été fondée en mars 2008 et accueille les opérations américaines business et corporate development d'Innate Pharma. La Société comptait 89 salariés fin 2008.

Début 2009, la Société a annoncé un accord avec la société française Vivalis pour le développement d'un anticorps dont les capacités cytotoxiques seraient améliorées par la technologie de cette dernière. Ce projet, IPH 4101, est soutenu par un financement Oséo à hauteur de 3,7 millions d'euros pour la Société. Dans le cadre du partenariat entre la Société et Novo Nordisk A/S, un nouveau programme d'anticorps a été licencié à Novo Nordisk A/S début 2009: IPH 24. L'accord de recherche liant Novo Nordisk A/S et Innate Pharma a expiré en mars 2009. Durant l'année, la Société a initié un programme d'essais cliniques de Phase II avec IPH 2101 dans le myélome multiple. Elle a aussi annoncé des résultats pour les trois derniers essais de Phase II avec IPH 1101, dont des résultats positifs (voir paragraphes 6.5.1.3).

En décembre 2009, la Société a procédé à une levée de fonds de 24,3 millions d'euros avant frais d'émission) et de 23,1 millions d'euros net des frais d'émission, réservée à catégories d'investisseurs. Enfin, la Société a renforcé en 2009 son équipe de management avec la nomination du docteur Marcel Rozencweig au poste de Senior Vice President chargé de la stratégie clinique et règlementaire. La Société comptait 80 salariés fin 2009.

5.1.2 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Innate Pharma.

5.1.3 Registre du commerce et des sociétés

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

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

5.1.4 Date de constitution et durée de la Société

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

5.1.5 Siège social, forme juridique et législation applicable

5.1.5.1 Siège social

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

5.1.5.2 Forme juridique et législation applicable

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

5.1.6 Exercice social

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

5.2 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. Cette situation a évolué en 2008 avec l'acquisition et la rénovation de notre nouveau siège social (voir paragraphe 10.2.2).

5.2.1 Investissements historiques

Fin 2008, nous avons installé nos bureaux et nos laboratoires dans notre 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 million 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 2009, le montant net de nos immobilisations corporelles s'élevait à 7,9 millions d'euros, contre 8,5 millions d'euros au 31 décembre 2008.

5.2.2 Investissements en cours

Les montants engagés en investissement dans du matériel de laboratoire depuis le début de l'année 2010 ne sont pas significatifs.

5.2.3 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 dans les années qui viennent.

CHAPITRE 6. APERÇU DES ACTIVITÉS

6.1 INTRODUCTION

Résumé du positionnement

Innate Pharma est une société biopharmaceutique spécialisée en immunologie et développant des médicaments « first-in-class » c'est-à-dire faisant appel à des mécanismes d'action nouveaux. La Société travaille sur des approches d'immunothérapies, principalement de la classe des anticorps, à travers deux grands axes : des composés immuno-modulateurs (qui activent ou inhibent des types de cellules immunitaires) et des anticorps cytotoxiques (molécules – d'origine biologique – qui ciblent directement des antigènes exprimés par des cellules cancéreuses et provoquent la destruction de ces cellules soit directement, soit indirectement par l'intervention de cellules imunitaires, notamment de l'immunité innée). Ces approches thérapeutiques pourraient avoir un intérêt dans plusieurs domaines thérapeutiques, tels que le cancer, l'inflammation ou les maladies infectieuses. 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.

Approche thérapeutique

Le socle scientifique et de propriété intellectuelle historique sur lequel s'est développé la Société est la pharmacologie de l'immunité innée. Les cellules de l'immunité innée (lymphocytes non-conventionnels et cellules dendritiques) forment la première ligne de défense de l'organisme et régulent la réponse immunitaire adaptative qui est le support de la mémoire immunologique. Certaines cellules de l'immunité innée, et en particulier les lymphocytes non-conventionnels (lymphocytes T gamma delta et cellules NK), peuvent être activées pour détruire des cellules malignes ou infectées par des virus. L'activation de l'immunité innée joue également un rôle clé dans la régulation de la réponse immune, et particulièrement dans la mise en place d'une mémoire immunitaire, ainsi que dans le contrôle de la tolérance vis-à-vis d'éléments potentiellement pathogènes. Ceci est particulièrement important dans le cas des cancers. Les tumeurs peuvent en effet échapper au système immunitaire lorsque celui-ci ne les reconnait pas comme un élément étranger et y devient tolérant. Notre approche de l'immunothérapie anti-cancéreuse permet donc de combiner avec un même agent pharmacologique deux activités qui pourraient se révéler avantageuses au plan clinique : un effet anti-tumoral immédiat et un effet de longue durée pouvant contribuer à la prévention de la survenue des rechutes.

Sur ce socle scientifique en relation avec une classe d'effecteurs cellulaires, la Société a construit une expertise en recherche translationnelle, notamment pharmacologique et immunologique. Au cours des dernières années, de nouvelles cibles immunopharmacologiques, distinctes des cellules de l'immunité innée, ont été identifiées et font l'objet de candidat-médicaments de type anticorps monoclonaux cytotoxiques.

Focus technologique

Alors que 2010 devrait voir la conclusion du programme de Phase IIa avec son premier candidat-médicament historique, IPH 1101, une petite molécule chimique, la Société a décidé de concentrer ses capacités de recherche et le développement sur la classe des anticorps monoclonaux tout en continuant de cibler des mécanismes d'action nouveaux.

Ce centrage sur une technologie 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) très supérieure aux molécules chimiques (25% comparé à environ 11%, Carter, 2006). Leur succès commercial en fait l'un des segments les plus dynamiques de l'industrie pharmaceutique en terme de ventes (croissance annuelle attendue à plus de 10% entre 2008 et 2014 vs une décroissance pour les molécules chimiques, *Datamonitor, Monoclonal antibodies: update 2009)* mais aussi de licences et de partenariats.

Les anticorps monoclonaux représentent, à la date du présent document de référence, la moitié des programmes de la Société (deux d'entre eux sont licenciés à la société danoise Novo Nordisk A/S).

Indications et marchés

Les indications visées par nos candidat-médicaments correspondent à des besoins médicaux non satisfaits considérables. Nous avons choisi de concentrer majoritairement notre effort de développement clinique dans le domaine de l'oncologie (cancer). Toutefois, les mécanismes d'action de certains de nos candidat-médicaments, permettent d'envisager d'autres indications, en particulier dans le contrôle des infections virales et l'inflammation chronique liée aux pathologies auto-immunes. Pour ces indications, la Société entrera dans une recherche systématique de partenariat précoce.

Le marché total visé par nos produits dans les seules indications d'oncologie se situe au-delà du milliard d'euros de ventes annuelles et nous nous situons dans le segment en plein essor de l'immunothérapie anti-cancéreuse. Du fait de notre approche scientifique originale et de notre portefeuille de propriété intellectuelle, nous estimons pouvoir bénéficier d'une position concurrentielle forte dans un marché important et en forte croissance.

Portefeuille de candidat-médicaments en développement

La Société développe actuellement trois candidat-médicaments propriétaires principaux, dont deux sont l'objet de recherches cliniques (c'est-à-dire de tests sur l'homme) dans des indications d'oncologie (IPH 1101 et IPH 2101), le dernier étant en stade précoce de dévelopement (validation pré-clinique, IPH 4101).

- Le plus avancé des candidat-médicaments propriétaires d'Innate Pharma, IPH 1101, est actuellement en fin de programme d'essais cliniques de Phase II. Il s'agit d'une petite molécule agoniste des lymphocytes T gamma delta ou « γδ ». Il a fait l'objet de quatre essais de Phase IIa ou I/II dans des indications d'oncologie et d'infectieux. Trois de ces essais ont livré leurs résultats finaux entre 2008 et 2009 et nous estimons qu'en 2010, le programme devrait être achevé. Les résultats finaux de celui-ci pourraient permettre à la Société d'entrer dans une phase de recherche de partenariat pour les phases cliniques avancées. Dans l'hypothèse d'un partenariat, IPH 1201, un agoniste des lymphocytes γδ de deuxième génération, actuellement en développement pré-clinique, pourrait être inclus dans l'accord.

- Notre second candidat-médicament le plus avancé est IPH 2101, un anticorps monoclonal activateur des cellules NK, développé dans le cancer. Il a débuté son programme de Phase II avec l'initiation d'un premier essai mi-2009 dans le myélome multiple. Deux autres essais devraient débuter en 2010.

- Un anticorps monoclonal cytotoxiques, IPH 4101, est actuellement en validation pré-clinique. Il est développé dans un lymphome cutané rare. Un autre programme d'anticorps cytotoxique, IPH 4201, développé dans le cancer du pancréas, a été arrété début 2010.

Au cours de l'année 2009, la Société a poursuivi la validation pré-clinique de IPH 3102, un polynucléotide (composé ARN) ciblant le récepteur TLR3, et de IPH 3201, un oligonucléotide ciblant les récepteurs TLR 7/8. Conformément à sa décision de concentrer sa chimie sur les anticorps, la Société n'investira plus de ressources internes dans le développement de candidats ARN.

Deux autres programmes pré-cliniques sont licenciés à la société danoise Novo Nordisk A/S, qui sont développés dans le domaine de l'inflammation (IPH 2201 et IPH 24). Cette dernière est responsable de leur développement pré-clinique et clinique et de leur éventuel enregistrement auprès des autorités de santé.

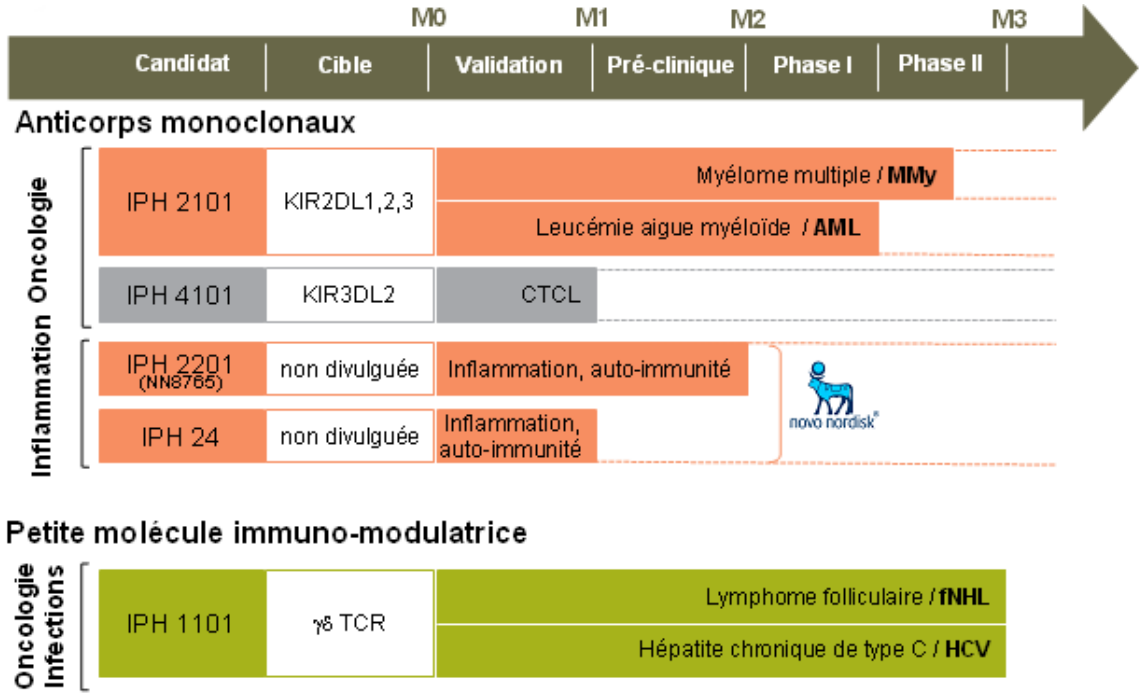
Organisation et compétences

Pour mener à bien nos programmes de recherche et de développement, nous disposons en interne, d'une part d'une expertise scientifique particulière en immuno-pharmacologie, et d'autre part des compétences permettant le pilotage de programmes complexes faisant appel à de nombreuses disciplines, qui sont menés largement au travers d'accords de sous-traitance et de collaboration. La Société comptait, au 31 décembre 2009, 80 collaborateurs, dont 26 docteurs en sciences, médecine ou pharmacie. Afin d'assurer la maîtrise des principaux processus opérationnels de l'entreprise, la conformité avec les référentiels réglementaires appropriés à notre activité et l'adéquation des ressources mobilisées aux objectifs de recherche et développement, nous avons mis en œuvre une politique qualité matérialisée depuis 2005 par la certification IS0 9001. Nous estimons que notre capacité à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires intégrant recherche interne et sous-traitance constitue aujourd'hui un avantage concurrentiel significatif pour la Société, à côté de notre expertise scientifique spécifique.

Stratégie et vision

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 de l'immunothérapie anti-cancéreuse. A court-terme, cette stratégie devrait s'appuyer sur la maturation de notre 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. A long terme, la Société ambitionne de devenir une société biopharmaceutique intégrée et, pour ce faire, cherchera à conserver des droits de commercialisation pour certains de ses produits. La Société pourra par ailleurs poursuivre des acquisitions ciblées, de produits ou de sociétés, cohérentes avec le positionnement scientifique et clinique de la Société.

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



La Société détient par ailleurs d'autres actifs, IPH 1201 (petite molécule agoniste des lymphocytes T γδ de seconde génération), IPH 3102 et IPH 3201 (deux candidat-médicaments ARN ciblant des recepteurs Toll-like – TLR), en stade de validation pré-clinique (recherche exploratoire), décrits respectivement aux paragraphes 6.5.1.3.2, 6.5.4.3.1 et 6.5.4.3.2 du présent document de référence.

6.2 STRATÉGIE ET POINTS FORTS

6.2.1 Notre 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 de l'immunothérapie anti-cancéreuse. A court-terme, la Société n'attend pas de revenus récurrents en provenance de la vente de produits et dépendra donc essentiellement de la signature de partenariats ainsi 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 :

- Finaliser le dernier essai clinique de Phase II en cours avec IPH 1101 et, sur la base des données d'efficacité, rechercher un partenaire industriel et commercial pour ce produit afin de conduire les essais cliniques suivants ;

- La mise en place puis la finalisation du programme d'essais cliniques de Phase II avec IPH 2101 avec comme objectif d'obtenir la preuve du concept sur l'homme avec ce candidat-médicament ;

- Le développement pré-clinique de IPH 4101;

- La recherche et l'acquisition de nouvelles cibles originales et la définition de nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre ces cibles afin de constituer un portefeuille de candidat-médicaments « amont » permettant de nourrir, à long-terme, le portefeuille clinique de la Société, et à plus court terme, de conclure d'autres partenariats précoces, source importante de financement pour la Société ;

Conformément à sa décision de se concentrer sur les anticorps, la Société n'investira plus de ressources internes dans le développement de candidats ARN.

6.2.2 Points forts

Les principaux points forts de la Société sont les suivants :

- Un modèle de société biopharmaceutique à fort potentiel de création de valeur fondé sur le développement de candidat-médicaments propriétaires « first in class », c'est à dire faisant appel à des mécanismes d'action nouveaux ou ciblant des antigènes originaux ;

- Un portefeuille de candidat-médicaments riche et équilibré, permettant de pondérer les risques de développement et de créer des opportunités de partenariat industriel ;

- Un portefeuille de propriété intellectuelle solide construit par notre effort de recherche interne et au travers d'un réseau mondial de collaborations scientifiques impliquant les laboratoires et les experts de référence dans notre domaine ;

- Une expérience de partenariat structurant avec Novo Nordisk A/S, nous ayant apporté, d'une part, une validation de l'approche thérapeutique de la Société par un acteur majeur de l'industrie biopharmaceutique, d'autre part, des forces et ressources complémentaires pour développer certains de nos produits, et enfin une expérience du développement d'anticorps monoclonaux, aujourd'hui axe important de recherche pour la Société ;

- Une capacité avérée à gérer de manière coordonnée, flexible et réactive des programmes de recherche et développement multi-disciplinaires complexes, intégrant recherche interne et sous-traitance ;

- Une stratégie ciblant principalement l'oncologie, un domaine où les besoins médicaux non satisfaits sont considérables et où les innovations thérapeutiques, qui tirent la forte croissance du marché, se positionnent en complément des traitements établis, à des niveaux de prix en rapport avec le bénéfice thérapeutique obtenu ;

- Des candidat-médicaments au potentiel de ventes significatif, se situant dans le segment de marché en forte croissance de l'immunothérapie anti-cancéreuse, avec des développements possibles dans des indications en dehors de l'oncologie ;

- Des avantages compétitifs et des savoir faire particuliers sur la classe des anticorps monoclonaux humains ou humanisés, acquis entre autres lors du partenariat avec Novo Nordisk A/S. Cette classe de molécule bénéficie d'étapes de développement bien balisées et d'un historique de succès se comparant favorablement aux autres classes.

- Une capacité démontrée à négocier et structurer des accords industriels et commerciaux structurants, tant en externalisation ou cession d'actifs (accords avec Novo Nordisk A/S ou avec Clinical Data, Inc.) qu'en internalisation ou acquisition d'actifs (accord avec Schering-Plough, l'Institut Gustave Roussy ou le Cancer Research Technology) ;

- Une équipe dirigeante qualifiée, expérimentée et complémentaire regroupant l'ensemble des compétences nécessaires à la réalisation des objectifs stratégiques.

6.3 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

6.3.1 Fondements scientifiques de la Société

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

Au cours des années 1990, un certain nombre d'avancées scientifiques 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 la Société d'Alessandro et Lorenzo Moretta, de l'Université de Gênes, en Italie (Alessandro Moretta est l'un des fondateurs de la Société) (1-3) (voir paragraphe 6.5.2 du présent document de référence) ;

- de l'élucidation des mécanismes de l'inhibition de l'activation des cellules NK (4-5), donnant ainsi une base moléculaire à l'hypothèse du « missing self » formulée par Klas Karre (6) (voir paragraphe 6.5.2 du présent document de référence) ;

- de la découverte par Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié d'une classe nouvelle de petites molécules synthétiques agonistes des lymphocytes T Gamma 9 Delta 2 (« T γ9δ2 ») (7) (Marc Bonneville et Jean-Jacques Fournié sont deux des fondateurs de la Société) (voir paragraphe 6.5.1 du présent document de référence) ;

- de la découverte de la famille des récepteurs Toll (TLR) par Jules Hoffman (8) (CNRS Strasbourg), Bruce Beutler (SCRIPPS États-Unis) (9) et Ruslan Medzhitov et Charles Janeway à l'Université de Yale (10) (États-Unis) (voir paragraphe 6.5.4 du présent document de référence).

Ces avancées scientifiques ont ouvert la voie à des développements de nouvelles classes de candidat-médicaments. Historiquement, nous nous sommes d'abord focalisés sur les lymphocytes non-conventionnels (NK et cellules « T γ9δ2 »), domaine auquel les fondateurs scientifiques de la Société ont contribué de manière déterminante. Deux programmes ciblant des récepteurs TLR ont été ajoutés par la suite à travers d'accords de licence.

Au cours de son développement, la Société a élargi au delà de l'immunité innée le spectre de ses cibles tout en continuant à privilégier le développement de candidat-médicaments à mécanisme d'action nouveau. Dans cette perspective, certains de nos candidat-médicaments pourraient cibler directement des antigènes tumoraux originaux, comme c'est le cas de IPH 4101.

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

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.

La phase initiale de recherche vise à identifier un candidat-médicament et à en caractériser les propriétés pharmacologiques dans la perspective d'une utilisation thérapeutique. Ces activités sont très étroitement liées aux spécificités du positionnement scientifique de la Société. La phase de développement vise une problématique commune à tous les candidat-médicaments : l'objectif du développement est de déterminer la sécurité d'utilisation puis 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'AMM. L'ensemble du processus de développement se fait en référence à des pratiques codifiées par différents textes et recommandations.

Le développement regroupe trois types d'activités :

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

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

6.3.3 Organisation et gestion de la recherche et du développement

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

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

distinguons des phases successives dans la réalisation d'un programme, qui sont définies en référence à des bornes d'avancement de M0 à M3. La borne qui suit la borne M3 est la première AMM.

- M0 : définition initiale d'un programme ;
- M1 : sélection d'un candidat-médicament et d'une indication ;
- M2 : première administration chez l'homme ;
- M3 : premières données d'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 précoces (M0 et M1) et sur des étapes de validations réglementaires pour les bornes ultérieures (M2 et M3). La constatation de l'atteinte d'une borne de développement et la décision de changement de phase qui en résulte sont des décisions du ressort du Comité exécutif, qui effectue des revues périodiques des programmes et affecte les ressources en conséquence. Les différentes phases des programmes participent de logiques économiques et managériales différentes.

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

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.

Un numéro de programme à deux chiffres est attribué lors du passage de la borne M0, les candidat-médicaments relevant de ce programme sont alors désignés collectivement sous la forme : IPH [numéro de programme] (auparavant, ils recevaient en fin du numéro de programme un double X, par exemple IPH 31XX). Les candidat-médicaments caractérisés sont ensuite identifiés individuellement par un numéro d'ordre à deux chiffres supplémentaires (à titre d'exemple, IPH 21 correspond à un projet visant une cible, et IPH 2101 à un candidat-médicament caractérisé contre cette cible).

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.

6.3.4 Expertises et savoir-faire de la Société

6.3.4.1 Activités de recherche (pré-M1)

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

Nous avons choisi de concentrer les ressources en recherche de la Société sur 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 (borne M0) et la sélection d'un candidat médicament optimal pouvant faire l'objet d'un développement clinique dans une indication donnée (borne M1).

L'étape initiale de validation d'un concept thérapeutique (M0) 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 physiopathologiques sont des aspects essentiels. Nous avons créé avec les sociétés Transgene et ImmunID une plate forme mutualisée d'immuno-monitoring (projet Platine), opérationnelle depuis 2008 et donnant aux deux sociétés des moyens accrus dans ce domaine critique.

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. Nous ne disposons pas en interne de toutes les technologies nécessaires pour générer un anticorps humain ou humanisé recombinant, mais nous avons mis en place des accords de collaboration ou des licences permettant d'accéder à ces outils. A titre d'exemple, notre partenaire industriel Novo Nordisk A/S nous a donné accès aux technologies d'ingénierie des anticorps nécessaires pour développer un candidat-médicament (IPH 2101) à partir du récepteur qui faisait l'objet de notre première collaboration. Plus récemment, nous avons conclu avec la société Vivalis un accord nous permettant d'accéder à une technologie nouvelle de production d'anticorps recombinant pour le programme IPH 4101 ciblant le syndrome de Sezary.

6.3.4.2 Développement

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

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

L'expertise de la Société se situe principalement en immuno-pharmacologie et en immunologie cellulaire. Nous avons mis en place dans nos laboratoires les outils et savoir-faire nécessaires à la mise en œuvre de cette expertise particulière (laboratoires de culture cellulaire, génération de modèles animaux non-standards, cytométrie de flux, etc.). Environ la moitié de notre personnel de recherche et de développement est spécialisé en immunologie. L'autre moitié relève des différentes disciplines impliquées dans le développement : chimie et chimie analytique, 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). Ces activités d'immunomonitoring seront progressivement confiées à la plate forme Platine précédemment mentionnée

6.3.5 Sous-traitance

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

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

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

Pour notre développement clinique, nous faisons appel à de la sous-traitance pour certaines tâches comme le traitement des données cliniques et la bio-statistique ainsi que pour la pharmaco-vigilance. Pour le monitoring des essais, le choix de faire appel à une société de service spécialisée dépend de la taille, de la complexité et de la géographie de l'essai considéré.

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

6.4 CONTEXTE INDUSTRIEL ET SCIENTIFIQUE

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

6.4.1 Épidémiologie des cancers

Les besoins médicaux non satisfaits en oncologie sont immenses. En 2005, la mortalité due au cancer a été de l'ordre de 7,6 millions de décès par an dans le monde, soit environ 13% de la mortalité tout causes confondues. On estime que cette mortalité sera de 9 millions en 2015 et 12 millions en 2030 (source : Organisation Mondiale de la Santé « OMS », 2009). Il s'agit de la deuxième cause de mortalité dans les pays développés, derrière les maladies cardio-vasculaires.

Plus de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde sont recensés. 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 (2009), 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 2009 :

	Nombre estimé de cancers aux États-Unis en 2009	
	Nouveaux cas de cancer	**Décès par cancer**
Type de cancer		
Poumon et bronche (hommes et femmes)	219 440	159 390
Colon et rectum (hommes et femmes)	146 970	49 920
Sein (hommes et femmes)	194 280	40 610
Pancréas (hommes et femmes)	42 470	35 240
Prostate (hommes)	192 280	27 360
Leucémies (hommes et femmes)	44 790	21 870
Lymphomes (hommes et femmes)	74 490	20 790
Rein (hommes et femmes)	57 760	12 980
Myélome (hommes et femmes)	20 580	10 580
Autres (hommes et femmes)	486 290	183 600
Total	1 479 350	562 340

Source : American Cancer Society, 2009.

Sur la base des données de l'American Cancer Society de 2009, le cancer du poumon et des bronches représente la cause de décès par cancer la plus fréquente, avec un tiers des décès par cancer, suivi par le cancer du colon et le cancer du sein. Le cancer du pancréas représente 6% des décès par cancer, avec le ratio de décès sur incidence le plus proche de 1. Les cancers hématologiques (du sang, soit les leucémies, les lymphomes et les myélomes) représentent environ 9% des décès par cancer.

6.4.2 Données de marché

Marché mondial du médicament

Le marché mondial des médicaments était estimé à environ 773 milliards de dollars U.S. en 2008, en croissance de 4,8% par rapport à 2007 à dollar U.S. constant (source : IMS Health, 2009). Le tableau suivant présente la répartition géographique de ce marché :

Zone géographique	**Marché 2008 en valeur (milliards de dollars U.S.)**	**% du marché total**	**% de croissance par rapport à 2007**
Amérique du nord	311,8	40,3%	+ 1,4%
Europe	247,5	32,0%	+ 5,8%
Japon	76,6	9,9%	+ 2,1%
Asie, Afrique et Australie	90,8	11,7%	+ 15,3%
Amérique latine	46,5	6,0%	+ 12,6%

Source : IMS Health, 2009

Le marché pharmaceutique mondial devrait dépasser 975 milliards de dollars U.S. d'ici à 2013 selon IMS Health, avec une croissance annuelle de 4 à 6%.

L'industrie biopharmaceutique représentait, pour les 12 mois précédant mars 2009, 120 milliards de dollars, en croissance de plus de 7%, soit environ 17% des ventes mondiales de médicaments (source : IMS Health, 2009). En 2007, 22 médicaments issus de l'industrie biopharmaceutique avaient des ventes dépassant le milliard de dollars (source : IMS Health, 2008). Les produits de biotechnologie ont représenté 25% des produits en développement en 2007.

Marché mondial du médicament anti-cancer

Le marché mondial du médicament est historiquement dominé par les traitements cardiovasculaires et du système nerveux central. Le traitement du cancer, qui a représenté 55 milliards de dollars U.S. en valeur en 2008 est attendu à 75-80 milliards de dollars U.S. d'ici 2012, soit une croissance annuelle de 12 à 15%. 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).

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. Par ailleurs, les nombreuses innovations thérapeutiques introduites ont conduit à une augmentation des coûts de traitements.

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

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

6.5 APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SOCIÉTÉ

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 lénalinomide ou encore anticops immunomodulateurs - ces derniers sont aujourd'hui toujours en phase d'essais cliniques) et les vaccins thérapeutiques (encore en phase de preuve de concept).

Les candidat-médicaments développés par la Société relèvent de deux catégories :

1. des immuno-modulateurs (anticorps et historiquement, molécule chimique ou composés ARN) visant une réponse immunitaire innée et/ou adaptative ;
2. des anticorps cytotoxiques visant des antigènes tumoraux nouvellement décrits et spécifiques de certaines pathologies.

Historiquement, le premier candidat-médicament développé par Innate Pharma est une molécule chimique dont le programme d'essais cliniques de Phase II devrait se conclure en 2010. Au-dela, la Société a décidé de concentrer ses capacités de recherche et le développement sur la classe des anticorps monoclonaux.

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

L'objectif d'un traitement anti-cancer efficace est l'élimination complète des cellules cancéreuses au niveau du site de la tumeur d'origine ainsi qu'au niveau des sites où elles se sont propagées. Néanmoins, on observe de plus en plus que la mise en rémission puis la prolongation de la rémission sont des objectifs réalistes d'un traitement anti-cancer, expliquant l'augmentation de sa prévalence. La prévention du passage d'un pré-cancer à un cancer actif est aussi considérée aujourd'hui comme un but thérapeutique.

Dans ce cadre, les stratégies thérapeutiques sont multiples:

- Traitements de première ligne, souvent intensifs ;
- Traitement de seconde ou de troisième ligne en cas d'échappement aux traitements utilisés en première ou deuxième ligne ;
- Traitement de consolidation et de maintenance visant au contrôle et/ou à l'éradication de la maladie résiduelle après une première ligne de traitement conventionnel ayant permis une rémission ;

- Traitement néo-adjuvant, visant à diminuer la charge tumorale pour améliorer l'effet d'un traitement de première intention ;

- Traitement précoce à un stade de dysplasie, ou de cancer non invasif, pour prévenir ou retarder le développement de la maladie.

Les premières lignes de traitement sont souvent, en fonction du type et du stade de cancer, la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et/ou l'hormonothérapie. La radiothérapie et la chimiothérapie sont des traitements cytotoxiques qui atteignent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines, provoquant également une dégradation du système immunitaire et des effets indésirables graves dans les tissus en division rapide comme par exemple, les cellules du sang et les cellules du tube digestif. De plus, une proportion importante des cancers récidive à cause de dépôts microscopiques de cellules tumorales qui demeurent indétectables et/ou en raison de la reprise de la croissance de la tumeur (maladie résiduelle). En outre, un grand nombre de tumeurs sont inopérables ou résistantes à la chimiothérapie dès le début du traitement ou après son administration prolongée (échappement). Le développement de médicaments plus ciblés (donc mieux tolérés) et permettant également l'éradication des cellules tumorales résiduelles auraient donc un intérêt thérapeutique évident.

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

6.5.1 Candidats-médicaments immuno-modulateurs des cellules T gamma delta ou « T γδ » : IPH 1101 et IPH 1201

6.5.1.1 Présentation

Historiquement, l'immuno-modulation des cellules T γδ est la première approche développée chez Innate Pharma. Deux petites molécules chimiques ont été développées, IPH 1101 et IPH 1201. IPH 1101 a été testé dans un programme de Phase II qui devrait s'achever en 2010. Il est anticipé qu'une recherche de partenaire pour ce programme sera faite, à l'aune de ceux-ci. IPH 1201, un candidat-médicament aux propriétés biologiques similaires et aux propriétés pharmaceutiques très améliorées, est prêt à entrer en clinique. Dans l'hypothèse d'un partenariat, IPH 1201 pourrait être inclus dans l'accord.

6.5.1.2 Principe scientifique

Le principe thérapeutique de la plate-forme γδ est d'activer spécifiquement une sous-population de cellules immunitaires (les lymphocytes T γ9δ2), qui possèdent une activité anti-tumorale et anti-infectieuse. La Société dispose d'une famille de molécules propriétaires comprenant IPH 1101 et IPH 1201 qui stimulent in vivo les propriétés cytotoxiques de ces cellules vis-à-vis des cellules infectées ou cancéreuses en ciblant le récepteur pour l'antigène (TCR γ9δ2). Cette famille de produits peut potentiellement être utilisée dans de nombreuses pathologies cancéreuses ou infectieuses. Nous avons choisi de développer dans un premier temps IPH 1101 en oncologie et dans les maladies infectieuses (hépatite virale de type C).

Les lymphocytes T γ9δ2

Les lymphocytes T γ9δ2 sont une sous-population de cellules T non-conventionnelles représentant entre 0,5% et 5% des cellules T périphériques. Cette sous-population, à l'instar des cellules NK, fait partie des effecteurs de l'immunité innée qui réagissent rapidement vis-à-vis de pathogènes notamment de certaines bactéries (mycobactéries), et participent à l'immuno-surveillance anti-cancéreuse et infectieuse. La reconnaissance des agents infectieux et des cellules cancéreuses est conférée par le récepteur activateur majeur de ces cellules, le récepteur TCR γ9δ2, et par certains autres récepteurs activateurs. Les lymphocytes T γ9δ2 détectent des altérations métaboliques de la cellule cible liées à l'infection ou au processus de transformation maligne. Ainsi, dans le cas d'infections par certaines mycobactéries ou parasites (tuberculose, peste, malaria etc.), le récepteur TCR γ9δ2 reconnaît avec une grande affinité des intermédiaires métaboliques d'une voie de synthèse des stérols spécifique de ces micro-organismes (14). Dans les cellules de mammifères, c'est la perturbation d'une voie de biosynthèse liée à la transformation maligne ou à une infection virale (voie du mévalonate) qui conduit à l'accumulation d'intermédiaires métaboliques reconnus par le récepteur TCR γ9δ2. De manière intéressante, certains médicaments comme les biphosphonates interférant avec cette voie de biosynthèse, sensibilisent les cellules cancéreuses à l'action des T γ9δ2 (15), ouvrant la possibilité de combinaisons synergiques des activateurs directs des T γ9δ2 avec ces agents pharmacologiques. De manière générale, on peut dire que les lymphocytes non-conventionnels reconnaissent des cellules subissant un stress.

La reconnaissance des cellules infectées ou tumorales a deux effets majeurs. Les cellules T γ9δ2 sont directement cytotoxiques vis-à-vis de ces cellules et participent à leur destruction. Par ailleurs, l'engagement du récepteur TCR γ9δ2 induit la production de médiateurs pro-inflammatoires, dont en particulier des cytokines de type TNFα et IFNγ, ainsi que des chemokines (16). Ces médiateurs solubles permettent de recruter dans l'environnement des cellules T γ9δ2 activées d'autres cellules effectrices du système immunitaire inné, notamment des cellules NK qui ont également des capacités cytotoxiques vis-à-vis de cellules tumorales ou infectées. La production locale de médiateurs pro-inflammatoires entraîne la mobilisation et l'activation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, qui conduit à l'initiation d'une réponse adaptative impliquant des cellules B productrices d'anticorps et des lymphocytes T conventionnels cytotoxiques. Des interactions cellulaires directes entre les cellules T γ9δ2 et les cellules dendritiques sont également impliquées dans ce phénomène (17). Ce déclenchement d'une réponse immunitaire efficace est particulièrement important pour les cancers, où les cellules cancéreuses, souvent très proches des cellules normales, sont parfois « ignorées » ou « tolérées » par le système immunitaire.

On peut noter que le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux thérapeutiques du type rituximab met en jeu des effecteurs cellulaires au premier rang desquels les cellules NK qui peuvent être indirectement recrutées et activées par l'engagement des lymphocytes T γ9δ2. De ce fait, le mécanisme d'action des composés ciblant les T γ9δ2 permet d'envisager des associations avec des anticorps dans l'objectif de potentialiser l'activité anti-tumorale des anticorps cytotoxiques.

Données pré-cliniques et cliniques

Toutes les tumeurs ne sont pas reconnues par les cellules T γ9δ2, mais de nombreuses données expérimentales ont montré que les cellules T γ9δ2, notamment après stimulation par des produits de type IPH 1101, étaient capables de tuer une grande variété de cellules cancéreuses de diverses origines : cellules de lymphome et de leucémie B ou T, ou myéloïde (18, 19), carcinome du sein (20), glioblastome (21), carcinome du rein (22), carcinome rhino-pharyngien (23), adenocarcinome du poumon (24). Dans certains cas cette activité a été démontrée dans un contexte autologue (les cellules cancéreuses du patient sont tuées par ses propres cellules T γ9δ2 activées). Ces expériences délicates sont les plus représentatives de l'effet thérapeutique attendu (25, 26).

Une démonstration indirecte et préliminaire de l'activité anti-tumorale des cellules T γ9δ2 a été obtenue en clinique chez l'homme, dans des traitements par des agents pharmacologiques de la famille des amino-biphosphonates, administrés en association avec des faibles doses d'IL-2 dans certaines maladies hématologiques comme le myélome multiple et le lymphome non-hodgkinien (27) et dans le cancer de la prostate réfractaire aux traitements hormonaux (Dieli et al, Cancer Research, 2007). Les médicaments de la famille des amino-biphosphonates, qui sont commercialisés pour d'autres applications thérapeutiques, sont des activateurs faibles des T γ9δ2 qui augmentent la sensibilité des cellules tumorales à l'action cytotoxique des T γ9δ2. Une autre indication indirecte de l'efficacité anti-tumorale des lymphocytes T γ9δ2 est fournie par des observations faites dans le cancer superficiel de la vessie. Le traitement de référence de cette pathologie est l'administration intra-vésicale de BCG, dont l'efficacité clinique est avérée. Chez les patients traités par le BCG, on observe une fréquence élevée de lymphocytes T γ9δ2 dans les lésions cancéreuses, en corrélation avec la régression tumorale.

Stimulation des lymphocytes T γ9δ2 en oncologie

Lorsque les lymphocytes T γ9δ2 sont activés par des composés ciblant le récepteur TCR γ9δ2, ces cellules deviennent capables de proliférer en présence de facteurs de croissance lymphocytaires comme l'IL-2. Une amplification de la population T γ9δ2 est observée in vivo en administrant de faibles doses d'IL-2 en association avec des composés activateurs de type IPH 1101 ou IPH 1201, et les capacités cytotoxiques des cellules T γ9δ2 sont augmentées lorsque celles-ci ont été exposées à l'IL-2 (16). Ces éléments ont conduit à envisager le développement de IPH 1101 en oncologie en association avec l'IL-2 à faible dose, de manière à amplifier le plus efficacement possible l'activité anti-tumorale des lymphocytes T γ9δ2.

Stimulation des lymphocytes T γ9δ2 dans les maladies infectieuses

En dehors des indications d'oncologie, les propriétés biologiques des cellules T γ9δ2 conduisent à envisager des développements cliniques dans des maladies infectieuses. On pourrait ainsi mettre à profit la capacité des T γ9δ2 d'une part à tuer des cellules infectées par des virus, d'autre part à libérer des médiateurs solubles, dont en particulier des interférons et des chemokines, qui jouent un rôle important dans l'immunité anti-infectieuse. La production d'interféron gamma par les lymphocytes T γ9δ2 activés est particulièrement intéressante dans la perspective d'une utilisation d'activateurs des T γ9δ2 dans des maladies virales. La première indication faisant l'objet aujourd'hui d'un développement est l'hépatite virale de type C (28), pour lequel le traitement de référence fait appel à des immuno-modulateurs de la famille des interférons α.

Stimulation des lymphocytes T γ9δ2 dans d'autres indications

A côté de l'utilisation directe des activateurs T γ9δ2 en tant qu'agent anti-tumoral ou anti-infectieux, nous pourrions envisager de développer ces composés en tant qu'adjuvants vaccinaux, administrés en conjonction avec une préparation antigénique afin de stimuler la réponse immunitaire contre ces antigènes et d'orienter la réponse vers la génération de cellules cytotoxiques, ce qui est un enjeu particulièrement important pour l'efficacité des vaccins du futur. La collaboration entre les cellules T γ9δ2 et les cellules présentatrices d'antigène impliquées dans les étapes initiales de la réponse immune adaptative spécifique d'antigène (17) fonde le rationnel de l'exploration de ce type d'applications aussi bien en oncologie (vaccins thérapeutiques) que pour des maladies infectieuses (vaccins thérapeutiques ou prophylactiques). Nous menons des études afin de préciser le comportement de nos activateurs T γ9δ2 en tant qu'adjuvant vaccinal, notamment dans une indication modèle, la tuberculose, pour laquelle l'implication directe des lymphocytes T γ9δ2 a été démontrée. Il faut noter que les adjuvants vaccinaux répondent à des exigences spécifiques très élevées en matière de sécurité d'emploi, en particulier si un usage prophylactique est envisagé.

Résumé du développement des agonistes des lymphocytes T γδ chez Innate Pharma

Début 2002, a été confirmé en modèle animal le rôle joué par les lymphocytes T γ9δ2 (« γδ ») dans la prévention de la survenue de tumeurs induites par des agents mutagènes (11). Les études de faisabilité menées par la Société à partir d'avril 2000 ont permis de confirmer cette activité anti-tumorale des cellules γδ dans différents modèles in vitro et in vivo puis de sélectionner un candidat-médicament activateur spécifique des lymphocytes γδ, IPH 1101, pour un développement clinique dans une indication d'oncologie.

Les premières doses ont été administrées chez l'homme dans un modèle de thérapie cellulaire en 2002 puis sous forme d'un médicament injectable en 2003. Ces essais nous ont fourni des données cliniques préliminaires pour la validation de notre approche.

IPH 1101, le candidat-médicament le plus avancé de la plate-forme γδ, a été testé dans un programme clinique de Phase II comprenant 4 essais, dans des indications d'oncologie et d'infectieux. Le dernier essai devrait fournir des résultats finaux mi-2010.

Nous développons par ailleurs un agoniste analogue de IPH 1101, IPH 1201. Nous pensons que celui-ci, du fait d'un mode d'administration sous-cutané, voire oral, pourrait être développé pour les indications autres que l'oncologie.

A sa connaissance, la Société est le seul acteur « industriel » à travailler sur les lymphocytes T γ9δ2 dans une optique thérapeutique.

6.5.1.3 Produits

6.5.1.3.1 IPH 1101

Principe

IPH 1101 est un agoniste des lymphocytes non-conventionnels T γ9δ2, obtenu par synthèse chimique. C'est un analogue structural d'antigènes non-conventionnels du groupe des phospho-antigènes bactériens, caractérisés dans des extraits mycobactériens en tant qu'activateurs naturels des lymphocytes T γ9δ2 (33).

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

IPH 1101 active de manière très spécifique les populations de lymphocytes non-conventionnels T γ9δ2. L'activité pharmacologique de IPH 1101 implique le récepteur TCR γ9δ2. C'est à notre connaissance le premier exemple d'un candidat-médicament activant une sous-population lymphocytaire par l'intermédiaire du récepteur pour l'antigène des cellules T.

Les cellules T γ9δ2 activées par IPH 1101 ont une activité cytotoxique augmentée vis-à-vis de cibles tumorales et produisent des cytokines pro-inflammatoires qui induisent le recrutement d'autres effecteurs cellulaires tels que les cellules NK, et facilitent la présentation d'antigènes au système immunitaire et le montage d'une réponse adaptative. En combinaison avec de faibles doses d'IL-2, IPH 1101 induit une augmentation du nombre de cellules T γ9δ2 activées en périphérie. Cette amplification n'est pas observée en l'absence d'IL-2, mais IPH 1101 seul suffit à déclencher une cascade d'événements d'activation (16).

L'objectif du traitement par IPH 1101 est de potentialiser d'une manière spécifique l'action anti-tumorale ou anti-infectieuse directe et indirecte que possèdent naturellement les lymphocytes T γ9δ2. IPH 1101 est actif par administration intraveineuse. Nous avons choisi de développer le produit en association avec des doses faibles d'IL-2 administrées par voie sous-cutanée. Cette voie d'administration de IPH 1101 constitue une limitation pour un usage dans des indications en dehors de l'oncologie.

Résultats pré-cliniques

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

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

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

Pharmacologie

Des études préliminaires de pharmacologie in vitro ont démontré la spécificité du composé IPH 1101, qui n'a interagi avec aucun des récepteurs testés, à l'exception du récepteur exprimé par les lymphocytes T γ9δ2 (33). Par ailleurs, dans des systèmes de cultures cellulaires in vitro, IPH 1101 n'est actif que sur les seules cellules T γ9δ2. Lorsque des cellules du sang périphériques sont mises en présence de IPH 1101 et d'IL-2, on observe une expansion cellulaire du seul compartiment T γ9δ2, et cela en l'absence de toute procédure de tri ou de séparation des différents types cellulaires. L'ensemble de ces éléments permet de conclure à la spécificité de l'effet pharmacologique. L'intensité de la prolifération observée dépend directement de la concentration d'IPH 1101 utilisée dans l'expérience. En l'absence d'IL-2, IPH 1101 induit une activation des cellules T γ9δ2 caractérisée par la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, mais sans que l'on observe de prolifération de ces cellules.

Chez l'animal, nous avons mis en évidence un effet pharmacodynamique robuste, reproductible et dépendant de la dose administrée (16). Les animaux ont reçu diverses doses d'IPH 1101 en administration intraveineuse, en même temps que des administrations par voie-sous-cutanée d'IL-2. Dans ces conditions, on observe une augmentation transitoire importante du nombre de T γ9δ2 circulant, qui reviennent au niveau de référence après 10 à 12 jours. Cet effet n'est pas obtenu par l'injection d'IPH 1101 seul, en l'absence d'IL-2. Ces expériences nous ont permis de déterminer l'effet maximum, la première dose efficace (augmentation significative du nombre de T γ9δ2 en périphérie), et la dose permettant d'obtenir la moitié de l'effet maximum. Aux plus fortes doses, on peut atteindre des amplifications dans le sang périphérique supérieures à 200 fois le niveau basal circulant de ces cellules. Nous avons par ailleurs montré que les cellules T γ9δ2 activées in vivo par l'injection de IPH 1101 présentaient une activité cytotoxique augmentée par rapport aux cellules T γ9δ2 non activées.

Nous avons enfin réalisé divers essais in vitro et in vivo pour caractériser l'activité anti-tumorale des cellules T γ9δ2 activées par IPH 1101. Dans l'une de ces séries d'expériences (26), nous avons testé l'activité anti-tumorale de cellules de patients vis-à-vis de lignées dérivées de leur propre tumeur (système « autologue »). Ces expériences ont montré que les cellules T γ9δ2 activées pouvaient tuer des cellules tumorales autologues. Dans une autre série d'expériences que nous avons menée chez des souris immuno-déficientes ayant reçu une greffe de système hématopoïétique humain, nous avons montré que le traitement par IPH 1101 et IL-2 permettait d'inhiber la croissance d'une tumeur humaine. Dans ces expériences, on observe une infiltration de cellules T γ9δ2 dans le tissu cancéreux chez les animaux ayant reçu IPH 1101 et IL-2.

Nous avons réalisé chez l'animal une série de combinaisons d'IPH1101 à divers traitements de référence en oncologie, dans le but d'évaluer l'impact de ces autres médicaments sur la pharmacologie des cellules T γδ ainsi que de prédire les problèmes éventuels de tolérance à ces combinaisons. En ligne avec nos choix de développement clinique, nous avons combiné IPH 1101 avec (i) un anticorps thérapeutique enregistré dans le lymphome folliculaire, (ii) un inhibiteur de tyrosine kinase enregistré dans le traitement du cancer du rein métastatique, (iii) une

chimiothérapie utilisée chez les patients atteints de mélanome métastatique ainsi (iv) qu'un inhibiteur spécifique d'une enzyme surexprimée dans une leucémie, traitement de référence de cette leucémie : l'ensemble de ces études nous a montré que la réponse pharmacologique des cellules T γδ à IPH1101 est extrêmement robuste, quel que soit le traitement avec lequel il est combiné. L'amplitude et la cinétique des cellules T γδ dans le sang sont similaires, qu'IPH 1101 soit administré seul ou en association avec chacun de ces médicaments de classes thérapeutiques différentes. Par ailleurs, dans l'ensemble, ces combinaisons thérapeutiques contenant IPH 1101 sont bien tolérées, ce qui les rend potentiellement exploitables en essais cliniques.

Pharmaco-cinétique & Métabolisme

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

Pharmacologie de Sécurité

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

Aucun effet sur le système nerveux central, ni sur les fonctions respiratoires n'a été observé. Dans des expériences préliminaires, une altération transitoire du rythme cardiaque a été notée chez certains animaux aux doses les plus élevées, ce qui nous a conduits à réaliser des investigations approfondies afin de rechercher de possibles effets de IPH 1101 sur le système cardio-vasculaire. Des analyses systématiques de l'effet potentiel d'IPH1101 sur le rythme cardiaque ont été menées chez tous les patients traités dans nos essais cliniques et ont permis d'écarter formellement un risque cardiotoxique.

Toxicologie

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

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

Résultats cliniques

Le candidat-médicament IPH 1101 est actuellement en Phase II de développement clinique en oncologie et en virologie (hépatite chronique C).

Résumé des essais cliniques de Phase I et de Phase II

Lors des études de Phase I, 40 patients atteints de tumeurs solides et hématologiques ont été traités avec IPH 1101 (essais IPH 1101-101 et IPH 1101-102) et 10 patients atteints de cancer du rein métastatique (mRCC) ont reçu des cellules T γ9δ2 autologues activées ex vivo par IPH 1101 (essai D001-101). Ces études de Phase I ont permis d'établir le profil de tolérance du produit, mettre en évidence son activité biologique et déterminer le dosage pour les études ultérieures d'efficacité.

Sur la base de ces informations, nous avons engagé en 2006 une première étude internationale multicentrique de Phase IIa dans le cancer du rein métastatique (IPH 1101-201) dont les résultats ont été publiés au second trimestre 2008. Nous avons ensuite initié une nouvelle étude de Phase I/II dans le lymphome non-Hodgkinien en combinaison avec l'anticorps cytotoxique rituximab (étude IPH 1101-202), ainsi qu'une étude de Phase IIa dans l'hépatite virale de type C (étude IPH 1101-203). Une autre étude de Phase IIa a été initiée en fin d'année 2007 dans la leucémie myéloïde chronique, en combinaison avec imatinib mesylate (étude IPH 1101-204). Les résultats des études IPH 1101-203 et IPH 1101-204 ont été publiés en 2009. Les résultats finaux de l'étude IPH 1101-202 devraient être disponibles mi-2010.

Essais de Phase I :

Essai Innacell-101 (D001-101)

Notre premier essai clinique mené était un essai de Phase I de thérapie cellulaire dans le cancer du rein métastatique conduit en escalade de doses. La production des préparations de cellules T γ9δ2 a été intégralement réalisée dans l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique de Nantes (UTCG). Les patients ont été traités en trois cycles successifs avec des lymphocytes T γ9δ2 activés produits ex vivo. Tous les patients ont également reçu de l'IL-2.

L'objectif de l'essai Innacell-101 était d'acquérir pour la première fois chez l'homme des données cliniques issues d'une méthode thérapeutique ciblant les lymphocytes T γ9δ2, et en particulier d'analyser la tolérance à des quantités importantes de cellules T γ9δ2 activées. Dix patients ont été traités à trois paliers de dose différents (jusqu'à 8 milliards de cellules par injection). La tolérance a été bonne, les principaux effets secondaires relevés consistant en fièvre, frissons, et asthénie. Un patient a présenté une hypotension, et un patient du groupe de dose le plus élevé a présenté des signes biologiques d'activation de la coagulation dans le sang.

L'évaluation de l'efficacité clinique a montré une stabilisation de la maladie de plus de 24 semaines chez la moitié des patients. Ces résultats ont été présentés au congrès de la Société Américaine d'Oncologie Clinique de juin 2006.

Essai IPH 1101-101

L'essai IPH 1101-101 a donné lieu à la première administration chez l'homme de notre candidat-médicament IPH 1101. IPH 1101-101 était un essai de Phase I conduit en escalade de dose chez des patients présentant diverses tumeurs solides, principalement le cancer du rein métastatique, utilisant IPH 1101 en combinaison avec des faibles doses d'IL-2. Les patients traités ont reçu jusqu'à six cycles successifs de traitement, à trois semaines d'intervalle.

Les objectifs de l'essai étaient d'évaluer la tolérance à différents paliers de doses et d'observer l'activité biologique du traitement sur la base d'un marqueur pharmacologique, le nombre de cellules T γ9δ2 circulantes. Cette étude permettait de mettre en évidence une éventuelle activité clinique, avec les limitations méthodologiques inhérentes à une étude de Phase I.

Les résultats de cet essai ont été annoncés à l'automne 2006. Un total de 28 patients, atteints de différentes tumeurs solides, dont 18 patients atteints de carcinome rénal métastatique (mRCC), ont été traités dans cet essai. Les résultats sont résumés ci-après :

En termes de tolérance, le produit a été globalement bien toléré et les principaux effets indésirables ont été des signes transitoires liés à la production de cytokines (fièvre, hypotension, nausée). La plupart de ces effets indésirables ont été observés lors de la première administration de IPH 1101, seul ; ils étaient de moindre intensité lors des administrations subséquentes, lorsque IPH 1101 était administré en association avec l'IL-2. Deux patients ont présenté une dose de toxicité limitante (« DLT ») à la dose 1800 mg/m² : un patient présentait de la fièvre et de l'hypertension (critère commun de toxicité, « CTC », de grade 3) et l'autre patient présentait de l'hypotension (CTC de grade 3). La dose inférieure, 1500 mg/m², testée chez 10 patients, a été considérée comme la dose maximale tolérée (« MTD ») et a été recommandée pour le développement futur du produit.

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

En termes d'activité clinique, les évaluations de tumeur sur les patients évaluables atteints de mRCC (soit 15 patients évaluables sur 18 patients traités) ont montré, pour 8 patients sur 15, une stabilisation de la maladie à plus de 35 semaines.

Essai IPH 1101-102

IPH 1101-102 était un essai de Phase I mené en escalade de dose de IPH 1101 en association avec l'IL-2 faible dose, chez des patients présentant un lymphome B de bas grade, en rechute après au moins deux lignes de traitement incluant chimiothérapie et anticorps monoclonal rituximab.

L'objectif principal était de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi du produit en utilisant un schéma d'administration simplifié et d'évaluer l'activité biologique du produit aux différentes doses, en termes d'amplification des lymphocytes T γ9δ2. A fin décembre 2007, douze patients sur quinze prévus ont été recrutés dans l'essai avec des résultats satisfaisants en termes de tolérance et d'activité biologique pour les quatre premiers paliers de dose évalués.

Le recrutement de l'étude a été fermé fin 2007 ; la dernière cohorte de 3 patients à la dose la plus haute de IPH 1101 n'a pas été recrutée. Cette décision a été prise en raison des résultats déjà obtenus, qui démontrent une bonne tolérance d'IPH 1101 aux doses testées. D'autre part, cette étude a permis de montrer que la dose d'IL-2 sélectionnée pour cet essai est sous optimale pour une amplification des lymphocytes T γ9δ2.

Essais de Phase II :

Essai de Phase IIa dans le cancer du rein (IPH 1101-201)

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

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique, l'activité biologique et la tolérance de IPH 1101 en association avec l'IL-2. Deux doses d'IL-2 étaient testées dans l'essai IPH 1101-201, ce qui a permis de choisir la dose optimale d'IL-2 pour des études ultérieures. Celui-ci s'est basé sur le meilleur compromis entre l'efficacité clinique la plus élevée, l'activité biologique la plus importante et la tolérance.

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

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

Le protocole prévoyait l'inclusion de 69 patients. L'étude s'est déroulée en France, en Ukraine et en Russie, dans une quinzaine de centres hospitaliers. Le recrutement des patients s'est achevé en décembre 2007. Les résultats de cette étude ont été publiés en mai 2008. L'objectif concernant le critère d'évaluation principal d'efficacité (taux de survie sans progression à 12 semaines) n'a pas été atteint. Le produit a été très bien toléré et a provoqué un effet pharmacodynamique marqué, confirmant la dose choisie pour d'autres essais cliniques. La décision a été prise de ne pas continuer le développement de IPH 1101 dans cette indication et dans ce régime thérapeutique.

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

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

Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité clinique, l'activité biologique et la tolérance de cette combinaison chez des patients atteints de lymphome folliculaire, en récidive après une à quatre lignes de traitements antérieures, dont l'une au moins contenait du rituximab.

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

L'efficacité sera évaluée sur la base du taux de réponse au traitement, d'après les critères standard d'évaluation de la masse tumorale, selon la méthode de Cheson. Un nouveau traitement par rituximab utilisé seul à ce stade de la maladie obtient un taux de réponse global de 40% et un taux de réponses complètes de 11% seulement, soulignant le besoin de thérapeutiques additionnelles pour améliorer ce taux de réponse au traitement.

L'étude, débuté en décembre 2007, se déroule en France, sous l'égide des groupes coopératifs Gela et Goelams, ainsi qu'en Belgique, en Allemagne, en Tunisie et au Maroc. Le protocole prévoit l'inclusion de 42 patients en deux phases d'inclusion : la première, séquentielle sur 6 patients, a permis de vérifier la tolérance de l'association avec rituximab ; la seconde a recruté le reste des patients selon une inclusion classique en parallèle.

Des résultats préliminaires ont été publiés en septembre et décembre 2009 au cours des congrès de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) et ASH (American Society of Hematology). Les derniers résultats portaient sur 34 patients et ont montré un taux de réponses complètes de 32%. Le traitement a été bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents étaient liés au relargage de cytokines, réversibles sous traitement. Les données finales sont attendues mi-2010.

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

IPH 1101-203 était une étude de Phase II multicentrique destinée à évaluer la tolérance et l'effet du traitement IPH 1101 avec ou sans IL-2 chez des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite virale de type C.

Le rationnel de l'étude est basé sur le rôle reconnu des cellules γδ dans l'immunité anti infectieuse.

La tolérance et l'effet du traitement étaient évalués chez des patients n'ayant reçu aucun traitement anti-viral préalable ou ayant rechuté après une seule ligne de traitement de référence, par l'étude de la réponse immunologique et l'effet potentiel sur l'évolution de la charge virale. L'étude était conduite en France et en Tunisie.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 26 patients, répartis en 2 groupes, recevant respectivement le produit IPH 1101 avec ou sans IL-2 faible dose (Bras A et B respectivement). L'objectif de cet essai clinique était de détecter une diminution d'au moins 0,50 $\log_{10}$ de la charge virale chez au moins 6 patients sur 13 évaluables dans chaque bras. Les résultats ont été publiés en novembre 2009 au congrès de l'Association Américaine d'Etude des Maladies du Foie.

Dans le Bras A, 5 patients sur 13 évaluables (soit 38%) ont montré une baisse de leur charge virale d'au moins 0,50 $\log_{10}$, avec une baisse médiane de -0,69 $\log_{10}$ (+/- 0,15). Dans le Bras B, 7 patients sur 12 évaluables (soit 58%) ont montré une baisse de leur charge virale d'au moins 0,50 $\log_{10}$, ce qui atteint l'objectif concernant le critère primaire d'efficacité. La baisse médiane des patients répondeurs dans le Bras B a été de -0,65 $\log_{10}$ (+/- 0,13).

La plupart des patients inclus présentaient un virus de génotype I, le plus difficile à traiter.

La baisse de la charge virale était corrélée avec des biomarqueurs d'activation immunitaire, tels que la production de cytokines, ce qui confirme le mode d'action antiviral des lymphocytes T γδ[2].

La tolérance a été très bonne dans cette étude et aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

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

IPH 1101-204 était une étude de Phase II destinée à évaluer l'effet du traitement IPH 1101 associé à l'IL-2 à faible dose chez des patients atteint de leucémie myéloïde chronique, et présentant une réponse incomplète sous traitement par imatinib mesylate (Glivec® de Novartis).

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

Le critère primaire d'efficacité était le taux de réponse complète mesuré sur le marqueur moléculaire BCR/ABL.

L'étude était conduite en France et en Tunisie ; le protocole prévoyait l'inclusion de 45 patients. Une analyse *per protocol* effectuée en 2009 sur les 14 patients enrôlés dans la première partie de l'essai n'a pas montré une efficacité suffisante pour continuer l'essai, qui a dès lors été arrêté. Le traitement a été bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents étaient liés au relargage de cytokines, réversibles sous traitement.

Marché potentiel

Les marchés potentiels correspondant aux indications visées dans les essais cliniques de Phase II avec IPH 1101 sont très importants. Par exemple, le rituximab, approuvé entre autre dans le lymphome folliculaire non-Hodgkinien (incidence de 66 120 nouveaux cas aux États-Unis en 2008, source : American Cancer Society, 2009) a dépassé 6 milliards de francs suisses de chiffre d'affaires dans le monde en 2009.

En ce qui concerne l'hépatite virale de type C, il y aurait 170 millions de personnes affectées de façon chronique, selon l'OMS. Chaque année, les nouveaux cas d'hépatite virale de type C s'élèverait à 3 ou 4 millions de personnes dans le monde (Source : UNAIDS et Organisation Mondiale de la Santé, 2005). Au États-Unis, l'hépatite virale de type C est aujourd'hui la principale infection hématologique de long terme avec 4,1 millions de personnes infectées (1,6% de la population), 3,2 millions de personnes ayant une infection chronique et entre 8 000 et 12 000 décès par an (source : Center of Disease Control and Prevention).

[2] Voir plus bas « A propos d'IPH 1101 »

6.5.1.3.2 IPH 1201

Dès le démarrage du programme de recherche et développement ciblant les populations de lymphocytes T γ9δ2, nous avons mené un programme de chimie médicinale afin d'identifier de nouveaux agonistes analogues du candidat-médicament IPH 1101. Les objectifs de ce programme sont de (i) disposer d'une molécule qui pourrait se substituer à IPH 1101 en cas d'abandon du développement de celui-ci et (ii) d'envisager un développement clinique dans des indications nécessitant un mode d'administration différent de celui de IPH 1101.

Parallèlement aux travaux de chimie et de modélisation moléculaire conduits par la Société, nous avons acquis en 2004 les droits commerciaux pour un brevet revendiquant une famille de molécules décrites comme activateurs de T γ9δ2 (voir paragraphe 6.5.8.3, Accords d'option, de licence ou de cession de droits, section Bioagency). Cette famille de molécules a été criblée dans des tests pharmacologiques mesurant la capacité de stimulation des lymphocytes T γ9δ2. Les activateurs les plus puissants ont ensuite été testés dans nos modèles animaux, puis ont fait l'objet d'études de pharmaco-cinétique. La faisabilité de la synthèse industrielle et la stabilité physico-chimique sont d'autres critères importants de sélection du candidat-médicament. De manière intéressante, si certaines des molécules testées sont actives à des concentrations plus faibles que IPH 1101, l'effet maximal observé n'est en revanche pas plus élevé que celui obtenu avec IPH 1101, ce qui tend à démontrer qu'il s'agit bien de la même famille du point de vue pharmacologique. IPH 1201, une molécule stable, a été sélectionnée (passage en développement pré-clinique réglementaire en septembre 2006) et synthétisée à l'échelle industrielle. C'est un activateur extrêmement puissant des T γ9δ2 qui est actif par voie sous-cutanée ou orale.

L'ensemble des données réglementaires non cliniques, notamment toxicologiques, a été généré pour IPH 1201, permettant la finalisation du dossier de première administration à l'Homme. La Société attend aujourd'hui les résultats des études de Phase II sur IPH 1101 pour déterminer le futur de IPH 1201. En cas de partenariat portant sur le candidat-médicament IPH 1101, IPH 1201 pourrait être inclus.

6.5.2 Anticorps monoclonaux immuno-modulateurs des cellules Natural Killer (« NK ») : IPH 2101, IPH 2201 et IPH 24

6.5.2.1 Présentation

Il s'agit d'anticorps monoclonaux développés historiquement en collaboration avec Novo Nordisk A/S (sous la forme de deux accords de collaboration consécutifs signés en 2003 et 2006, voir paragraphe 6.5.8.1). Ces programmes ciblent des indications d'oncologie et d'inflammation chronique. A la date du présent document de référence, la Société développe un anticorps monoclonal potentialisateur des cellules NK, IPH 2101, aujourd'hui en Phase II d'essais cliniques. Deux autres programmes sont licenciés à Novo Nordisk A/S : IPH 2201, en développement pré-clinique réglementaire dans l'inflammation et IPH 24, un programme de recherche dans l'inflammation. Notre accord de licence avec Novo Nordisk A/S sur ces candidat-médicaments ainsi que la collaboration de recherche historique de six ans apporte une validation à cette approche par un acteur mondial majeur de la biopharmacie.
Innate Pharma est détenteur des droits de développement et commercialisation de IPH 2101 tandis que Novo Nordisk A/S est détenteur des droits de développement et commercialisation de IPH 2201 et 24. Innate Pharma est éligible à des paiements d'étape pour le développement de IPH 2201 et des royalties en cas de futures ventes de IPH 2201 et IPH 24. Novo Nordisk A/S est éligible à des paiements d'étape pour le développement de IPH 2101 ainsi que des royalties en cas de futures ventes.

6.5.2.2 Principe scientifique de l'immuno-modulation des cellules NK

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

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

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

IPH 2101, le candidat-médicament le plus avancé ciblant les cellules NK, est un anticorps monoclonal potentialisant l'activation des cellules NK. Il est développé en essai de Phase II dans des indications d'hémato-oncologie (cancers du sang). IPH 2201 (NN8765) est en développement pré-clinique réglementaire dans l'inflammation. Cet actif est sous licence auprès de Novo Nordisk A/S. IPH 24, également sous licence auprès de Novo Nordisk A/S, est en validation pré-clinique dans l'inflammation. Novo Nordisk A/S a la responsabilité du développement et de l'éventuelle approbation de IPH 2201 et IPH 24 auprès des autorités réglementaires.

A sa connaissance, la Société est le seul acteur « industriel », avec Novo Nordisk A/S, à avoir des programmes actifs de développement de thérapies dans le domaine de la biologie des cellules NK.

6.5.2.2.1 IPH 2101

IPH 2101 est un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs KIR (inhibiteurs) des cellules NK, permettant ainsi une activation de ces cellules en cas d'activation concomitante de ses récepteurs activateurs par un ligand d'origine tumorale ou infectieuse.

Le principe du mécanisme d'action de IPH 2101 a été validé de façon très convaincante dans le domaine de l'oncologie à la fois en modèle animal et chez l'homme. Une étude en modèle animal publiée en 2002 par la Société de David Raulet, membre du Conseil scientifique de la Société, a montré qu'une tumeur très agressive et métastatique, rapidement létale chez la souris, est prise en charge de manière efficace par les cellules NK dès lors que la tumeur exprime un des ligands activant un des récepteurs activateurs des cellules NK (NCR) (12). De manière très intéressante, dans ce modèle une deuxième injection de la tumeur n'exprimant pas le ligand est également prise en charge par le système immunitaire de la souris, ce qui démontre que l'engagement des cellules NK suffit pour déclencher la mise en place d'une mémoire immunitaire protectrice. Les résultats les plus intéressants sont ceux obtenus par le groupe d'Andrea Velardi, à l'université de Pérouse (13) dans des situations de greffe de moelle allogénique chez des patients atteints de leucémies aigües myéloïdes. Dans les situations analysées par Andrea Velardi, les cellules NK de certains donneurs ne possèdent pas de molécules KIR compatibles avec le CMH de classe I de l'hôte. L'absence d'interaction possible entre les récepteurs inhibiteurs KIR du donneur et les molécules CMH de classe I du receveur conduit à une activation des cellules NK du donneur qui peuvent tuer les cellules tumorales du receveur. On appelle ces NK, des NK allo-réactifs (par opposition aux NK autologues dont les récepteurs inhibiteurs KIR sont fonctionnels). Le groupe d'Andrea Velardi a ainsi pu montrer que la présence de NK allo-réactifs chez l'homme corrèle avec l'absence totale de rechute même chez des patients très avancés dans la maladie, alors que la présence de NK autologues n'a aucun effet. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

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

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

Les résultats ont été notamment confirmés par une étude de Sébastian Giebel (49). Des études ont également démontré que cet effet des NK alloréactifs pouvait être présent dans le cas du Myléome multiple (MMy) (54). Bien que le nombre de patients soit limité dans le myélome, du fait que la greffe allogénique n'est pas une procédure courante dans cette indication, de nombreuses études in vitro confirment que les NK alloréactifs, ou les NK autologues dont les récepteurs KIR sont bloqués par l'agent pharmacologique que nous développons (IPH2101) sont lytiques vis-à-vis des cellules de myélomes exprimant les CMH de classe I.

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

IPH 2101, un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs inhibiteurs des cellules NK, vise à reproduire cette situation avec un agent pharmacologique d'usage plus aisé que la procédure très complexe d'un point de vue clinique que représente la greffe de moelle.

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

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

Une action synergique avec d'autres agents immuno-modulateurs a été démontrée, comme le lenalinomide (Revlimid®, Celgene Corporation (« Celgene »)). Un essai clinique de Phase II devrait débuter en 2010, testant cette combinaison chez des patients atteints de myélome multiple, en collaboration avec Celgene.

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

Résultats pré-cliniques

IPH 2101 est un anticorps bloquant d'excellente affinité pour les récepteurs KIR. Il est complètement humain, ce qui réduit fortement les risques d'immunisation du patient et de rejet de ce candidat-médicament. La production selon les conditions BPF de cet anticorps, compatible avec son utilisation chez l'homme, a été effectuée par notre partenaire Novo Nordisk A/S. Les premiers lots destinés à la clinique ont été fabriqués. Dans le cadre de l'acquisition des droits sur ce candidat-médicament, nous avons repris auprès de Novo Nordisk A/S les stocks de produits, intermédiaires et finis, et nous sommes en cours de transfert des méthodes de production chez des sous-traitants.

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

Programme de développement clinique

Depuis son passage de la borne M1 en juin 2005, et jusqu'à la fin du transfert au premier trimestre 2009, le développement du produit a été assuré par Novo Nordisk A/S. Depuis le 1er février, Innate Pharma est responsable du développement de IPH 2101 et promoteur des essais en cours.

Deux essais cliniques de Phase I ont été conduits avec IPH 2101 : l'un dans la leucémie aigüe myéloïde (« LAM »), conduit en France, l'autre dans le myélome multiple (« MMy »), conduit aux États-Unis. Ces études sont destinées à évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi du produit. Elles sont conduites par paliers successifs de doses croissantes, avec pour objectif de déterminer une posologie bien tolérée et efficace sur le plan pharmacologique. Des résultats ont été publiés pour ces deux études en 2009, sur la totalité des patients pour l'étude dans la LAM (soit 23 patients) et sur 25 patients dans le MMy.

La tolérance a été bonne et les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré une bonne occupation des récepteurs, proche des niveaux prévus par les modèles précliniques.

Sur la base de ces résultats, la Société a initié un programme d'essais cliniques de Phase II avec IPH 2101 au cours de l'année 2009, avec un premier essai en monothérapie dans le myélome multiple chez des patients ayant répondu à une première ligne de traitement. Deux autres essais cliniques de Phase II dans le MMy devraient être initiés en 2010 : l'un en combinaison avec le produit d'immunothérapie Revlimid® (lenalinomide, Celgene) chez des patients en rechute, et un autre en monothérapie chez des patients en pré-myélome.

Dans la LAM, la Société a décidé de ne pas débuter un programme de Phase II en raison du dimensionnement anticipé d'une telle étude (plusieurs centaines de patients). La Société a donc décidé d'étendre l'étude de Phase I dans la LAM avec une cohorte additionnelle de douze patients à la dose de 1mg/kg. L'objectif de cette extension est de confirmer ces données sur un nombre plus important de patients, et de documenter la survie sans maladie dans cette population (disease-free survival - "DFS"). L'extension de cette étude s'intègre dans le plan le développement d'Innate Pharma visant à obtenir rapidement des données d'efficacité pour IPH 2101.

Marché

Les études pré-cliniques et cliniques dirigent le développement du produit vers les indications d'onco-hématologie (leucémies et lymphomes). La première indication clinique est la leucémie aigüe myéloïde qui, avec 12 810 nouveaux cas en 2009 aux États-Unis, représente moins de 1% des cancers mais environ 30% des nouveaux cas de leucémie diagnostiqués aux États-Unis la même année. La seconde indication est le myélome multiple, dont l'incidence aux États-Unis a été de 20 580 cas par an en 2009.

	Nombre estimé des principaux cancers hématologiques aux États-Unis en 2009	
	Nouveaux cas de cancer	**Décès par cancer**
Leucémies	44 790	21 870
Lymphomes	74 490	20 790
Myélome multiple	20 580	10 580
Total	139 860	53 240

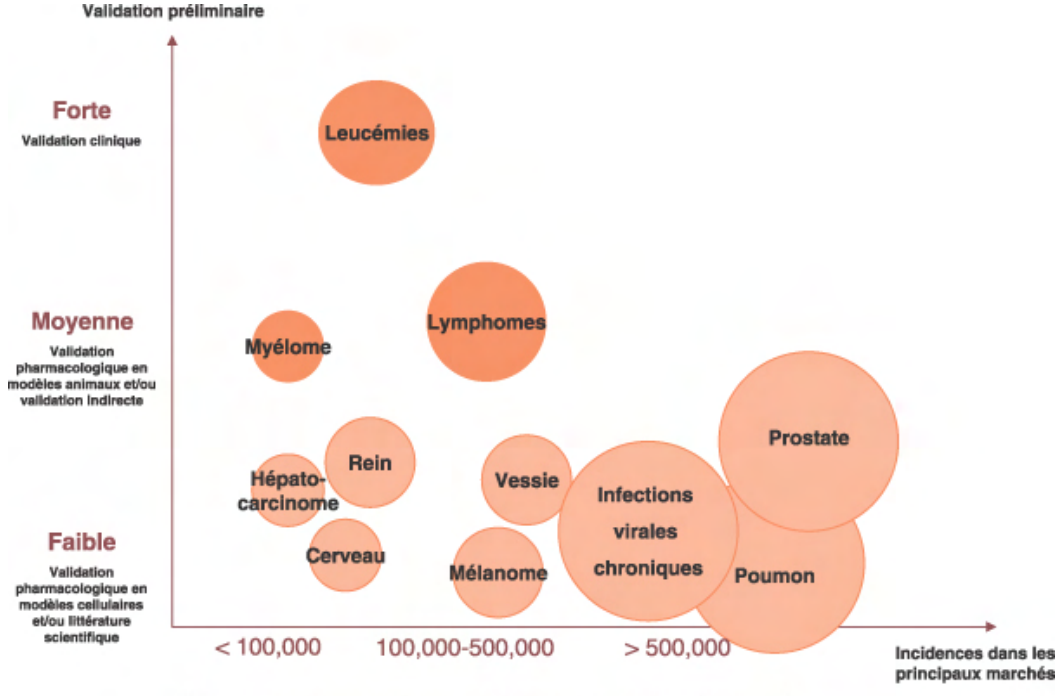
Source : American Cancer Society, 2009.

Les principales indications d'onco-hématologie représentaient environ 9% des nouveaux cas et des décès par cancer aux États-Unis en 2009.

Les leucémies et le myélome multiple touchent principalement les sujets âgés, et l'incidence croit d'environ 1,5% par an du fait du vieillissement de la population (source : National Cancer Institute, 2003). Historiquement, les traitements utilisés s'appuient principalement sur la chimiothérapie avec des produits éprouvés mais toxiques, pour induire une rémission et consolider la rémission obtenue. La greffe de moelle est éventuellement utilisée pour pallier à la toxicité hématologique de ces traitements. Des thérapies ciblées, récemment introduites comme l'imatinib (Glivec®, Novartis) pour les leucémies myéloïdes chroniques, le bortezomib (Velcade®, Millenium), le thalidomide (Thalomid®, Celgene) et le lenalidomide (Revlimid®, Celgene) pour le myélome multiple, modifient de manière significative la prise en charge de ces maladies. Ils totalisent un chiffre d'affaires de plus de 3 milliards de dollars en 2009. Le traitement efficace de la maladie résiduelle nécessitera néanmoins de combiner ces produits avec d'autres médicaments faisant appel à des mécanismes d'action différents. Par ailleurs, pour certaines leucémies comme la leucémie aigüe myéloïde, les approches thérapeutiques actuelles restent peu efficaces pour prévenir les rechutes, particulièrement chez les sujets âgés du fait de limitations en termes de tolérance au traitement et chez les patients à pronostic défavorable.

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

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



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

6.5.2.2.2 IPH2201 (NN8765)

Le principe thérapeutique est comparable à celui de IPH 2101 : il s'agit ici de bloquer un autre récepteur inhibiteur présent sur une sous-population de cellules NK ainsi que sur les cellules NKT et certains lymphocytes T. Depuis la décision de Novo Nordisk A/S de recentrer la collaboration sur l'inflammation et les maladies auto-immunes, IPH 2201 est développé dans ces pathologies. Il est à la date du présent document de référence en développement pré-clinique réglementaire, sous la responsabilité de Novo Nordisk A/S.

6.5.2.2.3 IPH 2301 (NN8555)

Dans le cadre d'un accord d'échange d'actifs entre Innate Pharma et Novo Nordisk A/S annoncé en octobre 2008, Innate Pharma n'a plus de droits sur ce candidat-médicament.

6.5.2.2.4 IPH 24

IPH 24 est un programme d'anticorps monoclonal visant les cellules NK et certaines cellules T, actuellement en développement pré-clinique amont chez Novo Nordisk A/S dans l'inflammation. La Société est éligible à des redevances en cas de futures ventes d'un anticorps issu de ce programme.

6.5.2.2.5 Autres produits NK

La Société et Novo Nordisk A/S disposent, dans le cadre de leur accord signé en mars 2006, d'un portefeuille de propriété intellectuelle issu de leur travail collaboratif leur permettant de développer d'autres produits que ceux déjà identifiés et ce jusqu'à fin décembre 2010. Au-delà, de cette échéance, il est prévu un partage des projets en cours n'ayant pas dépassé la borne M0 selon des règles contractuelles.

6.5.3 Anticorps cytotoxiques

6.5.3.1 IPH 4101 (anciennement IPH 41XX)

IPH 4101 est un anticorps cytotoxique développé dans certaines formes de lymphomes cutanés (Cutaneous T-cell Lymphomas, « CTLTs »), le Mycosis Fongoïde transformé (« TMF ») et le Syndrome de Sézary (« SS »). Il cible spécifiquement des marqueurs de ces maladies, identifiés récemment : l'équipe d'Armand Bensoussan et de Martine Bagot à l'Hôpital Saint Louis à Paris a démontré en 2003 que les cellules malignes isolées de sang ou de biopsies de peau de patients atteints de SS ou de MF transformé exprimaient, dans une grande majorité, le récepteur KIR3DL2. Ces résultats ont été corroborés depuis par des équipes indépendantes, et l'expression de KIR3DL2 sur les cellules de SS et de TMF (ainsi que la détection du transcrit du gène dans les lésions suspectes) est devenu un outil de diagnostic de ces formes graves de CTCLs.

KIR3DL2 est un récepteur de la superfamille des immunoglobulines et appartient au groupe des récepteurs inhibiteurs modulant l'activité des cellules NK : il est exprimé sur une sous-population minoritaire de cellules NK normales (5 à 10% d'entre elles seulement). La biologie de cette famille de récepteurs et les outils permettant de les détecter et de les manipuler sont bien connus à Innate Pharma.

L'identification de ce récepteur hautement spécifique des cellules de SS et de TMF a ouvert la voie au développement d'un anticorps cytotoxique dirigé contre ce marqueur tumoral, IPH 4101. Au travers de notre accord avec l'Université de Gènes, nous avons eu accès à un anticorps monoclonal pouvant être utilisé afin de générer un candidat-médicament. Nous avons acquis auprès des différents laboratoires et institutions concernés l'ensemble des droits sur les éléments de propriété industrielle correspondants.

IPH 4101 est aujourd'hui en validation pré-clinique chez Innate Pharma. Son développement fait l'objet d'un accord avec la société Vivalis. Cet accord bénéficie d'un financement de la part d'Oséo dont la part Innate Pharma s'élève à 3,7 millions d'euros et qui devrait couvrir environ 45% des coûts de développement attendus jusqu'à la preuve de concept en essais cliniques de Phase I/II.

Marché

Les lymphomes cutanés à cellules T (« CTCLs ») sont des maladies rares représentant 2 à 5% de tous les lymphomes non-Hodgkiniens (« LNHs ») affectant majoritairement des individus adultes de 40 à 60 ans. Leur incidence annuelle est de l'ordre de 0,3 à 1 pour 100 000.

Contrairement aux autres LNHs, les CTCLs sont des proliférations clonales de lymphocytes T épidermotrophes, c'est-à-dire primitivement localisées dans la peau. Les CTCLs les plus fréquents sont le Mycosis Fongoïde et le Syndrome de Sézary, ce dernier étant la forme leucémique, plus agressive, du MF, avec envahissement du sang par

les cellules tumorales. Les symptômes du MF et du SS, comme des rougeurs et lésions cutanées pouvant apparaître n'importe où à la surface du corps, ainsi que des démangeaisons souvent importantes, sont très invalidants.

Les CTCLs sont des maladies souvent indolentes mais qui ont tendance à s'aggraver avec le temps et à se généraliser en atteignant les ganglions et les viscères. De plus, ils récidivent dans la très grande majorité des cas. Leur classification prend en compte le pourcentage de surface corporelle atteinte, le type de lésions cutanées et l'existence d'un envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral, ces deux derniers étant les facteurs pronostics les plus péjoratifs : la survie à 5 ans pour les stades les moins avancés est de l'ordre de 80 à 90% mais elle chute à environ 30% dans les formes les plus étendues. Les CTCLs sont réputés incurables, malgré l'existence d'un vaste arsenal thérapeutique, déployé en fonction du stade de la maladie.

Le traitement des formes les plus précoces est fondé sur des agents dont l'action s'exerce directement sur la peau (applications locales de corticostéroïdes, chimiothérapies, photothérapies ou radiothérapies topiques…) mais les formes plus avancées, récidivantes et transformées nécessitent des traitements systémiques plus lourds (rétinoïdes, poly-chimiothérapies, interféron-alpha, interleukine-2 couplée à la toxine diphtérique (denileukin diftitox, Ontak®), et plus récemment, inhibiteurs de l'histone déacétylase (HDaC-i) (dont la romidepsine (Istodax®), approuvée en novembre 2009 par la FDA).

Dès la première rechute et surtout pour des patients à des stades avancés de MF et de SS, les essais cliniques évaluant de nouvelles drogues sont considérés comme une stratégie à privilégier par rapport aux chimiothérapies systémiques (55 et 56).

Les thérapies en développement les plus récentes comprennent de nouvelles générations d'HDaC-i, des immunothérapies (lénalidomide, Revlimid®), des inhibiteurs du protéasome (bortezomib, Velcade®) et des anticorps thérapeutiques. Ces derniers, zanolimumab (HuMax anti-CD4) ou alemtuzumab (anti-CD52, mAbCampath®), non spécifiquement dirigés contre la population de lymphocytes tumoraux atypiques, ont montré en monothérapie des résultats préliminaires d'efficacité clinique modérée sur la durée de la rémission, au prix de lourdes toxicités (ASH, New Orleans, déc. 2009). Le besoin médical est donc encore très important dans ces indications où aucune thérapie spécifiquement ciblée n'a jamais été développée.

6.5.3.2 IPH 4201

Issu d'un accord de licence avec l'Université de la Méditerranée (Marseille, France) et l'INSERM (Paris, France), IPH 4201 est un anticorps monoclonal ciblant un antigène de surface exprimé spécifiquement par les cellules cancéreuses du pancréas : la protéine FAPP (feto-acinar pancreatic protein).

Ce programme a été arrêté en 2010, suite à la découverte d'une réactivité croisée innatendue.

6.5.4 Immuno-modulation des récepteurs Toll (« TLR ») par des ARNs

6.5.4.1 Présentation

Les récepteurs Toll-like receptors (TLR) font partie des Pattern Recognition Receptors (PRR) utilisés par le système immunitaire pour reconnaitre des structures moléculaires de pathogènes. La Société a choisi de se concentrer sur les récepteurs détectant les ARN. Deux programmes ont été développés dans la Société, jusqu'en validation pré-clinique: IPH 3102 (ciblant TLR3) et IPH 3201 (ciblant TLR7/8). Conformément à sa décision de concentrer sa chimie sur les anticorps, la Société n'investira plus de ressources internes dans le développement de candidats ARN.

6.5.4.2 Principe scientifique

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

conduit à envisager des développements en immunothérapie anti-cancéreuse. Il a été également découvert que certains récepteurs de la famille TLR pouvaient également induire la mort cellulaire programmée (« apoptose »).

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

D'autres approches donnant lieu à un développement en clinique en Phase II ou III visent le récepteur TLR9, telles que les ligands de TLR9 développés par Coley Pharmaceuticals, Inc., acquise par Pfizer en novembre 2007, dans des indications d'oncologie ou de pathologies respiratoires (actuellement en Phase I avec Sanofi-Aventis) et en tant qu'adjuvant (40, 41), avec des partenaires pharmaceutiques. Les autres acteurs du domaine sont les sociétés américaines Dynavax, Inc. et Idera Pharmaceuticals, Inc. Cette dernière a signé en 2005 un accord de partenariat avec Novartis pour l'asthme et l'allergie, en 2006 un accord de licence avec Merck & Co sur des adjuvants vaccinaux et en 2007 un accord de licence en oncologie avec Merck KGaA. Enfin, la société privée Oligovax (Paris) développe des ligands synthétiques de TLR9 dans le glioblastome.

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

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

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

Plusieurs sociétés américaines travaillent spécifiquement sur des composés ARN ciblant les récepteurs TLR, notamment les TLR 9 et 7, en oncologie et en infectieux, ainsi qu'en inflammation. A la connaissance d'Innate Pharma, une seule autre société travaille sur le récepteur TLR3 : HemispherX, une société de biotechnologie américaine, qui développe son candidat-médicament dans la fatigue chronique

6.5.4.3 Produits en développement

6.5.4.3.1 IPH 3102 (anciennement IPH 31XX)

En 2005, nous avons commencé le développement d'un candidat-médicament visant le récepteur TLR3. Nous disposions également pour ce produit d'éléments de validation, apportés par des résultats obtenus par l'Institut

Gustave Roussy. Ces résultats sont issus d'une analyse rétrospective de 175 cas de patientes atteintes de cancer du sein et traitées il y a plus de vingt ans dans le cadre d'une étude randomisée avec une molécule aujourd'hui dans le domaine public, le Poly(A:U). Au moment de l'essai clinique, le récepteur cible du Poly(A:U) n'était pas identifié. Il a été ensuite démontré qu'il s'agissait du récepteur TLR3. Sur le fondement de ce résultat, l'équipe de l'Institut Gustave Roussy a étudié l'expression du récepteur sur les cellules tumorales de patientes traitées par le Poly(A:U), et a mis en évidence une sur-expression du récepteur chez environ 10% des patientes. Revisitant l'étude clinique précédente avec ces nouvelles données, il a été alors montré que le taux de survie à 20 ans des patientes dont la tumeur exprimait le récepteur TLR3 et ayant reçu à l'époque le Poly(A:U) était très largement supérieur à celui des patientes dont la tumeur exprimait le récepteur TLR3 ayant reçu le placebo. Ceci ouvre la voie au développement d'un traitement de la sous-population des patientes exprimant le récepteur TLR3 par une molécule de type poly(A:U) Durant l'année 2008, une molécule chimiquement définie a été identifiée, IPH 3102. Le projet est en phase de validation pré-clinique.

Originellement, le projet visait au développement de candidat-médicaments ciblant le récepteur TLR3 dans des indications de tumeurs solides, chez des patients sélectionnés à l'aide d'un test diagnostic permettant d'évaluer l'expression de TLR3. Il s'agit d'une approche originale d'immunothérapie individualisée. Ce projet s'appuie sur des études rétrospectives qui fournissent des éléments de preuve du concept, et bénéficie des données acquises lors d'essais cliniques menés entre 1970 et 1980 avec un agoniste de TLR3, avant que le récepteur n'ait été identifié. Au cours de l'année 2007, le programme a fait l'objet d'une nouvelle orientation, après l'obtention de données montrant que les cellules tumorales de mélanome exprimaient TLR3 après exposition à l'interféron alpha. C'est aujourd'hui la première indication dans laquelle nous envisageons de développer IPH 3102.

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

Rationnel pharmacologique et clinique

Nous disposons de données pré-cliniques qui confortent le rationnel pharmacologique et clinique du projet IPH 3102 :

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

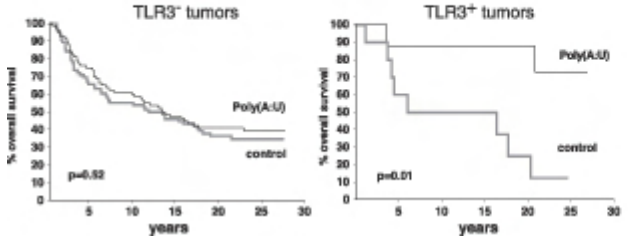
2) D'autre part des études rétrospectives sur des patientes traitées avec le poly(A:U) ont permis de mettre en évidence le bénéfice thérapeutique associé à ce traitement chez la sous-population de patientes sur-exprimant le récepteur.

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

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

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

A



B

	No treatment	Poly AU
TLR3 – (N=164)	34%	41%
TLR3 + (N=18)	20% (N=10)	88% (N=8)

Programme de développement pré-clinique

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

Les essais menés avec le poly(A:U) apportent des informations extrêmement utiles quant à l'utilisation de molécules analogues chez l'homme, en particulier pour ce qui concerne le profil toxicologique attendu. Les études pré-cliniques aussi bien que les essais cliniques réalisés avec le poly(A:U) n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière qui limiterait l'utilisation de ces composés. La molécule d'Hemispherx ne semble pas non plus avoir rencontré de difficultés à ce niveau. Ces informations, combinées aux données biologiques des études rétrospectives, pondèrent le risque associé au développement d'une nouvelle classe de médicaments ciblant TLR3. Pour autant, la caractérisation moléculaire du poly(A:U) n'est pas suffisante pour conclure sur les effets secondaires attendus de IPH 3102.

Les avancées effectuées par nos équipes de recherche ont montré la sensibilité des cellules cancéreuses de mélanome aux agonistes TLR3 après traitement avec l'interféron alpha, une drogue couramment utilisée dans ce type de cancer.

La Société a de plus montré dans des modèles précliniques qu'un traitement par IPH3102 augmente l'effet anti-tumoral d'un vaccin tharapeutique. Ces travaux soutiennent le rationnel scientifique et le potentiel clinique d'une telle combinaison (52).

Un aspect important du développement du candidat-médicament IPH 3102 est la mise au point du procédé de production du candidat-médicament. Compte tenu de la complexité chimique des ARNdb, la mise au point du procédé et son extrapolation à une échelle industrielle peut poser des problèmes spécifiques.

La Société a par ailleurs travaillé au développement d'un test biologique (anticorps monoclonaux anti-TLR3) pour l'identification des patients sur-exprimant TLR3. Un tel test combiné à un candidat-médicament ciblant TLR3 permettrait une approche originale d'immuno-thérapie personnalisée.

Marché potentiel

L'incidence du mélanome était de 68 720 nouveaux cas aux États-Unis en 2009 (Source : American Cancer Society, 2010), seule la dacarbazine est autorisée comme traitement de référence. Aux États-Unis, l'IL-2 est également approuvée. C'est donc une indication pour laquelle aucun progrès significatif n'a été fait en termes de traitement dans les 30 dernières années. Le besoin thérapeutique est extrêmement fort, puisque la survie à 5 ans pour les stades métastatiques est de l'ordre de 7 à 30%.

Le cancer du sein est parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez la femme. Aux États-Unis, en 2009, environ 192 370 nouveaux cas ont été diagnostiqués et environ 40 170 décès ont été enregistrés (source : American Cancer Society, 2010).

Les traitements les plus communément utilisés reposent sur l'utilisation de la chimiothérapie ou sur le blocage de récepteurs hormonaux. Cependant, en 1998, l'entreprise américaine Genentech a lancé la première thérapie ciblée dans le cancer du sein métastatique : trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal s'adressant au sous-groupe des cancers du sein métastatiques exprimant l'antigène HER2/neu, représentant entre 25% et 30% des cas de cancer du sein (soit entre 50 000 et 60 000 patientes par an aux États-Unis). Le chiffre d'affaires de trastuzumab a été supérieur à 5,0 milliards de francs suisses en 2009. Le produit IPH 3102 développé par la Société pourrait s'addresser à un-sous groupe de 5 à 10% des patientes atteintes de cancer du sein, représentant entre 10 000 et 20 000 nouveaux cas par an aux États-Unis.

Enfin, d'autres tumeurs solides expriment TLR3 et pourraient une approche anti-TLR3 pourrait être pertinente dans leur traitement.

6.5.4.3.2 IPH 3201 (anciennement IPH 32XX)

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

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

IPH 3201 est un agoniste des TLR7/8, les TLR 7 et 8 présentant une grande homologie.

Le rationnel de développement d'immunomodulateurs du récepteur Toll 7 est important puisque le seul agoniste TLR aujourd'hui commercialisé est imiquimod (Aldara®, Graceway et Meda AB), un agoniste des TLR7. La limitation de cette approche semble être l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique, puisque l'imiquimod est utilisé en topique dans certains cancers cutanés ou infections à localisation cutanée. Anadys de son coté a rencontré des problèmes de tolérance avec ANA975, un précurseur oral de l'isatoribine, un agoniste des TLR7 et en a arrêté le développement. De fait, le développement des agonistes des TLR7 pourrait être limité aux applications locales ou dans les tumeurs localisées pour lesquelles une injection intratumorale sans diffusion systémique pourrait être envisagée (type glioblastome). Ces composés ont une chimie similaire à celle des agonistes TLR3. Durant l'année 2008, une molécule lead a été identifiée et nommée IPH 3201. Nous pensons que cet agoniste TLR7/8, du fait de sa structure chimique pourrait être mieux toléré que les autres agonistes TLR7 précédemment cités.

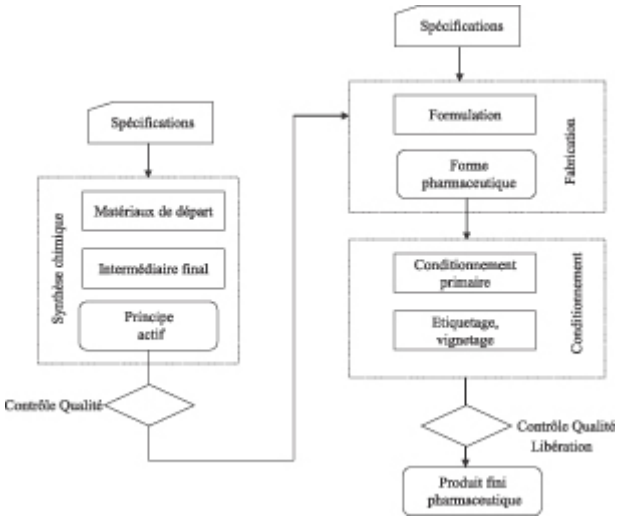
La principale application choisie pour le dévelopement d'IPH3102 est l'adjuvantation vaccinale. Nous avons établi le rationel pré-clinique d'une telle utilisation dans des modèles animaux et démontré la supériorité de IPH3201 par rapport à une molécule chimique (R848) agoniste deTLR7/8 pour induire des réponses T et B antigène-spécifiques. Cette supériorité est principlameent dûe à la forte capacité d'induction d'IFNα par IPH3201 (53).

6.5.4.4 Autres projets

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

6.5.5 Fabrication des produits de la Société

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



6.5.6 Commercialisation des produits de la Société

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

6.5.7 Système qualité

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

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

Sur cette base, nos activités de recherche et de développement ont été certifiées en juillet 2005 par l'AFAQ conforme au référentiel ISO 9001: 2000. Cette certification a été renouvelée en 2008, l'audit de suivi 2009 a été réalisé selon le nouveau référentiel ISO 9001: 2008.

La gestion de la qualité emploie actuellement deux salariés à plein temps (sur un total de 80 au 31 décembre 2009) avec en particulier les responsabilités suivantes :

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

6.5.8 Accords sur les actifs

6.5.8.1 Les accords avec Novo Nordisk A/S

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

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

- Il annulait et remplaçait l'accord de novembre 2003 portant sur IPH 2101 ;

- Il élargissait la collaboration entre les deux parties et les droits exclusifs de développement, production et commercialisation cédés par Innate Pharma à l'ensemble des cibles NK identifiées et à identifier par les parties et portait donc sur un nombre illimité de candidat-médicaments.

L'accord de mars 2006 comportait une phase de collaboration et une phase de licence :

- La phase de collaboration durait, candidat-médicament par candidat-médicament, jusqu'au passage de la borne M1, avec une durée initiale de trois ans (soit jusqu'à fin mars 2009),

- La phase de licence commence, candidat-médicament par candidat-médicament, après le passage de la borne M1 et dure, produit par produit et pays par pays, pendant au plus la durée de vie des brevets et en tout état de cause au moins 10 ans après la première commercialisation des produits (produit par produit) dans chaque pays.

Cette collaboration a donné lieu à trois nouveaux programmes, IPH 2201 (NN8765), NN8555 (ex-IPH 2301) et IPH 24, respectivement.

En janvier 2008, Novo Nordisk A/S a annoncé son intention de sortir du champ de l'oncologie tout en continuant son accord avec nous dans les autres domaines thérapeutiques, dont l'inflammation.

A la suite de cette décision, la Société a signé en octobre 2008 un accord avec Novo Nordisk A/S restructurant l'accord de 2006. Les principaux termes de ce nouvel accord sont les suivants :

- La Société a obtenu les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation sur IPH 2101 pour toutes indications ;

- Novo Nordisk A/S a obtenu la totalité des droits détenus par Innate Pharma sur IPH 2301, le premier candidat-médicament issu de la collaboration NK développé dans l'inflammation. La Société n'est donc plus éligible à aucun paiement par Novo Nordisk A/S en liaison avec ce candidat-médicament ;

- La Société est devenue propriétaire des stocks existants de IPH 2101. Novo Nordisk A/S était éligible à 2,5 millions d'euros de paiement initial forfaitaire (dont 1,5 million d'euros déjà versés à la signature et 0,5 million d'euros à fin 2009 et à fin 2010). Le montant de ce paiement initial forfaitaire a été affecté à la valorisation des stocks de IPH 2101 transférés et a été comptabilisé en charge à la date de conclusion de l'accord. Ces stocks apparaissent comme des consommables de laboratoires payés d'avance (voir note 16 des Comptes Consolidés 2009). Par ailleurs, Novo Nordisk A/S est éligible à des paiements d'étapes liés à l'enregistrement et aux ventes (dont les montants n'ont pas été rendus publics) ainsi qu'à des redevances sur les ventes futures de IPH 2101 ;

- La responsabilité de l'achèvement des études cliniques de Phase I en cours avec IPH 2101 a été transféré à Innate Pharma à partir de la date de transfert effective des études par les autorités réglementaires, intervenue en février 2009.

En vertu de l'accord signé en octobre 2008, Novo Nordisk A/S nous a accordé une sous-licence pour l'utilisation dans le cadre du développement et de la commercialisation de IPH 2101 de certaines technologies d'anticorps de la société Medarex, Inc. (« Medarex ») située à Princeton, États-Unis. En plus de paiements forfaitaires par la Société a Medarex à certains stades d'avancement de IPH 2101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes à Medarex.

Suite au recentrage de la collaboration le développement de IPH 2201 (NN8765), originellement en oncologie, a été réorienté vers l'inflammation.

La période de collaboration visée à l'accord exclusif de mars 2006 sur la plate-forme NK a pris fin le 28 mars 2009.

A la date du présent document de référence, nous étions toujours liés à Novo Nordisk A/S par l'accord de licence qui reste en vigueur et qui porte sur les programmes IPH 2201 et IPH 24. En avril 2009, nous avons signé deux accords, et en décembre un troisieme accord, tous ayant pour objet du financement supplémentaire de la part de Novo Nordisk A/S pour des travaux collaboratifs après mars 2009 sur des produits licenciés à cette dernière. Ces

financements supplémentaires ont perduré jusqu'à fin 2009 pour les accords d'avril 2009 et devraient perdurer jusqu'à juin 2010 pour l'accord de décembre 2009.

Deux autres projets pourraient faire l'objet d'accords de licences avec Novo Nordisk A/S s'ils franchissent la borne M0 d'ici à fin decembre 2010, selon des modalités en cours de discussion.

Nous restons propriétaires des projets rentrant dans la définition du domaine de la collaboration n'ayant pas atteint la borne M0 à fin juillet 2009.

6.5.8.2 Les accords concernant notre plate-forme TLR

Accords portant sur les agonistes TLR3

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

- un accord co-exclusif portant sur l'acquisition par la Société des éléments de propriété intellectuelle appartenant au groupe américain Schering-Plough,
- un accord exclusif portant sur l'acquisition par la Société des éléments de propriété intellectuelle appartenant à l'Institut Gustave Roussy, l'un des principaux centres de traitement du cancer en France,
- le recrutement de salariés, anciennement salarié du groupe américain Schering-Plough, ayant une expertise et un savoir-faire dans le domaine des TLR,
- l'installation d'un laboratoire, dans le cadre d'un établissement secondaire, dans des locaux ayant appartenu au groupe Schering-Plough à Dardilly (France, 69).

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

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

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

Accords portant sur les agonistes TLR7/8

En juin 2007, nous avons acquis les droits exclusifs de développement et d'exploitation commerciale d'une série d'agonistes du TLR7/8 auprès du *Cancer Research Technology Limited* (« **CRT** »), la société de valorisation du *Cancer Research UK*. Les composés concernés sont aujourd'hui en phase de recherche. Chez Innate Pharma, ce programme TLR7/8 est nommé IPH 3201.

6.5.8.3 Les autres accords d'acquisition de propriété intellectuelle

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

- Des accords exclusifs de collaboration et d'option, ou accords de recherche collaborative. Ces accords comprennent une partie de collaboration sur un programme de travail spécifique ou dans un domaine spécifique, dont la durée est limitée dans le temps, et une partie d'option exclusive sur licence. La durée des licences exclusives liées à l'option varie en fonction des conditions contractuelles mais généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente. Nous versons en contrepartie de ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la

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

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

Accords de recherche collaborative

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

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Université de Gènes, Alessandro Moretta et son groupe de chercheurs : nous sommes liés avec l'Université de Gènes, Italie et/ou Alessandro Moretta et son groupe de chercheurs, par un contrat initialement signé en novembre 1999, renouvelé depuis janvier 2003, et portant sur les découvertes du laboratoire d'Alessandro Moretta, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques. Ces contrats ont permis l'exercice d'une licence de certains éléments de propriété intellectuelle utilisés pour les candidat-médicaments IPH 2101 et IPH 2201.

- Université de Pérouse : nous avons signé un contrat nous liant avec l'Université de Pérouges, Italie, dont le renouvelement est en cours de discussion, portant sur les travaux d'Andrea Velardi sur l'utilisation des cellules NK en transplantation ainsi que pour le traitement des cancers. Ce contrat fixe les termes et conditions de la collaboration actuelle, exclusive dans le domaine visé, ainsi que les conditions d'option exclusive sur licence exclusive qui permettront à la Société de devenir licencié exclusif des inventions du co-contractant dans le domaine.

- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (« Inserm ») : nous avons un certain nombre d'accords de recherche collaborative en cours avec l'Inserm, établissement public, scientifique et technique français.

  - Nous avons signé un accord de partenariat daté de septembre 2009 avec Inserm-transfert, filiale privée de l'Inserm qui gère la valorisation et le transfert des connaissances issues des laboratoires de l'Inserm, portant sur le développement d'anticorps dans les domaines du cancer, de l'inflammation et de l'autoimmunité.
    Cet accord s'articule en trois étapes :
    1. Inserm Transfert mettra à disposition d'Innate Pharma, pour analyse préliminaire, des informations sur les cibles d'anticorps précoces, développées à l'Inserm et entrant dans le champ de l'accord ;
    2. A l'issue de cette analyse préliminaire, en cas d'intérêt de la part d'Innate Pharma, les deux partenaires mettront en place un programme de recherche collaborative visant à mûrir le projet dans la perspective du développement d'un candidat-médicament ; les deux parties signeront un contrat d'option pour une licence éventuelle de cette cible au terme de la collaboration ;
    3. A l'issue de la période de recherche collaborative, si Innate Pharma décide d'aller plus loin dans le développement du candidat-médicament, elle lèvera l'option et les deux parties seront liées par un contrat de licence.
    A chaque étape, pour les cibles non retenues par Innate Pharma, les résultats de la recherche reviendront aux équipes de l'Inserm.

- Nous avons renouvelé un accord depuis 2004, portant sur certaines recherches au sein du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (« CIML ») du groupe d'Eric Vivier, l'un des fondateurs scientifiques de la Société, dans le domaine de la physiologie des cellules et NK et de leurs applications thérapeutiques.

- Nous avons un accord depuis 2003 jusqu'en 2010 avec l'Université de Rouen, portant sur certaines recherches au sein du groupe de Gérard Coquerel dans le domaine de la synthèse et de la préparation de composés pharmaceutiques.

- Nous avions un accord jusqu'en 2009 au sujet de certaines recherches au sein du CIML pour mettre au point une technologie d'ingénierie d'anticorps, détenue en copropriété par le CIML et la Société.

- Institut Gustave Roussy : nous avons depuis 2004 un accord cadre avec l'Institut Gustave Roussy fixant les principes généraux d'une collaboration dans le domaine de la recherche et du développement de nouvelles molécules et d'approches thérapeutiques innovantes, suite auquel trois conventions spécifiques ont été signées.

- Nous avons signé un accord daté de juin 2007 avec le King's College London au sujet de la validation de l'utilité de certains de nos composés pharmaceutiques en oncologie.

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

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

Les principaux accords de ce type sont les suivants :

- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1101. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en avril 2000. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 1101 ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 1101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.

- Licence sur le composé dont est issu IPH 4101. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm en septembre 2002. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 4101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à l'Inserm par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.

- Licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1201. Cet accord de licence a été signé avec la société allemande Bioagency AG (« Bioagency ») en janvier 2004. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 1201 ou d'un autre produit de la famille de produits dont est issu IPH 1201, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement à Bioagency par la Société d'une quote-part des sommes lui étant versées en vertu des ventes réalisées par ses sous-licenciés.

  La société Bioagency AG prétend avoir résilié unilatéralement ce contrat en août 2009, résiliation qui a été immédiatement contestée par Innate Pharma, celle-ci considérant le contrat de licence comme étant toujours en vigueur. BioAgency a alors entamé des poursuites contre Innate Pharma pour contrefaçon. Le montant des dommages et intérêts demandés à ce titre par Bioagency AG s'élève à 2,0 millions d'euros.

  Innate Pharma considère, d'une part, que le contrat est toujours en vigueur et que, d'autre part, les poursuites en contrefaçon sont infondées. Par ailleurs, Innate Pharma estime que le tribunal saisi par Bioagency est incompétent pour prononcer la résiliation du contrat invoquée par Bioagency.

  La Société a à son tour attaqué Bioagency AG considérant que celle-ci, par son action, avait réussi à obtenir des informations confidentielles sur les recherches de la Société préjudiciables pour celle-ci. A ce titre, la Société a également intenté une action en justice et réclamé 6.0 millions d'euros de dommages et intérêts à Bioagency AG.

Ce litige a été porté devant la justice par les deux parties. Compte-tenu des délais observés dans la résolution de ce type de litige, de la contestation effectuée par la Société qui considère avec ses conseils que sa position est fondée et l'incertitude inhérente à la résolution de ce type de litige, la Société considère qu'il s'agît d'un passif éventuel qui n'a pas fait l'objet d'une provision dans les comptes.

- Licence sur le composé dont est issu IPH 4201. Cet accord de licence a été signé avec l'Inserm et l'Université de la Méditerranée Aix-Marseille II en décembre 2006. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement du produit IPH 4201, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes. En cas de concession de sous-licence, ce contrat prévoit le reversement aux concédants par la Société d'une quote-part des sommes de toute nature lui étant versées par ses sous-licenciés.

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

- Licence sur l'utilisation de technologies de production d'anticorps pour IPH 2101. Cet accord de licence a été signé avec la société Lonza, situé à Bâle, Suisse, en Octobre 2008. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement de IPH 2101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur ventes.

- Licence sur l'utilisation de technologies de production d'anticorps pour IPH 4101. Cet accord de licence a été signé avec la société Vivalis, situé à Nantes, en Janvier 2009. En plus de paiements forfaitaires par la Société à certains stades d'avancement de IPH 4101, ce contrat prévoit le versement par la Société de royalties sur 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 (c'est le cas des contrats de Gênes et de Pérouse)

- contrats qui donnent lieu à paiement selon des étapes (ou « *milestones* ») : lorsque le franchissement d'une étape est constaté, la Société en informe le cocontractant et comptabilise la charge correspondante dans les charges de l'exercice.

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

Ces contrats prévoient également le paiement de royalties lors de la commercialisation des produits concernés. 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.

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

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

6.5.9 Autres accords

Pour de plus amples détails concernant les autres accords, voir note 23 en annexe aux Comptes Consolidés 2009 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

6.5.10 Synthèse

Le tableau suivant présente les différents accords de collaboration et/ou de licence portant sur chacun des candidat-médicaments ou programmes de recherche de la Société à la date du présent document de référence.

Candidat-médicament ou programme de recherche	Principaux domaine(s) thérapeutique(s)	Principaux fournisseurs de technologie(s) à payer par Innate Pharma	Prochains paiements d'étapes anticipés (d'ici 2014)	Royalties à payer d'ici 2014	Principal propriétaire des droits économiques
IPH 1101	Oncologie / Infectieux	Inserm	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Néant	Innate Pharma
IPH 1201	Oncologie / Infectieux	Bioagency AG	Démarrage des essais cliniques de Phase I	Néant	Innate Pharma
IPH 2101	Oncologie	Université de Gènes	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Néant	Novo Nordisk A/S jusqu'en octobre 2008, Innate Pharma depuis (1)
		Medarex	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Néant	
		Lonza	Démarrage des essais cliniques de Phase III	Néant	
IPH 2201	Inflammation / maladies auto-immunes	Université de Gènes	Démarrage des essais cliniques de Phase I	Néant	Novo Nordisk A/S (2)
IPH 24	Inflammation / maladies auto-immunes	Néant	Néant	Néant	Novo Nordisk A/S (2)
IPH 4101	Oncologie	Inserm	Démarrage des essais cliniques de Phase II	Néant	Innate Pharma
		Vivalis	Finalisation du programme de developement collaboratif	Néant	
IPH 4201	Oncologie	Université de la Méditerranée Aix-Marseille II	Fabrication de la « Master Cell Bank »	Néant	Innate Pharma

Candidat-médicament ou programme de recherche	Principaux domaine(s) thérapeutique(s)	Principaux fournisseurs de technologie(s) à payer par Innate Pharma	Prochains paiements d'étapes anticipés (d'ici 2014)	Royalties à payer d'ici 2014	Principal propriétaire des droits économiques
IPH 3102	Oncologie	Schering Plough	Dépôt d'une première demande d'essai clinique	Néant	Innate Pharma
		IGR	Démarrage des essais cliniques de Phase I	Néant	
IPH 3201	Oncologie	CRT	Début d'étude de toxicité « GLP »	Néant	Innate Pharma

(1) Novo Nordisk A/S reste éligible à des paiements d'étape ainsi qu'à des redevances sur les ventes futures au titre de ce programme.
(2) La Société est éligible à des paiements d'étape et/ou à des redevances sur les ventes futures au titre de ces programmes.

6.6 ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

6.6.1 Introduction

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

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

En France, c'est la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat, telle que modifiée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui 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.

6.6.2 Réglementation des essais cliniques

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

L'autorisation des essais cliniques

La Directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain a été transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Cette réglementation remplace le régime déclaratif issu de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 selon lequel un protocole de recherche biomédicale était présenté pour avis consultatif à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale et faisait l'objet d'une déclaration du promoteur de ce protocole auprès de l'AFSSAPS avant le début des essais cliniques. 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'AFSSAPS. L'AFSSAPS 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 la sécurité 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'AFSSAPS peut informer le promoteur qu'elle a des objections à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et adresser cette nouvelle demande à l'AFSSAPS, cette procédure ne pouvant toutefois être appliquée qu'une seule fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, cette dernière est considérée comme rejetée. Aux termes du décret du 26 avril 2006, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Enfin, au titre de l'article L. 1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'AFSSAPS estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne respectent pas les dispositions du Code de la santé publique, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, et suspendre ou interdire cette recherche.

Aux 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 précoces 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 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 Phamarceuticals for Human Use (« ICH »). 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 administrés les produits. Les articles L.1122-1 et suivants du Code de la Santé Publique disposent que le patient doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à toute administration de produits.

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

6.6.3 Réglementation des autorisations de mise sur le marché

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 pour l'Évaluation des Médicaments (EMEA) ou l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) ou la FDA (Food and Drug Administration). Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM ou NDA (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. 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 réglement 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'EMEA. 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 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. 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 oeuvre : 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 informations concernant le médicament en question, 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 sécure 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 force, 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, réevaluable 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. 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, ou pour un groupe de patients. 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 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 process 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 2000 (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'EMEA, qu'il est destiné au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive de dix ans, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages.

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

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

6.7 FACTEURS DE DÉPENDANCE

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

6.8 POSITION CONCURRENTIELLE

Le secteur des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique, notamment dans le domaine du cancer, se caractérise par une évolution très rapide et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques, institutions académiques et autres centres de recherche, sont activement impliqués dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de produits d'immunothérapie, et d'autres techniques et produits novateurs pour le traitement du cancer. Selon l'association américaine de l'industrie pharmaceutique (PhRMA), environ 750 candidat-médicaments étaient en développement en 2008 dans des indications en oncologie.

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

Le segment des anticorps est extrêmement concurrentiel. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de société en dehors de la nôtre développant en clinique un agoniste spécifique des cellules NK. Dans ce domaine Novo Nordisk A/S est, à notre connaissance, le seul acteur « industriel » actif. D'autre part, les cibles que nous visons avec nos anticorps cytotoxiques (pancréas et syndrome de Sézary) sont originales et extrêmement spécifiques, ce qui les différencie des autres approches en développement. Le domaine des TLR est un domaine concurrentiel (voir paragraphe 6.5.4 du présent document de référence), avec des acteurs comme Coley Pharmaceuticals (acquis par Pfizer en 2007), Dynavax, Anadys Pharmaceuticals, ou Idera Pharmaceuticals. Certains de ces acteurs ont par ailleurs récemment noué des accords de collaboration et de licence importants avec des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique, comme avec Pfizer ou avec Novartis. A notre connaissance, seule Hemispherx, une société américaine, dispose d'un programme en clinique en oncologie dans le domaine du TLR3. Enfin, à notre connaissance, nous sommes le seul acteur « industriel » à travailler sur les cellules T gamma delta.

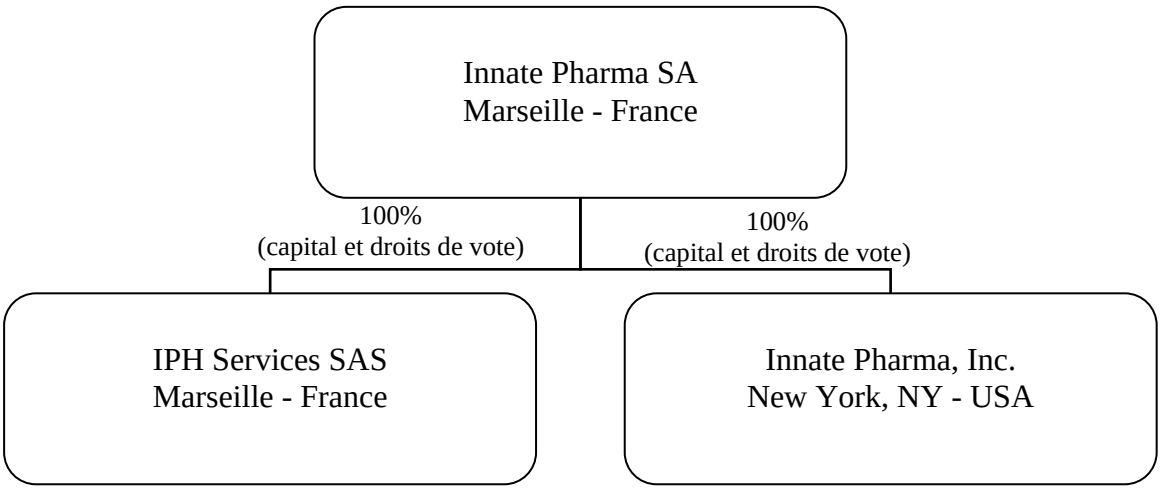
De nombreuses sociétés qui développent des thérapies anti-cancer disposent de moyens financiers, industriels, commerciaux et technologiques beaucoup plus importants que les nôtres. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une expérience plus importante des essais cliniques et des procédures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

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

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

CHAPITRE 7. ORGANIGRAMME

L'organigramme de la Société constitué par Innate Pharma SA et ses filiales se présente ainsi au 31 décembre 2009 :



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

IPH Services SAS héberge une activité d'immuno-monitoring d'essais cliniques pour compte propre et, à l'avenir, pour des tiers. Cette activité fait l'objet d'un projet collaboratif subventionné par la FUI et le pôle de compétitivité Lyon Biopôle.

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 m^2 et de bâtiments pour environ 3 000 m^2 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 1er 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.

IPH Services SAS, notre filiale, loue des locaux dans le centre d'infectiologie du Biopôle de Lyon.

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 d'autres maladies graves. Innate Pharma SA possède deux filiales, IPH Services SAS et Innate Pharma, Inc., toutes deux contrôlées à 100% par la Société.

La Société possède une expertise significative dans le développement de candidat-médicaments innovants à partir de cibles originales, notamment d'immunomodulateurs de cellules effectrices de l'immunité innée.

Au 31 décembre 2009, la Société possédait six candidat-médicaments propriétaires, dont aucun n'est commercialisé, ainsi que deux programmes pré-cliniques, licenciés à la société de biopharmacie danoise Novo Nordisk A/S, l'un des actionnaires de la Société.

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

Les Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 figurent au paragraphe 20.3 du présent document de référence et ont été arrêtés par le Directoire le 2 mars 2010. Les Comptes Annuels pour les exercices clos au 31 décembre 2007 et 2008 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir chapitre 24 du présent document de référence). Une analyse des Comptes Annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 figure dans le rapport de gestion du Directoire qui sera présenté à l'Assemblée Générale de la Société qui devrait se réunir le 25 mai 2010.

Les Comptes Consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 figurent au paragraphe 20.1 du présent document de référence et ont été arrêtés par le Directoire le 2 mars 2010. Ils seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société qui devrait se réunir le 25 mai 2010. Les Comptes Consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2008 et les Comptes Selon les Normes IFRS 2007 sont incorporés par référence au présent document de référence (voir chapitre 24 du présent document de référence).

L'analyse présentée ci-dessous est effectuée sur la base des Comptes Consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2009 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

A ce jour, les produits opérationnels de la Société proviennent essentiellement des accords de collaboration et de licence ainsi que du financement public de dépenses de recherche. Nos produits opérationnels se sont élevés respectivement à 12,9 millions d'euros et 7,7 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009, selon la répartition suivante :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Revenus des accords de collaboration et de licence	7 364	3 243
Financements publics de dépenses de recherche	5 474	4 407
Prestations de services accessoires	86	65
Produits opérationnels	**12 924**	**7 716**

Revenus des accords de collaboration et de licence

Nos revenus d'accords de collaboration et de licence au cours des exercices clos au 31 décembre 2008 et 2009 sont essentiellement issus des accords de collaboration et de licence signés en 2006 et 2009 avec Novo Nordisk A/S.

Les variations sur les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 s'expliquent par la structure des paiements effectués en vertu de ces accords. Les revenus liés aux accords avec Novo Nordisk A/S se composent des éléments suivants :

- De financement de recherche et développement entre janvier et décembre 2008 et 2009 ;
- Un paiement forfaitaire à la signature du second accord (2006), reçu intégralement en 2006 mais dont la comptabilisation est étalée sur la durée initialement prévue pour la partie collaboration de l'accord, soit trois ans (jusqu'à fin mars 2009) ; et
- Des paiements d'étape correspondant à :
  i) en 2008, au franchissement avec succès d'une étape de développement pré-clinique avec NN8555 (alors IPH 2301) ; et
  ii) en 2009, au franchissement avec succès d'une étape de développement pré-clinique avec le projet IPH 24.

Suite à l'annonce faite le 6 octobre 2008 de l'acquisition des droits de IPH 2101 auprès de Novo Nordisk A/S dans le cadre d'un accord de transfert d'actifs, Innate Pharma n'est plus éligible à aucun paiement en liaison avec le développement de IPH 2101, dont elle est désormais propriétaire, ni avec NN8555 (alors IPH 2301), dont les droits auparavant détenue par la Société a été transférée à Novo Nordisk A/S dans le cadre de cette opération (voir paragraphe 5.6.8.1).

Financements publics de dépenses de recherche

Le tableau suivant détaille ce poste pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Subventions françaises et étrangères	976	655
Crédit d'impôt recherche	4 498	3 752
Financements publics de dépenses de recherche	**5 474**	**4 407**

Sur l'exercice 2008, 277 milliers d'euros, 191 milliers d'euros et 557 milliers d'euros ont été comptabilisés au titre respectivement de deux subventions de l'ANR, de subventions européennes et de deux subventions du pôle de compétitivité « Lyon Biopôle ».

Sur l'exercice 2009, 66 milliers d'euros, 509 milliers d'euros et 81 milliers d'euros ont été comptabilisés au titre respectivement d'une subvention de l'ANR, de deux subventions du pôle de compétitivité « Lyon Biopôle » et d'une subvention Oséo ISI.

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

Pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009, le calcul du crédit d'impôt recherche a été modifié et 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 2008 et 2009 :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche	15 413	14 842
Avances remboursables et subventions reçues, nettes	(680)	(2 377)
Base de calcul du crédit d'impôt recherche	14 733	12 465

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. Dans le cadre des lois de finance pour 2009 et 2010, l'État a décidé de rembourser par anticipation toutes les créances de crédit d'impôt recherche figurant au bilan des sociétés bénéficiaires aux 31 décembre 2008 et 2009. En conséquence, la Société a encaissé début 2009 l'ensemble de ses créances de crédit d'impôt recherche au 31 décembre 2008, soit 10,4 millions d'euros, et va demander en 2010 le remboursement anticipé de sa créance au titre de 2009.

Depuis 2008, les montants reçus en avances remboursables viennent en déduction des dépenses éligibles. Ces montants se sont élevés respectivement à 73 et 1 200 milliers d'euros en 2008 et 2009 ce qui explique une partie de la baisse de la base de calcul du crédit d'impôt recherche. Par ailleurs, la Société réalise des essais cliniques en dehors de la communauté européenne, notamment aux Etats-Unis. Ces dépenses ne sont pas éligibles au crédit d'impôt recherche.

9.1.1.2 Analyse par fonction des charges opérationnelles

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Dépenses de recherche et développement	(20 897)	(18 032)
Frais généraux	(5 043)	(5 219)
Charges opérationnelles nettes	**(25 940)**	**(23 251)**

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 fabrication des produits, les coûts de sous-traitance (recherche, développement pré-clinique et développement clinique) et les achats de matériels (réactifs et autres consommables) et de produits pharmaceutiques.

Les dépenses de recherche et développement se sont élevées respectivement à 20,9 millions d'euros et 18,0 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Ces dépenses ont représenté respectivement 81% et 78% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. La diminution des dépenses de recherche et développement en 2009 par rapport à l'exercice 2008 s'explique essentiellement par une diminution des achats en 2009, suite à la reprise en 2008 d'un important stock de matières dans le cadre du transfert de IPH 2101 auprès de Novo Nordisk A/S. Ce stock a été comptabilisé en matières consommées en 2008.

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel non affecté à la recherche et au développement ainsi que des coûts de prestations de services se rapportant à la gestion et au développement des affaires commerciales de la Société. Les frais généraux se sont élevés respectivement à 5,0 millions d'euros et 5,2 millions d'euros, pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Ces dépenses ont représenté respectivement un total de 19% et 22% des charges opérationnelles nettes pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Cette évolution en proportion s'explique principalement par la baisse relative des dépenses de recherche.

9.1.1.3 Analyse par nature des charges opérationnelles

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Achats de matières, produits et fournitures	(4 568)	(1 704)
Coûts de propriété intellectuelle	(882)	(1 643)
Autres achats et charges externes	(11 947)	(10 059)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	(6 296)	(6 743)
Paiements en actions	(1 574)	(1 774)
Amortissements et dépréciations	(412)	(1 069)
Autres produits et charges, nets	(261)	(259)
Charges opérationnelles nettes	**(25 940)**	**(23 251)**

Achats consommés de matières, produits et fournitures

Les achats consommés de matières, produits et fournitures ont représenté respectivement des montants respectifs de 4,6 millions d'euros et 1,7 millions d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

Les achats consommés de matières, produits et fournitures se répartissent en coûts de production des actifs et produits pharmaceutiques et achats de produits et consommables, avec la répartition suivante pour les exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009 :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Coûts de fabrication des produits consommés	2 720	339
Autres achats consommés	1 848	1 365
Achats consommés de matières, produits et fournitures	**4 568**	**1 704**

Notre Société ne disposant pas d'outil de production, l'ensemble de la chaîne de production est sous-traité. Nos produits les plus avancés, IPH 1101 et IPH 2101, sont fabriqués en plusieurs étapes par différents sous-traitants, de la production de l'actif pharmaceutique, étape intermédiaire ou en cours de production, jusqu'à la libération des lots de produit pharmaceutique.

La diminution des coûts de fabrication des produits consommés entre 2008 et 2009 s'explique par l'acquisition en 2008 d'un important stock d'actifs (2,5 millions d'euros) se rapportant au candidat-médicament IPH 2101, comptabilisé en achats consommés de matières, produits et fournitures. En 2009, les coûts de fabrication ont principalement concerné IPH 2101.

Les autres achats consommés concernent les produits consommés dans nos laboratoires ainsi que chez des tiers avec lesquels nous collaborons ou utilisés dans le cadre de nos essais cliniques.

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Achats de consommables	1 682	1 330
Achats de produits pharmaceutiques	166	35
Autres achats consommés	**1 848**	**1 365**

Les achats de consommables concernent essentiellement les réactifs de laboratoire. L'évolution de ces achats suit en principe l'évolution des effectifs affectés aux opérations de recherche et développement. Nos effectifs affectés aux opérations de recherche et développement sont passés respectivement de 64,5 à 57,5 personnes en moyenne au cours des exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

Coûts de propriété intellectuelle

Ces coûts ont représenté respectivement des montants de 0,9 millions d'euros et 1,6 millions d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

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

Les coûts de dépôt et de défense de nos brevets ont représenté respectivement 0,2 million d'euros et 0,1 million d'euros au cours des exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Nous avons déposé respectivement 35 et 37 demandes de brevets (demandes initiales ou en extension, brevets détenus en propre ou en collaboration) au cours des exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009.

Les coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition d'éléments de propriété intellectuelle ont représenté respectivement 0,7 millions d'euros et 1,5 millions d'euros, au cours des exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. Nous nous sommes engagés dans deux nouveaux accords d'option, de licence ou d'acquisition au cours des exercices clos aux 31 décembre 2008 et 2009. En 2009, nous avons eu à payer à des tiers des paiements significatifs en liaison avec l'atteinte d'étapes importantes de développement par certains de nos candidat-médicaments.

Autres achats et charges externes

Les achats et charges ont représenté respectivement des montants de 11,9 millions d'euros et 10,1 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009, avec les répartitions suivantes :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Sous-traitance	7 498	6 566
Conseils et services scientifiques	480	619
Locations, maintenance et charges d'entretien	1 183	1 024
Frais de déplacements et de congrès	953	734
Honoraires non-scientifiques	902	451
Marketing, communication et relations publiques	498	372
Jetons de présence	105	98
Autres	328	196
Autres achats et charges externes	**11 947**	**10 059**

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.

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

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Sous-traitance de recherche	1 276	927
Sous-traitance pré-clinique	1 075	804
Sous-traitance clinique	5 147	4 834
Sous-traitance	**7 498**	**6 566**

Les prestations cliniques sous-traitées concernent essentiellement des prestations de monitoring, de gestion de données, de statistiques ou de pharmacolovigilance confiées à des sociétés de recherche clinique (*Contract Research Organisations*, ou « CRO »). En 2009, les dépenses de sous-traitance clinique ont essentiellement concernées les coûts de finalisation des essais de Phase I/II et IIa avec le candidat-médicament IPH 1101, ainsi que les coûts des essais cliniques de Phase I du programme IPH 2101.

Le poste de conseils et services scientifiques consiste essentiellement en frais facturés par des conseils extérieurs nous apportant leur concours dans la recherche et le développement de nos produits. Il s'agit également des honoraires versés aux membres de notre Conseil scientifique. L'évolution du poste entre 2008 et 2009 est expliquée notamment par des honoraires de conseil « réglementaire » liés à la mise en œuvre du programme d'essais cliniques de Phase II du candidat-médicament IPH 2101.

Fin 2008, la Société a déménagé dans de nouveaux locaux, acquis en location-financement. En 2009, le bail portant sur les locaux de Dardilly a été arrêté et la société a contracté une convention d'hébergement pour abriter l'activité de IPH Services SAS (activité d'immunomonitoring) à Lyon Gerland. L'évolution du poste de locations, maintenance et charges d'entretien entre 2008 et 2009 est expliquée par l'absence de loyers en 2009 pour l'ancien siège social (200 milliers d'euros en 2008), le nouveau siège social étant pour sa part amorti à compter du 1er janvier 2009 et la charge correspondante comptabilisée au poste « amortissement et dépréciations » pour 374 milliers d'euros.

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.

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. En 2008, la société avait notamment supporté des frais juridiques en liaison avec l'accord conclu avec Novo Nordisk A/S.

Les coûts de marketing, communication et relations publiques comprennent essentiellement les honoraires facturés par nos conseils en communication et en relations publiques ainsi que les coûts de développement et production de supports de communication.

D'une façon générale, la diminution des « Autres achats et charges externes » non scientifiques reflète la politique de maîtrise des coûts engagée début 2009.

Charges de personnel

Les charges de personnel autres que les paiements en actions se sont élevées respectivement à 6,3 millions d'euros et 6,7 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

Ce poste comprend les salaires ainsi que les charges sociales supportées par la Société. Notre effectif moyen était de 87,0 et 84,5 pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2008 et 2009.

La répartition entre le personnel affecté aux opérations de recherche et développement et le personnel affecté aux opérations de support (frais généraux) était la suivante pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009:

	Exercices clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Effectif[(1)] de début d'année (A)		
Recherche et développement	66,0	63,0
Frais généraux	19,0	26,0
Total	**85,0**	**89,0**
Effectif[(1)] de fin d'année (B)		
Recherche et développement	63,0	52,0
Frais généraux	26,0	28,0
Total	**89,0**	**80,0**
Effectif[(1)] moyen sur l'année ((A + B) / 2)		
Recherche et développement	64,5	57,5
Frais généraux	22,5	27,0
Total	**87,0**	**84,5**

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

Le rapport charges de personnel (salaires et charges) sur effectif moyen (nombre moyen d'employés sur l'année) faisait ressortir un ratio annuel moyen respectivement de 72 milliers d'euros par employé et 80 milliers d'euros par employé pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

En 2009, l'évolution des charges de personnel ramenée à l'effectif moyen est expliquée par l'attribution de bonus individuels et collectifs supérieurs à ceux constatés en 2008, expliquées par une meilleure atteinte d'objectifs, mais également par des revalorisations individuelles, des indemnités de licenciement et des mesures d'accompagnement à la mobilité.

Paiements en actions

Les paiements en action se sont élevés respectivement à 1,6 million d'euros et 1,8 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009. Il s'agit des coûts liés à la rémunération avérée ou potentielle des dirigeants et des salariés par les instruments de participation au capital de la Société, comptabilisés en charge en application de la norme comptable IFRS 2.

En 2008, ces charges comprennent les cotisations patronales supplémentaires à hauteur de 10% de la valeur des actions gratuites distribuées, pour un montant de 230 milliers d'euros.

Amortissements et dépréciations

Ces charges ont représenté respectivement des montants de 0,4 millions d'euros et 1,1 millions d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009. Depuis début 2009, la Société a commencé à amortir ses nouveaux laboratoires, acquis et rénovés en 2008. Cette charge a représentée 374 milliers d'euros en 2009.

Autres produits et charges

Ce poste a représenté respectivement une charge nette de 0,3 millions d'euros et 0,3 millions d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009. Les autres produits et charges comprennent principalement certaines taxes indirectes ainsi que les produits et charges exceptionnels.

9.1.2 Formation du résultat net

	Exercices clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Produits opérationnels	12 924	7 716
Charges opérationnelles nettes	(25 940)	(23 251)
Résultat opérationnel	**(13 016)**	**(15 535)**
Produits (charges) financiers, nets	1 154	910
Résultat avant impôts sur le résultat	**(11 862)**	**(14 626)**
Charge d'impôt sur le résultat	—	—
Résultat de l'exercice	**(11 862)**	**(14 626)**
(en € par action)		
— de base	(0,46)	(0,56)
— dilué	(0,46)	(0,56)

9.1.2.1 Produits financiers nets

Les produits financiers nets ont représenté respectivement des montants de 1,2 millions d'euros et 0,9 millions d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

Jusqu'à présent, la Société a fait peu appel aux crédits bancaires ou à la location-financement et était donc structurellement en position de crédit vis-à-vis de ses banques, ce qui explique le résultat financier positif au cours des exercices sous revue. Notre politique de placement privilégie l'absence de risque en capital ainsi que, dans la mesure du possible, une performance minimum garantie. Nous intervenons essentiellement sur le marché monétaire.

L'encours moyen de trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants était de 42,3 millions d'euros et 41,5 millions d'euros respectivement en 2008 et 2009[2].

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

9.1.2.2 Impôts sur les sociétés

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

9.1.3 Formation du résultat net par action

La perte nette par action s'est élevée respectivement à 0,46 et 0,56 euro pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009.

9.2 EXPOSITION AUX VARIATIONS DE CHANGE

La Société est peu exposée à la variation du taux de change euro-dollar US. Pour les trois derniers exercices, nos revenus ont été versés en euros et la majeure partie de nos dépenses a été facturée en euros. Nous avons néanmoins des dépenses facturées en dollars U.S. et en Livre Sterling. Nous disposions de 777 milliers de dollars U.S. au 31 décembre 2009 et notre politique en matière de change est d'acheter des dollars U.S. en fonction des prévisions de décaissements dans cette devise pour les mois à venir. On peut penser que notre exposition aux devises étrangères devrait croître dans le futur, et notamment lorsque nos produits seront commercialisés.

CHAPITRE 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

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

Voir également notes 5 et 13 en annexe aux Comptes Consolidés 2009 au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

Au 31 décembre 2009, le montant de la trésorerie et des instruments financiers courants détenus par la Société s'élevait à 49,2 millions d'euros, contre 33,8 millions d'euros au 31 décembre 2008. Les disponibilités et les valeurs mobilières de placement détenues en trésorerie et instruments financiers courants par la Société comprennent essentiellement des instruments de placement mutuels (SICAV ou FCP) monétaires ainsi que des dépôts à terme à échéance fixe. Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer nos activités, et notamment nos frais de recherche et développement.

Au 31 décembre 2009, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient essentiellement placées dans des produits ayant une maturité inférieure à trois mois. La Société pourra effectuer des placements avec une maturité plus longue pour en améliorer le rendement.

Depuis sa création en 1999, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles, par les revenus issus du premier partenariat avec Novo Nordisk A/S (voir paragraphe 6.5.8.1), 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 2009 :

Date	**Montant levé**
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 2009, le montant restant dû au titre de ces avances remboursables était de 2,5 millions d'euros.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes au 31 décembre 2009 :

Année de remboursement	**Montant du remboursement**
2010	18
2011	20
2012	469
2013	618
2014 et après	1 340
Total :	**2 465**

Crédit bail immobilier

Pour l'acquisition de notre nouveau siège social, qui abrite également nos principaux laboratoires à Marseille, un financement en crédit-bail immobilier a été obtenu 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 2009, 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 1 407 milliers d'euros au 31 décembre 2009, dont 104 milliers d'euros à court terme et 1 303 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 1er 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 2009, le passif financier lié aux décaissements réalisés par SOGEBAIL dans le cadre du financement de ces travaux s'élevait à 4 649 milliers d'euros hors taxes, comptabilisés par la Société à hauteur de respectivement 362 milliers d'euros et 4 287 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 1er 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-preneur de 1 500 milliers d'euros versée par la Société à SOGEBAIL. Cette avance-preneur, 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-preneur a été déduit du passif financier de l'opération. La créance sur l'avance-preneur s'élevait à 1 354 milliers d'euros au 31 décembre 2009, dont 100 milliers d'euros à court terme et 1 254 milliers d'euros à long terme.

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes (principal uniquement) au 31 décembre 2009 :

Echéancier des passifs financiers	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014 et années suivantes**	**Total**
Location financement – Opération immobilière	466	488	510	533	4 060	6 057
Avance preneur – Opération immobilière	(100)	(105)	(111)	(117)	(921)	(1 354)
Total	**366**	**382**	**399**	**416**	**3 139**	**4 702**

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 1,2 million d'euros au 31 décembre 2009 (compte non tenu des charges futures d'intérêt).

Le tableau suivant présente l'échéancier simplifié de ces dettes (principal uniquement) au 31 décembre 2009 :

Echéancier des passifs financiers	2010	2011	2012	2013	2014 et années suivantes	Total
Location financement – Autres	339	354	224	144	48	1 109
Total	**339**	**354**	**224**	**144**	**48**	**1 109**

10.1.3 Engagements hors bilan

Nos engagements hors bilan sont décrits dans la Note 23 en annexe aux Comptes Consolidés 2009.

10.2 FLUX DE TRÉSORERIE

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La trésorerie nette absorbée par les opérations pour les exercices clos le 31 décembre 2008 et 2009 s'est élevée respectivement à 14,7 millions d'euros et 6,1 millions d'euros. Le caractère fluctuant des flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles s'explique essentiellement par les variations contrastées sur nos revenus alors que nos dépenses opérationnelles ont connu une croissance plus linéaire (voir paragraphe 9.1.1 du présent document de référence).

En 2008, l'augmentation de 7,6 millions d'euros de notre besoin en fonds de roulement est essentiellement lié à l'augmentation du crédit d'impôt recherche, à l'augmentation des dettes fournisseurs et à l'augmentation du poste des consommables payés d'avance suite au rachat des produits liés au candidat-médicament IPH 2101 dans le cadre de la transaction avec Novo Nordisk A/S signée en octobre 2008 (voir paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence).

En 2009, la diminution du besoin en fonds de roulement est expliquée par l'encaissement de la créance de crédit d'impôt recherche de 10,4 millions d'euros au 1er trimestre 2009.

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 10.1.2 du 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 0,9 million d'euros et 0,5 million d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009. Chaque année, la Société procède à un renouvellement de certains de ses matériels de laboratoire ainsi qu'à des investissements en nouveaux matériels.

En 2008, hors opération immobilière décrite au paragraphe 10.1.2 du présent document de référence, nous avons acquis du matériel de laboratoire pour un total de 418 milliers d'euros, dont un lecteur de plaques de luminescence pour 85 milliers d'euros, ainsi que des aménagements de bureau, du matériel de bureau, du matériel informatique et du matériel de bureautique pour un total de 481 milliers d'euros.

En 2009, les investissements ont concernés pour 79 milliers d'euros des frais de licences informatique, pour 75 milliers d'euros du renouvellement de matériels de laboratoire, et pour 357 milliers d'euros des agencements et du matériel de bureau non financés dans l'enveloppe de crédit-bail immobilier.

Nous louons dans le cadre de contrats de location simple une partie de notre équipement informatique et les bâtiments que notre filiale IPH Services SAS occupe à Lyon. Les décaissements afférents à ces postes sont donc comptabilisés en flux liés aux activités opérationnelles.

Le poste acquisition et vente d'instruments financiers courants concerne les achats et revente (généralement à l'échéance) d'instruments financiers courants qui ne répondent pas aux conditions fixées par la norme IAS 7 pour être considérés comme des équivalents de trésorerie (voir note 2.d en annexe aux Comptes Consolidés 2009). Les acquisitions et ventes d'instruments financiers courants n'ont pas d'impact sur le montant total de la trésorerie et des instruments financiers courants.

10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Nous avons réalisé diverses augmentations de capital en 2008 et 2009 pour un montant total net de 23,1 millions d'euros (après déductions des frais liés auxdites augmentations de capital).

La variation des passifs financiers au cours des exercices clos les 31 décembre 2008 et 2009 (respectivement augmentation de 4,8 millions d'euros et baisse de 0,3 millions d'euros, net des remboursements effectués sur la période) est essentiellement due à l'opération de crédit-bail immobilier visé au paragraphe 10.1.2 du présent document de référence (s'agissant d'un montage en crédit-bail, seule une partie marginale de financement a eu une incidence sur les flux de trésorerie de l'exercice 2008), aux versements partiels, par Oséo d'avances remboursables, et aux financement obtenus pour l'acquisition de divers matériels de laboratoires et de bureau, opérations partiellement compensées par des remboursements.

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

Voir note 10 en annexe aux Comptes Consolidés 2009 au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

10.4 RESTRICTIONS À L'UTILISATION DES CAPITAUX

Dans la 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.

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.

10.5.1 Dépenses et investissements

Nos dépenses de recherche et développement devraient continuer à croitre au cours des prochains exercices. A court terme, cette croissance devrait notamment résulter du développement clinique de IPH 2101, dont les droits ont été acquis le 6 octobre 2008, et la croissance des coûts de développement pré-clinique et pharmaceutique de nos autres candidat-médicaments.

Également, nous anticipons d'avoir à rembourser après 2012 un total de 2,4 millions d'euros d'avances remboursables à Oséo et, entre 2010 et 2012, 0,9 million d'euros (hors charges d'intérêt) au titre des contrats de location financement mobilière en cours au 31 décembre 2009.

10.5.2 Ressources financières

En plus de la trésorerie et des instruments financiers courants au 31 décembre 2009, soit 49,2 millions d'euros, nous pensons continuer à bénéficier de subventions, notamment françaises et européennes, ainsi que du crédit d'impôt recherche pour financer notre exploitation.

CHAPITRE 11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Voir le paragraphe 6.3.3 du présent document de référence pour une description des activités de recherche et développement de la Société et le paragraphe 9.1.2 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 des ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration exclusive et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des redevances sur ventes. Par ailleurs, nous supportons les coûts de propriété intellectuelle passés et présents sur les droits objets de l'accord.

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

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

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits NK, venant de la société ou de notre partenaire Novo Nordisk A/S, couvre notamment les candidat-médicaments IPH 2101, IPH 2201 et IPH 24, ainsi que leur méthode de préparation et d'utilisation, notamment en combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques.

Le groupe des brevets et droits relatifs à la plate-forme de produits TLR comprend des familles de brevets ayant fait l'objet d'un accord de licence avec l'Institut Gustave Roussy et Schering-Plough, et notamment la famille de brevets liée au récepteur TLR3 et à la méthode de traitement, avec certains composés, de cancers exprimant le récepteur TLR3 ainsi qu'une famille de brevet TLR7/8.

Le groupe des autres brevets et droits couvre des composés et des méthodes d'utilisation d'autres produits (comme IPH 4101) ainsi que des technologies.

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

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

Au 31 décembre 2009, nous disposions de droits sur 48 familles de brevets, représentant 47 brevets accordés et 248 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	5	0
Etats-Unis	16	43
Australie	8	19
Japon	2	34
Canada	0	29
Israël	0	6
Mexique	0	10
Chine	0	16
Inde	1	11
Corée du Sud	0	9
Brésil	0	10
Norvège	0	7
Russie	0	6
Afrique du Sud	5	0
Brevets Européens	8	32
Autres brevets nationaux	2	9
Traité de coopération en matière de brevet (PCT)	—	7
Total	**47**	**248**

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.

Marques

Au 31 décembre 2009, nous détenons 7 marques, enregistrées ou en demande d'enregistrement. Parmi elles, six sont déposées en France, trois en Europe (marques communautaires), et deux aux États-Unis.

Nous avons enregistré les marques suivantes :

- « Innate Pharma » en France, aux États-Unis et en Europe (marque communautaire) ;
- « Innate » en Europe (marque communautaire) ;
- « Phosphostim » en France, aux États-Unis et en Europe (marque communautaire) ; et
- « Kirostim », « Kiromab », « Innacell » et « The Innate Immunity Company » en France.

Nous avons eu des échanges avec Innate Pharmaceuticals AB, une société Suédoise cotée sur le marché suédois Aktiettorget qui exerce dans le secteur de la biopharmacie. Nous avons informé Innate Pharmaceuticals AB le 24 mars 2005, que nous considérons d'une part qu'il existe un risque de confusion entre le nom de sa société et celui de

la nôtre et d'autre part, que toute activité de marketing menée par Innate Pharmaceuticals AB, même en Suède, constituerait une violation de notre marque communautaire déposée, laquelle couvre tous les pays de l'Union européenne. Innate Pharmaceuticals nous a indiqué le 3 mai 2005, ne pas avoir de raison de changer le nom de leur société, et pouvoir utiliser la marque « Innate » sur le marché Suédois. Nous avons notifié à Innate Pharmaceuticals AB notre désaccord le 2 mai 2006. Au 13 aout 2009, Innate Pharmaceuticals AB a annoncé le changement du nom de la société pour « Creative Antibiotics Sweden AB », changement qui deviendra effectif le 18 aout 2009.

Par ailleurs, 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 trois 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 2009, la Société a déposé cinq demandes de brevets détenus en propre et huit demandes de brevets en extension de ses brevets détenus en propre (dont 4 PCT *(Patent Cooperation Treaty)* et 4 demandes nationales. Par ailleurs, la Société a également déposé 12 demandes de brevets en extension de brevets détenus en copropriété avec ses collaborateurs académiques, une demande de PCT détenue par ses collaborateurs académiques seuls et huit demandes de brevets en extension de brevets détenus par ses collaborateurs académiques ou industriels seuls. La Société a également aquis 3 demandes de brevets détenus en propre suite a la signature d'un contrat de cession avec un collaborateur académique.

Les coûts de propriété intellectuelle se sont élevés à 1 643 milliers d'euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 dont 148 milliers d'euros de 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) et 1 495 milliers d'euros de coûts de prise en option, en licence ou d'acquisition 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.

Nous nous sommes engagés dans un seul nouvel accord d'option, de licence ou d'acquisition au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

CHAPITRE 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

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

- Finaliser le dernier essai clinique de Phase II en cours avec IPH 1101 et, sur la base des données d'efficacité, rechercher un partenaire industriel et commercial pour ce produit afin de conduire les essais cliniques suivants. Dans l'hypothèse d'un partenariat sur IPH 1101, IPH 1201, un agoniste gamma delta de deuxième génération, pourrait être inclus dans l'accord ;

- Continuer la mise en place puis finaliser le programme d'essais cliniques de Phase II avec IPH 2101 avec comme objectif d'obtenir la preuve du concept sur l'homme avec ce candidat-médicament ;

- Continuer le développement pré-clinique de IPH 4101;

- Rechercher et acquérir de nouvelles cibles originales et la définition de nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre ces cibles afin de constituer un portefeuille de candidat-médicaments « amont » permettant de nourrir, à long-terme, le portefeuille clinique de la Société, et à plus court terme, de conclure d'autres partenariats précoces, source importante de financement pour la Société ;

A court terme, nos revenus devraient provenir essentiellement des paiements en vertu d'accords de collaboration et de licence, si nous en signons de nouveaux.

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

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

Nos besoins de financement à court terme dépendront principalement :

- suite à l'expiration de notre accord stratégique avec Novo Nordisk A/S, de notre capacité à signer de nouveaux accords de collaboration et de licence sur autres produits avec d'autres sociétés de notre industrie ;

- des contraintes de développement de nos produits en vue de leur AMM, qui pourraient impacter significativement nos dépenses de recherche et développement ; et

- des acquisitions de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés.

En l'absence de toute acquisition de droits de propriété intellectuelle ou de sociétés, nous estimons que notre situation patrimoniale actuelle, compte tenu de notre trésorerie et des instruments financiers courants disponibles au 31 décembre 2009, sera suffisante pour financer les développements cliniques et pré-cliniques au moins jusqu'en 2012.

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

engagement, ni ne donnent aucune garantie, sur la réalisation des objectifs, déclarations et informations prospectives figurant au présent paragraphe ou ailleurs dans le document de référence.

CHAPITRE 13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

Néant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nom, prénom, âge[1]	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Hervé Brailly[2] 48 ans	1ère nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Président du Directoire – Directeur Général	Membre du conseil de surveillance de Inserm Transfert ; Membre du conseil d'administration de France Biotech (2006-2008) ; Président de BioMediterranée (2006-2008) ; Membre du bureau et trésorier d'EuroBioMed (2009-) ; Membre du Conseil d'administration de Innate Pharma, Inc ; Membre du conseil de développement de Marseille Provence Metropole ; Membre élu CCIPM
François Romagné[3] 46 ans	1ère nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Directoire – Directeur Général Adjoint et Directeur scientifique	Membre du comité exécutif de l'Agence Nationale de la Recherche (2006), Membre du Conseil d'administration de Innate Pharma, Inc.
Stéphane Boissel 42 ans	1ère nomination : Conseil de surveillance du 13/06/05 Échéance du mandat : AGO appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Directoire - Directeur Général Adjoint et Directeur financier	Membre du conseil de surveillance de Erytech Pharma, Membre du Conseil d'Administration de Pharmaxon, Président de BP Food SAS, Membre du Conseil d'administration de Innate Pharma, Inc.

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

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

(3) Monsieur François Romagné a été membre du Comité de Direction depuis la constitution de la Société (nomination par les statuts) et jusqu'au 28 avril 2000, date de sa démission.

Président du Directoire

Hervé Brailly, 48 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 CA d'INSERM transfert et de France Biotech. Hervé Brailly est diplômé de l'Ecole des Mines de Paris (1983) et docteur en immunologie, avec une spécialisation en immuno-pharmacologie.

Autres membres du Directoire

François Romagné, 46 ans, Ingénieur de l'Institut National Agronomique Paris Grignon, Docteur (PhD) en Immunologie, co-fondateur d'Innate Pharma, est son Directeur Scientifique depuis 1999. François Romagné a consacré toute sa carrière à la recherche translationnelle en immunologie, dans les domaines de l'immunologie des cellules T et de l'immunité innée (34 publications, 10 dépôts de brevet). François Romagné a passé les 14 premières années de sa carrière dans la société de biotechnologie Immunotech, où il a occupé différentes positions de recherche et développement, au fil des changements de contrôle d'Immunotech (Coulter, puis Beckman Coulter). Au cours de sa dernière fonction à Immunotech/Beckman Coulter en tant que manager R&D d'une « business unit », il était également coordinateur d'un vaste réseau Européen pour développer une nouvelle technologie de suivi des cellules T spécifiques de l'Antigène (Technologie Tétramère). Son activité scientifique à Immunotech lui a fourni l'opportunité d'établir des collaborations au long cours avec les autres scientifiques fondateurs d'Innate Pharma conduisant finalement à la création d'Innate.

Stéphane Boissel, 42 ans, MBA, a rejoint la Société en septembre 2002, comme Directeur Financier et du Développement. Il est en charge des Finances, du Développement et des Relations Investisseurs. Avant de rejoindre la Société, Stéphane Boissel a exercé plusieurs fonctions au sein du groupe Lazard (1995-2002), en France et à l'étranger (Singapour et Hong Kong), dans le secteur du capital risque et du conseil en fusions et acquisitions. Avant Lazard, il a été auditeur chez PWC (1990-1994), notamment dans le support aux fusions et acquisitions (1992-1994). Stéphane Boissel est titulaire de diplômes universitaires dans le domaine financier obtenus dans différentes universités françaises (MSG et DEA, Lyon et Paris-Dauphine), de diplômes professionnels (DESCF et SFAF) ainsi que d'un MBA obtenu à l'Université de Chicago GSB (Illinois, États-Unis d'Amérique).

14.1.2 Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au minimum et de dix-huit membres au plus. A la date du présent document de référence, le Conseil de surveillance de la Société comprend sept membres dont quatre sont qualifiés d'indépendants. Au sens de la Société et conformément au code AFEP/MEDEF, 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 de gouvernance d'entreprise des sociétés cotées AFEP/MEDEF, lors de la réunion du Directoire du 2 mars 2010 - voir paragraphe 1.1.1 de l'Annexe 1).

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

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

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

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date 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[1] 58 ans Innate Pharma 117, Avenue de Luminy 13009 Marseille	1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Renouvelée par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Président	Président de Mutabilis holding SAS Vice-Président du Conseil de Cytomics S.A., President du conseil de surveillance d'Ethypharm SA.Membre du conseil de surveillance de Exonhit S.A. (2002 -2007) et Président du Conseil de Bioring SA (Suisse)
Jean Deleage[1] 69 ans Alta Partners 1, Embarcadero Center Suite 4050 94111 San Francisco Etats-Unis	1ère nomination : AG du 25/06/2002[2] renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 et par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur de Rigel Pharmaceuticals Inc., 7TMA/S, Life Cycle Pharma A/S, Nereus Pharmaceuticals, Plexxikon Adocia et TorreyPines Therapeutics Chairman de PamGene B.V.
Novo Nordisk A/S, représentée par Terje Kalland 59 ans Novo Nordisk Park DK-2760 Malov Danemark	1ère nomination : AG du 26 juin 2007 Renouvelée par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance	Dako A/S, Member, BoD (2005-2007) Accuro Immunology A/B, Member, BoD (2003-2009)
Frank Morich[1] 56 ans NOXXON Pharma AG Max-Dohrm-St.8-10 Berlin 10589 Allemagne	1ère nomination : AG du 19/03/2004[2] renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 et par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance et Vice-Président	Chief Executif Officer et administrateur de Innogenetics Chief Executif Officer de NOXXON Pharma AG Membre du Comité de direction de Neuro 3D SA Membre du Comité de direction de AM-Pharma

Nom, prénom, âge et adresse professionnelle	Durée du mandat	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société aux cours des cinq dernières années
Sofinnova Partners(1) représentée par Denis Lucquin 53 ans 17, rue de Surène 75008 Paris	1ère nomination : AG du 28/04/2000(2) renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 et par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur et Président de Sofinnova Partners SAS Administrateur de DBV Technologies SA et de Novexel SA. Membre du conseil de surveillance d'Inserm Transfert Initiative. Représentant permanent de Sofinnova Partners auprès de Neuro 3D SA, Ablynx N.V., Fovea Pharmaceuticals, Novexel SA et de Cerenis Therapeutics SA. Membre du Conseil d'administration de Sequoia Pharmaceuticals, Inc. , Noxxon Pharma AG, DNP Green Technologies Inc.
Philippe Pouletty(1) 51 ans Truffle Capital 5, rue de la Baume 75008 Paris	1ère nomination : AG du 22/12/2001(2) renouvelée par l'AG du 26 juin 2007 et par l'AGO du 23 juin 2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance	Administrateur de BMD, Carmat Conjuchem, Cytomics, Deinove, ITS, Neovacs, Pharnext, Plasmaprime, Symetis Theraclion, Vexim, Wittycell Administrateur et directeur général de Truffle Capital, Gérant de Nakostech
Irina Staatz-Granzer(1) 49 ans Zielstattstrasse 44,D-81379, Munich, Allemagne	1ère nomination : AG du 23/06/2009 Échéance du mandat : AGO en 2011 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2010	Membre du Conseil de surveillance	Staatz Business Development & Strategy, owner/founder PLCD (German Pharma Licensing Club), Vice President Scil Technology GmbH, CEO U3 Pharma AG, CEO

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

Il n'existe aucun contat de services liant les membres du Conseil de surveillance à la Société ou à ses filiales.

Gilles Brisson, 58 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. Gilles Brisson a aussi été membre du Conseil de surveillance de la société Exonhit (2002 - 2007).

Jean Deleage, 69 ans, a commencé sa carrière dans le secteur du capital risque en 1971 à Paris au sein de Sofinnova et a participé en 1976, à San Francisco, à la création de la filiale américaine de Sofinnova qui a connu un grand succès, Sofinnova Inc. En 1979, il a créé Burr, Egan, Deleage & Co. avec Craig Burr et William Egan, et a diversifié cette entreprise de capital risque, devenue Alta Partners en 1996, dont les bureaux principaux sont à San Francisco et à Boston. Il a investi dans certaines des principales sociétés du secteur (Genentech, Chiron, Cephalon). Il est ou a été membre du conseil d'administration de nombreuses sociétés, cotée ou non cotées, parmi lesquelles Chiron, Crucell, Genset, Kosan Biosciences, Nereus Pharmaceuticals, Plexxikon, Rigel, Telik, 7TM Pharma et Versaflex. En 1993, le gouvernement français lui a remis la légion d'honneur en récompense de sa carrière et de ses travaux. Il a une Maîtrise en ingénierie électrique de l'Ecole Supérieure d'Electricité et un doctorat d'économie de la Sorbonne.

Novo Nordisk A/S représenté par Terje Kalland, 58 ans, MD et Ph.D, de nationalité norvégienne, est Senior Vice President de Novo Nordisk A/S, responsable de la recherche biopharmaceutique. Avant de rejoindre Novo Nordisk

A/S en 2005, Monsieur Terje Kalland avait été successivement Professeur d'immunologie des tumeurs à l'Université de Lund (Suède), responsable de la recherche en oncologie de la société Pharmacia (États-Unis) et Directeur Scientifique (« **CSO** ») de la société Biovitrum (Suède).

Frank Morich, 56 ans, a obtenu un diplôme de médecine de l'université de Marburg (Allemagne). Après deux ans de recherche postdoctorale en immunologie et biologie cellulaire, il a rejoint Bayer en 1982 et a été directeur Recherche et Développement et directeur du développement de produits au sein de la division pharmaceutique. Il est devenu en 1998 directeur général de la division « consumer care » de Bayer AG. Deux ans plus tard, il a été promu membre des conseils d'administration de Bayer AG (Allemagne) et de Bayer Corp. (États-Unis). En 2002, il est devenu Président du conseil de direction et du comité exécutif de la société récemment créée, Bayer Healthcare AG.

Sofinnova Partners représenté par Denis Lucquin. Denis Lucquin, 53 ans, est président de Sofinnova Partners et partenaire-associé. Il investit dans le secteur des sciences de la vie et, plus récemment, dans les cleantechs. Il rejoint Sofinnova SA en 1991. Il commence sa carrière dans la recherche académique : durant cinq ans, il est en charge du département de transfert technologique de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA). En 1989, il rejoint le capital-risque et occupe les fonctions de directeur d'investissements chez Innolion (Crédit Lyonnais). Il a réalisé de nombreux investissements en Europe tels que Nicox, Exonhit, Oxford Glycosciences, Oxford Molecular, PPL Therapeutics, Conjuchem, IDM, Innate Pharma et Ablynx - toutes introduites en bourse – ou encore Crop Design, Cerenis, Novexel et Noxxon. Il est ou a été au conseil d'administration de toutes ces sociétés. Il est également le fondateur de l'Association France Biotech. Denis est Ingénieur de l'Ecole Polytechnique et de l'Ecole du Génie Rural des Eaux et Forêts. Il a également un diplôme en management de l'innovation de l'Université Paris Dauphine.

Philippe Pouletty, 51 ans, est fondateur et directeur général de Truffle Capital (360 millions d'Euros de capital investissement sous gestion). Il est ancien président et président d'honneur de France Biotech, l'association française de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, l'association européenne de biotechnologie. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux États-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du conseil d'administration de douze autres sociétés de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (BMD, Carmat Conjuchem, Cytomics, Deinove, ITS, Neovacs, Pharnext, Plasmaprime, Symetis Theraclion, Vexim, Wittycell). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés, le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie, le statut de Jeune Entreprise Innovante qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises en bénéficiant. Il est ancien membre du Conseil Stratégique pour l'Attractivité de la France, présidé par le Premier Ministre. Philippe Pouletty est chevalier de la Légion d'Honneur, lauréat de l'American Liver Foundation, docteur en Médecine (Université Paris VI), ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie) et a été chercheur postdoctoral à Stanford University. Il est l'inventeur de 29 brevets.

Irina Staatz-Granzer, 49 ans, Docteur en Pharmacie, a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment Herma, Boots, Knoll, Scil Biomedical. Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staatz Business Development & Strategy, au sein duquel elle a notamment organisé l'acquisition de U3 Pharma, une société de biotechnologie allemande spécialisée dans le développement de thérapies contre le cancer, par Daiichi Sankyo, société pharmaceutique japonaise en 2008.

Il est précisé que Sofinnova Partners a annoncé son intention de démissioner prochainement de son poste de membre du Conseil de surveillance, au plus tard à la prochaine assemblée générale annuelle, convoquée pour le 25 mai 2010. Il est envisagé de le remplacer par un nouveau membre indépendant. Par ailleurs et ainsi qu'annoncé lors de l'augmentation de capital intervenue en décembre 2009, la nomination au Conseil de surveillance d'un représentant du Fonds Stratégique d'Investissement sera proposée aux actionnaires. Le Fonds Stratégique d'Investissement serait nommé par l'assemblée comme censeur personne morale avec représentant permanent personne physique. Compte tenu de ces changements et de l'adoption d'un nouveau seuil de détention du capital pour la détermination de l'indépendance des administrateurs décrit ci-dessus, le nombre d'administrateurs indépendants devrait s'élever, après la prochaine assemblée générale, à six sur sept, puisque le seul membre détenant plus de 10% du capital serait Novo Nordisk A/S.

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, six membres du Comité exécutif, dont les trois membres du Directoire, se réunissent au sein d'un Comité exécutif composé des personnes suivantes :

Nom	Début des fonctions	Age	Principales responsabilités opérationnelles
Hervé Brailly	Depuis 1999	48	CEO, Direction générale, politique générale d'entreprise et ressources humaines
François Romagné	Depuis 1999	46	Vice-président exécutif, CSO, Direction générale adjointe, direction scientifique
Stéphane Boissel	Depuis 2002	42	Vice-président exécutif, CFO, Direction générale adjointe, direction financière, relations avec les investisseurs
Patrick Squiban	Depuis 2005	57	Vice-président exécutif, CMO, Direction des affaires médicales et réglementaires
Jérôme Tiollier	Depuis 2001	50	Vice-président exécutif, Directeur du Développement, Direction du développement
Hemanshu Shah	Depuis 2008	49	Vice-président exécutif, Directeur du Développement des affaires

Il n'existe aucun contat de services liant les membres du Comité exécutif à la Société ou à ses filiales.

Patrick Squiban, 57 ans, a rejoint la Société en juillet 2005. Il est Vice-Président Exécutif, en charge des affaires médicales et réglementaires. Entre 1998 et 2005, Patrick Squiban a travaillé chez Transgene, une société française consacrée à la découverte et au développement de vaccins thérapeutiques et de produits de thérapie génique, dont il était le Vice-Président, en charge des Affaires Médicales et Réglementaires. De 1986 à 1997, il a occupé plusieurs postes au sein du groupe biopharmaceutique danois, Novo Nordisk, dont le poste de Directeur Médical de sa filiale française et de Vice-président, Affaires Pharmacologiques et Médicales de Zymogenetics (à l'époque membre du groupe Novo Nordisk). Patrick Squiban est diplômé de la Faculté de Médecine de Paris (1981).

Jérôme Tiollier, 50 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.

Hemanshu Shah, 49 ans, a rejoint la Société en avril 2008. Il est Vice-Président Exécutif, chargé du Développement des Affaires (business et corporate development). Hemanshu Shah est titulaire d'un doctorat en sciences pharmaceutiques et d'un MBA de l'Université SUNY-Buffalo (New York, États-Unis d'Amérique). Avant de rejoindre Innate Pharma, Hemanshu Shah a travaillé au sein de l'industrie pharmaceutique américaine, dans des positions de développement et de marketing chez Bristol-Myers Squibb et chez Johnson & Johnson, et dans l'industrie biotechnologique, au sein de la société allemande GPC Biotech comme Vice Président en charge des affaires commerciales.

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

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

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

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

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun membre du Directoire, du Conseil de surveillance et du Comité exécutif n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de

surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

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

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 mandat de membre du Directoire du Président du Directoire datant du 13 juin 2005 et n'ayant pas été sujet à renouvellement depuis la date desdites recommandations, celles-ci ne sont pas applicables au cas présent.

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.

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)**	
	2008	**2009**
Hervé Brailly, Président du Directoire, Direction générale		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	208 997	247 173
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	355 884	Néant
Total	**564 881**	**247 173**
François Romagné, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction scientifique		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	161 910	175 526
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	230 916	Néant
Total	**395 876**	**175 526**
Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction financière		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	166 040	184 236
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	221 442	Néant
Total	**387 482**	**184 236**

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

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			
	2008		2009	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Hervé Brailly, Président du Directoire, Direction générale				
Rémunération fixe	182 520	182 520[1]	180 000	180 000
Rémunération variable	9 750	29 750[2]	50 500	6 000
Rémunération exceptionnelle	-	-		
Jetons de présence	-	-		
Avantages en nature[3]	16 727	16 727	16 673	16 673
Total	**208 997**	**228 997**	**247 173**	**202 673**
François Romagné, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction scientifique				
Rémunération fixe	146 940	146 940[1]	145 020	145 020
Rémunération variable	7 855	27 855[2]	23 668	4 834
Rémunération exceptionnelle	-	-		
Jetons de présence	-	-		
Avantages en nature[3]	7 115	7 115	6 838	6 838
Total	**161 910**	**181 910**	**175 526**	**156 692**
Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction financière				
Rémunération fixe	148 020	148 020[1]	145 020	145 020
Rémunération variable	7 855	22 855[2]	29 268	4 834
Rémunération exceptionnelle	-	-		
Jetons de présence	-	-		
Avantages en nature[3]	10 165	10 165	9 948	9 948
Total	**166 040**	**181 040**	**184 236**	**159 802**

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

(2) Un bonus collectif a été versé à l'ensemble des salariés de la Société. Il s'est élevé, pour l'année 2009, à 80% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires, dont 40% était du au 31 décembre 2009.

(3) 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 2009.

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

Le montant de ces bonus dépend des résultats de la Société et des performances individuelles de chacun. Il est arrêté par le Conseil de surveillance sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations qui fixe annuellement les objectifs et apprécie ensuite leur réalisation.

Dans le cadre de mesures d'économies, les dirigeants mandataires sociaux ont renoncé à leur bonus individuel au titre de 2008 (qui devait être versé en 2009). Dans un premier temps, un bonus collectif s'élevant à 40% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires avait été décidé pour l'exercice 2009, après 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 80% du salaire mensuel brut de ses bénéficiaires pour l'exercice 2009. La différence entre le montant initialement décidé et le montant versé en 2009 figure dans la colonne « Montants dus » pour l'exercice 2009.

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 2008, versé en 2009	**Au titre de 2009, versé en 2010**
Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant		
Jetons de présence	39 500	30 500
Autres rémunérations	Néant	Néant
Frank Morich, membre indépendant du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	33 750	30 500
Autres rémunérations	Néant	Néant
Philippe Pouletty, membre indépendant du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	32 000	25 000
Autres rémunérations	Néant	Néant
Irina Staatz-Granzer, membre indépendant du Conseil de Surveillance		
Jetons de présence	Néant	11 750
Autres rémunérations	Néant	Néant

La Société ne distribuant pas à ce jour de jetons de présence ou d'autre élément de rémunération aux membres non indépendants de son Conseil de Surveillance, seuls les membres indépendants de son Conseil de Surveillance, qui sont des mandataires sociaux non dirigeants, figurent dans ce tableau. Jean Deléage et Sofinnova Partners, représentée par Denis Lucquin, sont considérés comme membres indépendants du Conseil de Surveillance uniquement depuis la modification du règlement intérieur intervenue le 2 mars 2010.

Le tableau suivant (Tableau 4-1) récapitule les options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice 2009 à chaque dirigeant mandataire social :

Tableau 4 - 1	Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice 2009 à chaque dirigeant mandataire social
Hervé Brailly, Président du Directoire, Direction générale	Néant
François Romagné, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction scientifique	Néant
Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction financière	Néant

Le tableau suivant (Tableau 4 – 2) récapitule les bons de souscription d'actions (« BSA ») attribués durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social non dirigeant, membre indépendant du Conseil de Surveillance :

Tableau 4 - 2	BSA attribués durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social non dirigeant
Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant	Néant
Frank Morich, membre indépendant du Conseil de Surveillance	Néant
Philippe Pouletty, membre indépendant du Conseil de Surveillance	35 000

La Société n'attribuant pas à ce jour de BSA aux membres non indépendants de son Conseil de Surveillance, seuls les membres indépendants de son Conseil de Surveillance, qui sont des mandataires sociaux non dirigeants, figurent dans ce tableau.

Le tableau suivant (Tableau 5) récapitule les options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice 2009 par chaque mandataire social :

Tableau 5	Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice 2009 par chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de Surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 6-1) récapitule les actions gratuites dites « de performance » attribuées durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social :

Tableau 6 - 1	Actions gratuites dites « de performance » attribuées durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de Surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 6-2) récapitule les autres actions gratuites attribuées durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social :

Tableau 6 - 2	Autres actions gratuites attribuées durant l'exercice 2009 à chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de Surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 7 - 1) récapitule les actions gratuites dites « de performance » devenues disponibles durant l'exercice 2009 pour chaque mandataire social :

Tableau 7-1	Actions gratuites dites « de performance » devenues disponibles durant l'exercice 2009 pour chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de Surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 7 - 2) récapitule les autres actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice 2009 pour chaque mandataire social :

Tableau 7-2	Autres actions gratuites devenues disponibles durant l'exercice 2009 pour chaque mandataire social
Membres du Directoire	Néant
Membres du Conseil de Surveillance	Néant

Le tableau suivant (Tableau 8) récapitule l'historique des attributions d'options de souscription et de BSA attribués par la Société et toujours en vigueur à la date du 5 mars 2010 :

Tableau 8	Historique des attributions d'options de souscription et de BSA			
	Options de souscription d'actions		BSA	
Date d'assemblée	**01/07/2003**	**22/07/2004**	**26/06/2007**	**27/06/2008**
Date du Directoire ou du Comité de Direction	**01/07/2003**	**13/06/2005**	**25/03/2008**	**19/01/2009**
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	570 000	500 000	199 998	35 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux	180 000	140 000	105 882	35 000
Hervé Brailly, Président du Directoire,	-	60 000	-	-

Direction générale.....				
François Romagné, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction scientifique.....	-	40 000	-	-
Stéphane Boissel, Membre du Directoire, Direction générale adjointe, direction financière	180 000	40 000	-	-
Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant.....	-	-	47 059	-
Frank Morich, membre indépendant du Conseil de Surveillance.....	-	-	35 294	-
Philippe Pouletty, membre indépendant du Conseil de Surveillance.....	-	-	23 529	35 000
Point de départ d'exercice des options ou des BSA	01/07/2004	13/06/2006	16/05/2009	28/02/2010
Date d'expiration	30/06/2013	12/06/2015	16/05/2013	28/02/2019
Prix de souscription ou d'achat	2,975	3,750	2,022	1,467
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.			
Nombre d'actions souscrites au 27/03/2009.....	7 775	-	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions ou de BSA annulés ou caduques	116 425	126 000	-	-
Options de souscription d'actions ou de BSA restantes en fin d'exercice.....	445 800	374 000	199 998	35 000

Le tableau suivant (Tableau 9) 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 2009 :

Tableau 9	**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 2009.....	Néant
Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice 2009.....	Néant

Le tableau suivant (Tableau 10) apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis au Président et aux membres du Directoire :

Tableau 10	Informations supplémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis au Président 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
Stéphane Boissel, Membre du Directoire	Oui	Oui	Non	Non
François Romagne, Membre du Directoire	Oui	Oui	Non	Non

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

Voir note 2.k en annexe aux Comptes Consolidés 2009 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 388 milliers d'euros.

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

16.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE

Réunions du Directoire

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

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

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

Le Directoire ne délibère valablement que si au moins la moitié de ses membres sont présents. Tout membre du Directoire peut se faire représenter ou participer aux réunions par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication. Aucun membre du Directoire ne peut disposer de plus d'un mandat. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des voix présentes et représentées.

Le Directoire s'est réuni 11 fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le taux moyen de présence des membres ayant été de 98%. Depuis le 1er janvier 2010, et jusqu'à la date du présent document de référence, le Directoire s'est réuni trois fois, le taux moyen de présence des membres ayant été de 100%.

Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires et dans le respect des restrictions de pouvoir arrêtés par le Conseil de surveillance.

Il ne peut ainsi, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance, décider la cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle des participations, la constitution de sûretés, ainsi que de cautions, avals et garanties.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de direction de la Société. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégialement la direction de la Société.

16.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Un règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Conseil de Surveillance et celles de ses comités (voir annexe 3 du présent document de référence). Ce règlement intérieur est disponible sur le site internet de la Société : www.innate-pharma.fr.

Réunions du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance, chaque membre du Conseil de surveillance disposant d'une voix et ne pouvant représenter plus d'un de ses collègues. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Conseil de surveillance s'est réuni cinq fois, avec un taux moyen de présence des membres de 86%. Depuis le début de l'exercice 2010, et jusqu'à la date du présent document de référence, il s'est réuni deux fois, avec un taux de présence de 78%.

Comme convenu par le règlement intérieur, une auto-évaluation annuelle pour les travaux menés au cours de l'exercice 2008 devait intervenir lors de la réunion du Conseil de Surveillance du 18 février 2009, en même temps que l'examen du 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 pour l'exercice 2008. Il a été décidé lors de cette réunion d'examiner la question lors d'une réunion ultérieure, étant entendu que l'examen du Rapport a indirectement donné lieu à une telle évaluation. Cette deuxième évaluation n'a pas eu lieu.

Une évaluation formalisée et conduite par un consultant extérieur sera menée au cours de l'année 2011 afin d'évaluer les travaux réalisés par le Conseil pour les exercices 2009, 2010 et 2011.

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 annexes 1 et 2 du présent document de référence).

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous les mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

16.3 COMITÉS, CONSEIL SCIENTIFIQUE ET CENSEUR

16.3.1 Comité d'audit

Le Comité d'audit a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 1er juillet 2003 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006.

En 2009, 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 commaissaires aux comptes ;
- vérifier l'indépendance et l'objectivité des commissaires aux comptes et procédére à la revue de leur rémunération annuelle : et
- émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'asssemblée générale.

Pour se faire, il se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum deux fois par an.

Outre les membres, assistent aux réunions les représentants de la direction financière et 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.

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois au cours de l'exercice 2009. 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 2010 avec un taux moyen de présence de 100%.

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance fixe les conditions du fonctionnement du Comité d'audit.

Le Comité d'audit est composé de personnes internes et externes au Conseil de surveillance, choisis pour leurs compétences en matière de comptabilité et/ou de contrôle interne. Les membres externes du Comité d'audit sont liés avec la Société par un contrat de consultance, rémunéré, qui est approuvé par le Conseil.

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. Toutefois, conformément à l'article L. 823-19 du Code de commerce, tel que modifié par l'Ordonnance du 8 décembre 2008, les mandats de l'ensemble des membres du Conseil de surveillance ayant été renouvelés lors de l'assemblée générale annuelle du 23 juin 2009, la composition du Comité d'audit sera modifiée d'ici le 31 août 2010 pour ne plus comprendre que des membres du Conseil de Surveillance, en sus de Monsieur Frank Morich. Le Conseil de surveillance examinera alors de quelle manière sera appliqué l'article 14.1 du Code de gouvernement d'entreprise des sociétées cotées de l'AFEP/MEDEF qui prévoit que les deux tiers des membres du comité doivent être indépendants.

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**
Frank Morich	Vice-président du Conseil de surveillance et Président du Comité d'audit	2007
Xavier Paper	Consultant indépendant	2006
Jacques Véra	Consultant indépendant	2006

Le Président du Comité d'audit, également membre indépendant du Conseil de surveillance, perçoit des jetons de présence au titre de sa participation à ce comité. Les autres membres perçoivent une rémunération fixée contractuellement.

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

Le Comité des rémunérations a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 17 janvier 2001 et confirmé par le Conseil de surveillance du 27 avril 2006 avec pour missions principales de faire des recommandations au Directoire et au Conseil de surveillance sur la politique de recrutement et de rémunération de la Société et sur la distribution des instruments participatifs aux salariés et dirigeants (options de souscription d'actions, actions gratuites) et intervenants extérieurs (BSA). Le Conseil de surveillance a adopté, lors de sa séance du 15 mars 2007, son règlement intérieur et a approuvé le changement de dénomination du Comité des rémunérations qui devient le Comité des rémunérations et des nominations.

En 2009, le Comité des Rémunérations et des nominations a eu pour mission de :

- vérifier le professionnalisme et l'objectivité des procédures de nomination des mandataires sociaux et membres du Comité exécutif, ainsi que celles de certains salariés clés. Le Comité est chargé d'organiser le recrutement des membres indépendants du Conseil de surveillance ;
- analyser la situation des membres du Conseil de surveillance au regard des relations qu'ils entretiennent par ailleurs avec la Société pour vérifier qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt et s'assurer que leur indépendance n'est pas compromise ;
- proposer des évolutions salariales des membres du Directoire et du Comité exécutif ;
- fixer les objectifs collectifs de la Société ainsi que les objectifs individuels des membres du Directoire et du Comité exécutif et effectuer des propositions quant aux bonus 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 2009, le Comité des rémunérations et des nominations, était composé de quatre membres, dont trois membres du Conseil de surveillance et le Président du Directoire (qui n'assiste pas aux discussions le concernant).

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations également membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. Les autres membres ne perçoivent aucune rémunération à ce titre.

Le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni une fois au cours de l'exercice 2009, avec un taux de présence de ses membres de 100%. Il s'est réuni deux fois depuis le début de l'année 2010, avec un taux de présence de 87%.

Le règlement intérieur du Conseil de Surveillance fixe les règles de fonctionnement du Comité des rémunérations et des nominations.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés, à la date du présent document de référence, dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des rémunérations et des nominations depuis
Hervé Brailly	Président du Directoire	2001
Gilles Brisson	Président du Conseil de surveillance	2007
Denis Lucquin (représentant de Sofinnova Partners)	Membre du Conseil de surveillance	2001
Philippe Pouletty	Membre du Conseil de surveillance	2003

16.3.3 Comité scientifique

Le Comité scientifique a été mis en place par le Comité de direction (la Société revêtant alors la forme de société par actions simplifiée) le 9 mai 2000.

En 2009, il a eu pour mission de :

- évaluer du point de vue scientifique la stratégie de développement de produits nouveaux de la Société ;
- évaluer la conduite des programmes de recherche menés par la Société pour mettre en œuvre cette stratégie, tant du point de vue des résultats obtenus que celui des compétences et savoir-faire ;
- proposer ou évaluer des opportunités d'acquisition de nouveaux produits et de nouvelles technologies.

Les membres du Comité scientifique perçoivent une rémunération en fonction de leur participation aux réunions du Comité scientifique. Au titre de l'exercice 2009, le montant global de cette rémunération s'est élevé à 17milliers d'euros.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009, le Comité scientifique de la Société s'est réuni deux fois, et le taux de présence de ses membres a été de 100%. Il s'est réuni une fois depuis le début de l'exercice 2010, avec un taux de présence de 50%.

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 Comité scientifique 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
Stephan Kaufman	Consultant	2000
Philip Greenberg	Consultant	2000

Bernard Malissen est Président du Comité scientifique de la Société, et participe au Conseil de surveillance en tant que censeur. Bernard Malissen est immunologiste et 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 T γδ 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.

Stefan Kaufmann est membre de l'institut Max Planck et président de la Fédération Européenne des Sociétés Immunologiques. Il dirige le département de biologie infectieuse de l'Institut Max Planck à Berlin et est également professeur d'immunologie à l'hôpital Charité de Berlin. Il est notamment connu pour ses études sur le mode de contrôle des infections bactériennes intracellulaires par la réponse immunitaire (et notamment le cas de la tuberculose). Les conséquences de ces travaux sont particulièrement importantes dans le domaine de la vaccination antituberculeuse. Stefan Kaufmann a reçu le prix Aronson de l'État de Berlin (1988) et le prix de la Société Allemande pour l'Hygiène et la Microbiologie (1993).

Philip Greenberg est professeur en médecine et d'immunologie à l'Université de Washington et dirige 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.

16.3.4 Comité des transactions

Le Comité des transactions a été mis en place par le Conseil de Surveillance le 21 septembre 2007.

Ce Comité a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« *business* » et « *corporate* ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés 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 2009, le Comité des transactions s'est réuni deux fois, et le taux de présence de ses membres a été de 100%. Depuis le début de l'exercice 2010, il s'est réuni une fois, avec un taux moyen de présence de 100%.

A la date du présent document de référence, le Comité des transactions était composé de quatre membres, tous membres du Conseil de surveillance :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Comité des transactions depuis
Gilles Brisson	Président du Conseil de surveillance	2007
Jean Deleage	Membre du Conseil de surveillance	2007
Philippe Pouletty	Membre du Conseil de surveillance	2007
Irina Staatz-Granzer	Membre du Conseil de surveillance	2009

Les trois membres du Comité des transactions qui sont membres indépendants du Conseil de surveillance perçoivent des jetons de présence au titre de leur participation à ce comité. L'autre membre de ce comité ne perçoit aucune rémunération à ce titre.

16.3.5 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 discrétion.

A la date du présent document de référence, deux personnes occupent les fonctions de censeurs au sein de la Société, renouvelée et désignée par l'Assemblée générale ordinaire de la Société s'étant tenue le 23 juin 2009 :

- Monsieur Bernard Malissen, Président du Comité scientifique de la Société,

- Monsieur Patrick Van Beneden.

Par ailleurs, il sera proposé aux actionnaires, lors de l'assemblée générale annuelle convoquée pour le 25 mai 2010, la nomination du Fonds Stratégique d'Investissement en qualité de censeur.

16.4 DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

A la date du document de référence, il existe au sein de la Société quatre comités du Conseil de surveillance : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et des nominations, le Comité scientifique et le Comité des transactions (voir paragraphes 16.3.1, 16.3.2, 16.3.3 et 16.3.4 du présent document de référence).

Les règles de fonctionnement sont régies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance modifié le 18 février 2009 et figurant en annexe 3 du présent document de référence.

La Société estime être en conformité avec le Code de gouvernance AFEP/MEDEF à ceci près que la composition du Comité d'audit, tout en étant en conformité avec les dispositions légales applicables, sera mise en conformité avec celles du Code AFEP/MEDEF avant le 31 août 2010 (voir paragraphe 16.3.1 ci-dessus).

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 2009, la Société comptait 80 employés (à plein temps, 80% ou 50%), contre 89 au 31 décembre 2008 et 85 au 31 décembre 2007.

Recherche et Développement (hors développement clinique)	41
Développement clinique	11
Support	28

L'effectif comprend 26 salariés titulaires d'un doctorat en science, médecine ou pharmacie, soit un tiers du personnel total (y compris membres du Comité Exécutif)

Au 31 décembre 2009, 70% environ du personnel travaillait directement sur les opérations. Le reste du personnel avait des fonctions de soutien, comme la propriété intellectuelle, les ressources humaines, les affaires juridiques, la comptabilité et l'informatique.

Au 31 décembre 2009, l'âge moyen du personnel était de 37 ans. La répartition homme / femme était de 41/59%.

A la date du présent document de référence, le nombre d'employés est de 81.

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 5 mars 2010 :

Membres du Directoire, du Comité de surveillance ou du Comité exécutif	Nombre d'actions détenues directement (I)	Nombre d'actions détenues par les entités liées[1] (II)	Total (IV) (I+II)	Nombre total d'actions nouvelles potentielles par suite de l'exercice des options de souscription d'actions, BSA, 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	-	1 018 960	60 000	1 078 960	2,77%
François Romagné	537 140	-	537 140	40 000	577 140	1,48%
Stéphane Boissel	353 880	-	353 880	220 000	573 880	1,47%
Membres du Conseil de surveillance						
Gilles Brisson	1 000	-	1 000	47 059	48 059	0,12%
Philippe Pouletty	20 324	-	20 324	58 529	78 853	0,20%
Jean Deleage[4]	20	2 715 871	2 715 891	-	2 715 891	6,97%
Sofinnova Partners[5], représentée par Denis Lucquin	1	2 017 749	2 017 750	-	2 017 750	5,17%
Frank Morich	20	-	20	35 294	35 314	0,09%
Novo Nordisk A/S représentée par Terje Kalland	5 572 708	0	5 572 708	-	5 572 708	14,29%
Irina Staatz - Granzer	-	-	-	-	-	-
Comité exécutif						
Patrick Squiban	138 100	-	138 100	60 000	198 100	0,51%
Jérôme Tiollier	138 580	-	138 580	249 500	388 080	1,00%
Hemanshu Shah	-	-	-	99 600	99 600	0,26%
Total	7 780 733	4 733 620	12 514 353	869 982	13 384 335	34,33%
Autres actionnaires	25 165 581	-	25 165 581	440 776	25 606 357	65,67%
Total	32 946 314	4 733 620	37 679 934	1 310 758	38 990 692	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 et des bons de souscriptions d'actions et après attribution définitive des actions qui ont été attribuées gratuitement à cette même date.

(4) Jean Deleage est lié au groupe Alta, lequel détient 2 715 871 actions de la Société.

(5) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR, lequel détient 2 017 749 actions de la Société.

17.2.2 Intérêts des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance et de direction générale dans le capital de la Société

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 Comité de surveillance	Nombre d'actions	%[(1)]
Membres du Directoire	1 909 980	5,07%
Hervé Brailly	1 018 960	2,70%
François Romagné	537 140	1,43%
Stéphane Boissel	353 880	0,94%
Membres du Conseil de surveillance	5 594 073	14,85%
Gilles Brisson	1 000	0,00%
Jean Deleage	20	0,00%
Sofinnova Partners, représentée par Denis Lucquin[(2)]	1	0,00%
Frank Morich	20	0,00%
Novo Nordisk A/S, représentée par Terje Kalland	5 572 708	14,79%
Philippe Pouletty	20 324	0,05%
Irina Staatz-Granzer	-	-
Comité exécutif	276 680	0,73%
Patrick Squiban	138 100	0,37%
Jérôme Tiollier	138 580	0,37%
Hemanshu Shah	-	-

(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.

(2) Sofinnova Partners SA est la société de gestion du fonds Sofinnova Capital III FCPR.

17.2.3 Options de souscription et d'achat d'action

Il existe actuellement deux plans d'options de souscription d'actions :

- le premier, décidé par le Comité de direction du 1er 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-Options$_{2003}$ »). A la date du présent document de référence, il restait 22 290 Stock-Options$_{2003}$ exerçables pouvant donner lieu àl'émission de 445 800 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-Options$_{2004}$ »). A la date du présent document de référence, il restait 18 700 Stock-Options$_{2004}$ exerçables pouvant donner lieu à l'émission de 374 000 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 (« BSA$_{2007}$ »). 199 998 de ces BSA$_{2007}$ ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Comité scientifique par le Directoire le 25 mars 2008.

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 « BSA$_{2008}$ »). Le directoire du 19 janvier 2009 a décidé d'utiliser cette délégation et a attribué 35 000 BSA$_{2008}$ à Monsieur Philippe Pouletty qui les a intégralement souscrits.

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 26 juin 2007, a décidé, le 25 mars 2008 et le 30 avril 2008 d'attribuer gratuitement 1 050 750 actions d'une valeur nominale de 0,05 euro au profit de ses salariés (les « Actions Gratuites$_{2007}$ »). Le 26 mars 2010, le Directoire a constaté l'acquisition définitive des 1 043 140 actions gratuites attribuées par le Directoire du 25 mars 2008.

Le Directoire de la Société, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 27 juin 2008, a décidé, le 1er 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 Gratuites$_{2008}$ »).

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 1er 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 1er avril). Les sommes versées sont affectées à la souscription de titres de l'entreprise et/ou de parts de fonds commun de placement (cinq fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan) suivant le choix exprimé par le salarié. A défaut de choix exprimé par ce-dernier, les sommes versées seront affectées à un Fond commun de placement dédié à cet effet, et désigné dans le Plan.

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 15 avril 2010, à la connaissance de la Société :

	Actions		Droits de vote	
Actionnaires	**Nombre**	**%**	**Nombre**	**%**
Mandataires sociaux	7 504 053	19,92%	7 504 053	19,96%
dont :				
- Membres du Directoire	*1 909 980*	*5,07%*	*1 909 980*	*5,08%*
- Membres du Conseil de surveillance	*5 594 073*	*14,85%*	*5 594 073*	*14,88%*
- dont Novo Nordisk A/S	*5 572 708*	*14,79%*	*5 572 708*	*14,82%*
Salariés hors mandataires sociaux*	668 545	1,77%	668 545	1,78%
Fonds Stratégique d'Investissement	4 845 814	12,86%	4 845 814	12,89%
Groupe Alta	2 715 871	7,21%	2 715 871	7,22%
Sofinnova Capital III FCPR	2 017 749	5,35%	2 017 749	5,37%
Federal Finance Gestion	2 040 006	5,41%	2 040 006	5,43%
Groupe GIMV	1 925 000	5,11%	1 925 000	5,12%
Autodétention	**79 135**	**0,21%**	**0**	**0,00%**
Autres actionnaires	**15 883 761**	**42,15%**	**15 883 761**	**42,24%**
Total	**37 679 934**	**100,00**%	**37 600 799**	**100,00**%

* *Salariés inscrits au nominatif pur.*

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 au 30 avril 2009 :

	Actions		Droits de vote	
Actionnaires	**Nombre**	**%**	**Nombre**	**%**
Mandataires sociaux	5 924 416	22,86%	5 924 416	22,86%
dont :				
- Membres du Directoire	*1 211380*	*4,67%*	*1 211380*	*4,67%*
- Membres du Conseil de surveillance	*4 713 036*	*18,19%*	*4 713 036*	*18,19%*
- dont Novo Nordisk A/S	*4 691 651*	*18,11%*	*4 691 651*	*18,11%*
Salariés hors mandataires sociaux*	393943	1,52%	393 943	1,52%
Sofinnova Capital III FCPR	2 533 519	9,78%	2 533 519	9,78%
Groupe Alta	2 128 500	8,21%	2 128 500	8,21%
Groupe GIMV	1 925 000	7,43%	1 925 000	7,43%
Gilde Europe Food & Agribusiness Fund BV	1 534 324	5,92%	1 534 324	5,92%
Groupe Innoveris	1 280 496	4,94%	1 280 496	4,94%
Autres actionnaires	**10 192 061**	**39,33**%	**10 192 061**	**39.33**%
Total	**25 912 259**	**100,00**%	**25 912 259**	**100,00**%

* *Salariés inscrits au nominatif pur.*

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 29 février 2008:

	Actions		Droits de vote	
Actionnaires	**Nombre**	**%**	**Nombre**	**%**
Mandataires sociaux	5 434 416	21,59%	5 434 416	21,59
dont :				
- Membres du Directoire	*721 380*	*2,87%*	*721 380*	*2,87*
- Membres du conseil de surveillance	*4 713 036*	*18,72%*	*4 713 036*	*18,72*
- dont Novo Nordisk A/S	*4 691 651*	*18,64%*	*4 691 651*	*18,64*
Salariés hors mandataires sociaux*	106 643	0,42%	106 643	0,42
Sofinnova Capital III FCPR	2 533 519	10,07%	2 533 519	10,07
Groupe Alta	2 128 500	8,46%	2 128 500	8,46%
Groupe GIMV	1 925 000	7,67%	1 925 000	7,67%
Groupe AXA	1 608 660	6,39%	1 608 660	6,39%
Gilde Europe Food & Agribusiness Fund BV	1 534 324	6,10%	1 534 324	6,10%
Groupe Innoveris	1 280 496	5,09%	1 280 496	5,09%
Autres actionnaires	**8 714 640**	**34,62**%	**8 714 640**	**34,62**%
Total	**25 170 259**	**100,00**%	**25 170 259**	**100,00**%

* *Salariés inscrits au nominatif pur.*

Aucun actionnaire n'a déclaré à l'AMF agir de concert.

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 15,2%), 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.

I- Conventions visées à l'article L.225-86 du code de commerce 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 2009 :

Conventions conclues avec M. Hervé BRAILLY, Président du Directoire

Rémunération :

Monsieur Hervé Brailly a reçu une rémunération fixe mensuelle de 15 000 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et d'un bonus collectif de 6000 euros au titre de l'exercice 2009.

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 2009 s'est élevé à 2 353 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 1er 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 2009 s'est élevé à 7 565 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 6 755 euros au titre de l'exercice 2009.

Conventions conclues avec François Romagné, membre du Directoire

Rémunération :

Monsieur François Romagné a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12 085 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et d'un bonus collectif de 4 834 euros au titre de l'exercice 2009.

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 2009 s'est élevé à 1 821 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 5 017euros au titre de l'exercice 2009.

Conventions conclues avec Stéphane Boissel, membre du Directoire

Rémunération :

Monsieur Stéphane Boissel a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12 085 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et d'un bonus collectif de 4 834 euros au titre de l'exercice 2009.

Article 83 :

Monsieur Stéphane Boissel 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 2009 s'est élevé à 1 834 euros

Véhicule de direction :

Monsieur Stéphane Boissel 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 8 114 euros au titre de l'exercice 2009.

II- Conventions visées à l'article L.225-86 du Code de commerce, conclues au cours de l'exercice 2009 :

Conventions conclues avec IPH Services, filiale d'INNATE PHARMA :

Par acte de cession en date du 30 juin 2009, Innate Pharma a cédé à sa filiale IPH Services un fonds de commerce d'immunomonitoring d'études cliniques connu sous le nom de « PLATINE » pour un montant de 150 789 euros.

Dans ce cadre, Innate Pharma a refacturé à sa filiale IPH Services, au réel, des coûts engagés par Innate pharma pour le compte de sa filiale à hauteur de 116 285 euros.

Conventions conclues 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. Cet accord prévoit également différentes dispositions contractuelles et financières dans l'hypothèse où Innate Pharma demanderait une évaluation exclusive de ces actifs et droits de propriété intellectuelle ou des droits d'exploitation.

Au 31 décembre 2009, Innate Pharma a versé à la société Inserm Transfert la somme de 60.000 euros au titre de ce contrat.

Cette convention n'a pas été préalablement approuvée par le Conseil de surveillance par simple omission.

III- Etat récapitulatif des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales telles que visées à l'article L.225-87 du Code de commerce et qui en raison de leur objet ou de leurs implications sont significatives pour les parties au titre de l'exercice écoulé :

Conventions conclues avec Novo Nordisk A/S, actionnaire :

Par deux accords distincts de recherche entrés en vigueur le 1er avril 2009, Novo Nordisk A/S confie à Innate Pharma des travaux de recherches. En contrepartie, Novo Nordisk A/S finance les travaux conduits par Innate Pharma SA à hauteur de 157 500 euros et 236 250 euros respectivement pour les deux projets.

Par ailleurs, Novo Nordisk s'est engagée dans une Letter Agreement signée en date du 18 décembre 2009 à financer à hauteur de 601 000 euros, des travaux complémentaires de recherches sur les mêmes cibles thérapeutiques visés par les accords du 1er avril 2009.

Convention d'apport en compte courant d'actionnaire :

La convention d'apport en compte courant d'actionnaire a été conclue entre Innate Pharma SA et sa filiale américaine Innate Pharma, Inc. le 30 mars 2008. Les sommes versées par Innate Pharma à sa filiale sont considérées comme des apports. L'apport total versé par Innate Pharma SA est productif d'un intérêt annuel basé sur l'EONIA moyen.

Pour l'année 2009, les intérêts facturés par Innate Pharma SA à Innate Pharma Inc représentent la somme de 3 352 euros.

Pour l'année 2009, les intérêts facturés par Innate Pharma SA à IPH services représentent la somme de 462 euros.

Intra-group Agreement N°1 for Supply of Staff :

Par cette convention conclue le 1er septembre 2008, Innate Pharma SA met à la disposition de ses filiales Innate Pharma, Inc. et Innate Pharma France, certains collaborateurs. Cette mise à disposition est facturée aux coûts réels sans marge additionnelle.

Pour l'année 2009, Innate pharma a facturé à Innate Pharma, Inc. la somme de 117 800 euros correspondant à la mise à disposition de Jérôme Tiollier pour le management de la filiale Innate Pharma, Inc.

Pour l'année 2009, Innate pharma a facturé à IPH Services la mise à disposition salariés au titre des mois d'avril à décembre, à hauteur de 49 167 euros.

Intra-Group Agreement n°2 Management and support Services :

Par cette convention, entrée en vigueur le 1er avril 2008, Innate Pharma, société mère, propose de fournir à ses filiales, Innate Pharma, Inc. et Innate Pharma France devenue IPH Services, certains services (stratégie, comptabilité,

juridique, etc.) facturés aux coûts réels plus une marge de 7%.

Pour l'année 2009, Innate pharma SA a facturé à Innate pharma, Inc. la somme de 27 025 euros et à IPH Services la somme de 69 356 euros.

Intra-Group Agreement n°3 :

Par cette convention, entrée en vigueur le 1er avril 2008, Innate Pharma, Inc. propose à Innate Pharma SA de réaliser certains services facturés aux coûts réels plus une marge de 7%.

Pour l'année 2009, Innate pharma, Inc. a facturé à Innate Pharma SA la somme de 220 960 Euros.

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 Compte Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2008 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence n° R.09-043 enregistré auprès de l'AMF le 5 mai 2009 ;

- Les Comptes selon les Normes IFRS 2007 et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2007 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence n° R.08-0014 enregistré auprès de l'AMF le 21 mars 2008 ;

Les principales lignes des Comptes Consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2007 et 2008 tels que retraités figurent au chapitre 3 du présent document de référence.

20.1 COMPTES CONSOLIDES AU 31 DÉCEMBRE 2009

NORMES INTERNATIONALES – IFRS

Bilan
(en milliers d'euros)

	Note	Au 1er janvier 2008	Au 31 décembre 2008	
		Retraitement IAS 38 (1)	Retraitement IAS 38 (1)	2009
Actif				
Actif courant				
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5	2 482	10 885	46 448
Instruments financiers courants	5	48 301	22 947	2 746
Créances courantes et charges constatées d'avance	6	3 247	14 803	7 071
Total actif courant		**54 030**	**48 635**	**56 266**
Actif non courant				
Autres créances non courants		5 896	—	—
Immobilisations corporelles et incorporelles	7	1 517	8 523	7 943
Autres actifs immobilisés		145	130	10
Total actif non courant		**7 558**	**8 653**	**7 953**
Total de l'actif		**61 588**	**57 288**	**64 219**
Passif				
Passif courant				
Dettes opérationnelles	8	9 670	9 721	8 369
Passifs financiers	9	826	2 073	723
Provisions	10	51	1 025	173
Total passif courant		**10 546**	**12 819**	**9 265**
Passif non courant				
Subventions et financements publics conditionnés		—	92	—
Passifs financiers	9	2 821	6 369	7 554
Avantages au personnel	11	180	241	278
Total passif non courant		**3 001**	**6 702**	**7 832**
Capitaux propres				
Capital et réserves revenant aux actionnaires de la Société				
Capital social	4, 12	1 259	1 296	1 832
Prime d'émission		82 808	84 117	108 295
Réserves et report à nouveau		(27 985)	(36 739)	(48 597)
Résultat de l'exercice		(8 753)	(11 862)	(14 626)
Autres éléments du résultat global	5	713	954	219
Total des capitaux propres revenant aux actionnaires de la Société		**48 041**	**37 767**	**47 122**
Total du passif		**61 588**	**57 288**	**64 219**

(1) Suite à l'amendement de IAS 38, *Actifs incorporels*, la Société a changé sa méthode comptable de comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche. Ce changement de méthode comptable a été appliqué de manière rétrospective sur la période comparable de 2008 (« Retraitement IAS 38 ») comme si la méthode révisée avait toujours été appliquée, conformément aux prescriptions de IAS (R), un bilan d'ouverture retraité au 1er janvier 2008 a été présenté.

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos au 31 décembre 2008 Retraitement IAS 38 (1)	2009
Revenus des accords de collaboration et de licence	21	7 364	3 243
Financements publics de dépenses de recherche	13	5 474	4 407
Prestations de services accessoires		86	65
Produits opérationnels		**12 924**	**7 716**
Achats consommés de matières, produits et fournitures	15	(4 568)	(1 704)
Coûts de propriété intellectuelle	14	(882)	(1 643)
Autres achats et charges externes	15	(11 947)	(10 059)
Charges de personnel autres que des paiements en actions	16	(6 296)	(6 743)
Paiements en actions	17	(1 574)	(1 774)
Amortissements et dépréciations		(412)	(1 069)
Autres charges	18	(261)	(259)
Charges opérationnelles nettes		**(25 940)**	**(23 251)**
Résultat opérationnel		**(13 016)**	**(15 535)**
Produits (charges) financiers, nets	19	1 154	910
Résultat avant impôts sur le résultat		**(11 862)**	**(14 626)**
Charge d'impôt sur le résultat	20	—	—
Résultat net		**(11 862)**	**(14 626)**
Résultats par action revenant aux actionnaires de la Société :			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers)		25 665	26 299
(en € par action)			
— de base	25	(0,46)	(0,56)
— dilué	25	(0,46)	(0,56)

(1) Suite à l'amendement de IAS 38, *Actifs incorporels*, la Société a changé sa méthode comptable de comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche. Ce changement de méthode comptable a été appliqué de manière rétrospective sur la période comparable de 2008 (« Retraitement IAS 38 ») comme si la méthode révisée avait toujours été appliquée.

Etat du résultat global

(en milliers d'euros)

	Exercice clos au 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008 Retraitement IAS 38 (1)**	**2009**
Résultat net :	**(11 862)**	**(14 626)**
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente	194	(750)
Ecarts de conversion	48	15
Autres éléments du résultat global :	**242**	**(735)**
Résultat global :	**(11 620)**	**(15 361)**

(1) Suite à l'amendement de IAS 38, *Actifs incorporels*, la Société a changé sa méthode comptable de comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche. Ce changement de méthode comptable a été appliqué de manière rétrospective sur la période comparable de 2008 (« Retraitement IAS 38 ») comme si la méthode révisée avait toujours été appliquée.

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos au 31 décembre 2008 Retraitement IAS 38 (1)	2009
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Résultat de l'exercice		(11 862)	(14 626)
Élimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités opérationnelles :			
Amortissements et dépréciations, net		539	1 023
Provisions pour charges et engagements sociaux	10, 11	846	(852)
Paiements en actions	17	1 344	1 774
(Plus) / moins-values de cession d'actifs		11	(33)
Variations du fonds de roulement :			
Créances courantes et charges constatées d'avance	6	(11 566)	7 852
Autres créances non courants		5 896	—
Dettes opérationnelles	8	51	(1 074)
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) opérations		**(14 741)**	**(5 936)**
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisition d'actifs immobilisés	7	(1 902)	(511)
Variation des autres actifs immobilisés	7	375	—
Acquisition d'instruments financiers courants	5	(15 913)	(549)
Cession d'instruments financiers courants	5	41 460	20 000
Avance preneur		(1 500)	—
Trésorerie nette dégagée / (absorbée) par les activités d'investissement		**22 521**	**18 940**
Flux de trésorerie liés aux activités de financement (2)			
Produit net de l'émission d'actions	4, 12	—	23 117
Encaissements provenant de nouveaux passifs financiers	9	1 449	1 200
Remboursements de passifs financiers	9	(826)	(1 457)
Rachat d'actions propres		—	(300)
Trésorerie nette provenant des activités de financement		**623**	**22 559**
Augmentation / (diminution) de la trésorerie et des équivalents de trésorerie		**8 403**	**35 563**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		2 482	10 885
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture (3)	5	**10 885**	**46 448**
(2) Acquisitions par location financement sans incidence de trésorerie		*(5 601)*	*(2 239)*
(3) Ne tient pas compte des instruments financiers courants	5	*22 947*	*2 746*

(1) Suite à l'amendement de IAS 38, *Actifs incorporels*, la Société a changé sa méthode comptable de comptabilisation des achats de fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche. Ce changement de méthode comptable a été appliqué de manière rétrospective sur la période comparable de 2008 (« Retraitement IAS 38 ») comme si la méthode révisée avait toujours été appliquée.

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 1er janvier 2008 Retraitement IAS 38		**25 170**	**1 259**	**82 808**	**(27 985)**	**(8 753)**	**713**	**48 043**
Affectation du résultat 2007		—	—	—	(8 753)	8753	—	—
Résultat de l'exercice 2008		—	—	—	—	(11 862)	—	(11 862)
Paiements en actions	17	—	—	1 344	—	—	—	1344
Acquisition définitive d'actions gratuites AGA 2006		742	37	(37)	—	—	—	—
Attribution BSA 2007, mars 2008		—	—	2	—	—	—	2
Variation de juste valeur des actifs financiers disponibles à la vente	5	—	—	—	—	—	194	194
Ecart de conversion		—	—	—	—	—	48	48
Solde au 31 décembre 2008 Retraitement IAS 38		**25 912**	**1 296**	**84 117**	**(36 739)**	**(11 862)**	**955**	**37 767**
Affectation du résultat 2008		—	—	—	(11 862)	11 862	—	—
Résultat de l'exercice 2009		—	—	—	—	(14 626)		(14 626)
Paiements en actions	17	—	—	1 774	—	—	—	1 774
Attribution BSA 2008, janvier 2009		—	—	—	—	—	—	—
Variation de juste valeur sur des actifs financiers disponibles à la vente	5	—	—	—	—	—	(750)	(750)
Ecart de conversion		—	—	—	—	—	15	15
Actions propres		—	—	(178)	—	—	—	(178)
Augmentation de capital, décembre 2009	4, 12	10 725	536	22 581	—	—	—	23 117
Solde au 31 décembre 2009		**36 637**	**1 832**	**108 295**	**(48 597)**	**(14 626)**	**219**	**47 122**

Notes aux états financiers

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. La Société travaille sur des approches d'immunothérapies, à travers deux axes principaux : des composés immuno-modulateurs (qui activent ou inhibent certains types de cellules immunitaires) et des anticorps cytotoxiques (molécules – d'origine biologique – qui ciblent directement des antigènes exprimés par des cellules cancéreuses et provoquent la destruction de ces cellules soit directement, soit indirectement par l'intervention de cellules imunitaires, notamment celles de l'immunité innée). Ces approches thérapeutiques pourraient avoir un intérêt dans plusieurs domaines thérapeutiques, tels que le cancer, l'inflammation ou les maladies infectieuses.

Au 31 décembre 2009, la Société possédait six candidat-médicaments propriétaires, dont aucun n'est commercialisé, ainsi que deux programmes pré-cliniques, licenciés à la société de biopharmacie danoise Novo Nordisk A/S, l'un des actionnaires de la Société.

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.

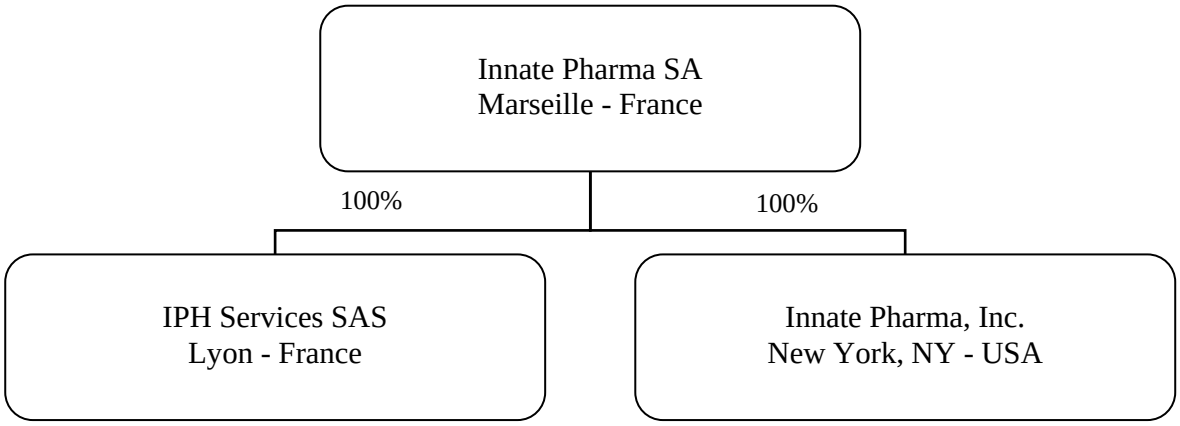
La Société est et devrait continuer, à court et moyen terme, à être financée en premier lieu par l'émission de nouvelles actions ou autres titres donnant accès au capital.

L'activité de la société n'est pas soumise à des fluctuations saisonnières.

La Société détient deux filiales à 100%, de création récente (2008 et 2009) : IPH Services SAS (précédemment Innate Pharma France SAS), une société qui pourrait, à terme, commercialiser des services d'immuno-monitoring, et Innate Pharma, Inc., une société enregistrée dans l'Etat américain du Delaware et hébergeant les activités de développement des affaires d'Innate Pharma aux Etats-Unis.

Les deux sociétés sont consolidées par intégration globale.

L'organigramme du groupe constitué par la Société et ses filiales se présente ainsi au 31 décembre 2009 :



Ces états financiers consolidés annuels ont été arrêtés par le Directoire le 2 mars 2010. Ils seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle des actionnaires devant se réunir en mai 2010.

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 2009. 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 en 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 les autres éléments du résultat global en « écarts de conversion ».

b) Méthodes comptables

Les méthodes comptables appliquées sont les mêmes que celles adoptées pour la préparation des états financiers annuels selon les normes IFRS (telles qu'adoptées par l'Union Européenne) au 31 décembre 2009, excepté pour le changement dans le principe comptable décrit ci-après, qui a conduit la Société à retraiter ses comptes consolidés avec effet rétroactif au 1er janvier 2008.

Les nouvelles normes et interprétations obligatoires en 2009 sont :

- IAS révisé, Présentation des états financiers. Conformément aux dispositions de IAS 1(R), la Société présente en 2009 un « Etat du résultat global » distinct. Un bilan d'ouverture au 1er janvier 2008 a été également présenté suite au changement de méthode intervenu en 2009 (voir Note 2.(c)).

- L'amendement à IAS 38, Actifs incorporels, clarifie le traitement comptable de certains types de dépenses devant être comptabilisés en charges quand le bien ou le service en question est reçu par l'entité. En accord avec cette approche, la Société a changé ses principes comptables liés à la comptabilisation des fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche (voir note 2 (c)).

- L'amendement de la norme IAS 23, Coûts d'emprunts, a été adopté par la Société et son incidence sur la présentation des états financiers consolidés annuels de la Société n'est pas significative.

- La nouvelle norme IFRS 8, Segments opérationnels, a été adoptée par la Société. La Société ne dispose que d'un seul segment opérationnel.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes sont obligatoires depuis le 1er janvier 2009 mais ne s'appliquent pas à ce jour aux opérations de la Société :

- IFRS 2, Paiement en actions sur les conditions d'acquisition des droits et annulation ;
- IFRIC 9, Réestimation des dérivés incorporés ;
- IFRIC 11, Actions propres et transactions intragroupe ; et
- IAS 39 (amendement), Instruments financiers : comptabilisation et évaluation.

Les nouvelles normes, amendements à des normes existantes et interprétations suivantes ont été publiés mais ne sont pas applicables en 2009, et n'ont pas été adoptées par anticipation :

- IFRS 3 (revisée), Regroupement d'entreprises et amendements consécutifs à IAS 27, Etats financiés consolidés et individuels, IAS 28, Investissements dans les entreprises associées et IAS 31, Participations dans des coentreprises.

A ce jour, ce texte ne s'applique pas aux opérations de la Société.

c) Changement obligatoire de méthode comptable

En janvier 2009, l'Union Européenne a adopté un amendement à la norme IAS 38, *Actifs incorporels* publié en mai 2008. Cet amendement clarifie le traitement comptable de certains types de dépenses. Cet amendement est applicable depuis le 1er janvier 2009 et a conduit la Société à modifier sa méthode comptable.

La Société reconnait désormais en charge les fournitures et petits matériels consommables utilisés pour ses activités de recherche au moment de la réception et non plus au moment de leur utilisation.

Les comptes consolidés des périodes comparables ont été retraités rétrospectivement pour refléter ce changement.

L'effet de ce changement de méthode comptable sur les périodes comptables comparables est analysé comme suit :

En milliers d'euros	**Au 1er janvier 2008**	**Au 31 décembre 2008**
Effet sur les capitaux propres :	(1 565)	(3 574)
Effet sur le résultat net :	165	(2 010)

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 des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte entre leur durée de vie propre et de la durée du contrat de location.

La Société estime que d'une façon générale, compte tenu de l'activité, les immobilisations ne sont pas décomposables en composants répondant aux critères suivants :

- durée réelle d'utilisation différente de celle de la structure, et
- remplacement au cours de la durée d'utilisation

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Bâtiment	20 ans
Agencements et aménagements des constructions	5 à 20 ans
Installations techniques, matériel et outillage	5 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

e) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et si
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, et sur la disponibilité des ressources techniques, financières et humaines nécessaires à cet achèvement, les dépenses de recherche et développement de la Société ne respectent pas les critères édictés par la norme IAS 38.57 et donc aucune dépense de recherche et développement développée ou acquise par la Société n'a été comptabilisée à ce jour.

f) 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 de la caisse, des dépôts à vue et à terme court dans les banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Dans le bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

g) 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 les capitaux propres.

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 celle-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.

h) 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 à l'amortissement des immobilisations corporelles, aux provisions pour engagements de retraites et aux pertes fiscales reportables. Les taux d'impôts ayant été entérinés par un texte de loi à la date de clôture sont retenus pour déterminer les impôts différés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour 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 relatifs aux pertes fiscales reportables. A son stade de maturité, la Société est déficitaire et cette situation devrait perdurer jusqu'à la commercialisation de ses premiers candidats-médicaments.

i) 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 1er 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, dès lors que les dépenses de recherche éligibles ont été réalisées.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. Au 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 au titre de 2009, la créance de crédit d'impôt recherche de la Société au titre de 2009 a été présentée en créances courantes.

j) Autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées. Le détail de ces aides est fourni en Note 13.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Un prêt non remboursable sous conditions de l'Etat est traité comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que l'entreprise remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, il est classé en dettes.

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions liées à des actifs sont présentées au bilan en produits constatés d'avance, et reprises en produits linéairement sur la durée de vie des actifs amortissables ainsi financés.

k) Avantages accordés aux salariés autres que les paiements en actions

Les salariés de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Par ailleurs, la Société a mis en place une retraite complémentaire dite « article 83 » destinée au collège cadre. Ce régime à cotisations définies est financé par une cotisation correspondant à 2,0% du salaire annuel, dont 1,2% pris en charge par l'employeur et 0,8% pris en charge par l'employé.

Pour les régimes à prestations définies, les coûts des prestations de retraite sont estimés en utilisant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, le coût des retraites est constaté dans le résultat de manière à le répartir uniformément sur la durée de services des employés, conformément aux conseils d'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 sont comptabilisés en charges de l'exercice. 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.

l) Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en contrats de location financement lorsque la Société supporte substantiellement tous les avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les biens objets de contrats de location financement sont immobilisés à la date d'origine du contrat de location sur la base de la plus faible valeur entre la juste valeur de l'actif loué et la valeur actualisée des paiements minimaux futurs. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur les capitaux restant dus. Les obligations locatives correspondantes, nettes des charges financières, sont classées dans les autres dettes à long terme. La partie de la charge financière correspondant à l'intérêt est constatée en charge sur la durée du contrat. L'immobilisation corporelle acquise dans le cadre d'un contrat de location financement est amortie sur la durée d'utilisation de l'immobilisation.

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.

m) 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.

n) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques (Note 21). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et 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.

o) Paiements en actions

Depuis sa création la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en actions. En application de la norme IFRS 2, l'incidence sur le résultat des rémunérations en actions octroyées aux employés et aux personnes physiques fournisseurs de services a été comptabilisée en résultat à compter de l'exercice 2004.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable. La juste valeur des actions gratuites 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, la probabilité moyenne de rotation du personnel et la probabilité que les actions de la Société soient cotées sur un marché public de capitaux au moment de l'émission des options ou des actions gratuites, comme décrit en Note 17. La juste valeur des options et des actions gratuites est comptabilisée en charges sur la période d'acquisition des droits. Les autres facteurs pris en considération sont également présentés en Note 17.

p) 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 ainsi que les écarts de conversion liés à la consolidation des filiales étrangères.

q) Information sectorielle

La Société considère qu'elle opère sur un seul segment agrégé : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future. 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.

u) 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.

v) Estimations et jugements comptables déterminants

Les estimations et les jugements, auxquels la direction procède dans la mise en œuvre des méthodes comptables décrites ci-avant, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables au vu des circonstances. Ces estimations et jugements sont principalement les suivants :

Comptabilisation des revenus des accords de collaboration et de licence

Lorsque la Société consent des engagements de recherche et développement futurs, les revenus sont différés sur la durée estimée de son implication. La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations. Celles-ci sont régulièrement mises à jour pour tenir compte de l'avancement des développements et des prestations restant à effectuer.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites octroyés à des employés ou à des prestataires de services est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul telles que la volatilité attendue du titre 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 sont 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.

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 Société est aujourd'hui peu exposée au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro. Au cours des trois derniers exercices comptables, les revenus de la Société ont été versés en euros et la majeure partie de ses dépenses a été facturée en euros. Cette situation pourrait toutefois changer si la Société développait ses activités aux Etats-Unis, premier marché mondial des thérapies anti-cancéreuses. De plus, si la Société parvient à commercialiser des produits aux Etats-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. La Société n'a encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change.

Risque de liquidité : historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital (voir Note 12). La Société 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. Ces garanties sont généralement associées à des contraintes de liquidité obligeant la Société à rester investie jusqu'à une certaine échéance afin de pouvoir bénéficier de celles-ci.

Risque de taux d'intérêt : l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les instruments financiers courants. Il s'agît, de part la nature de son activité et de son stade de maturité, des principaux éléments tangibles de son patrimoine à ce jour. Ces éléments (voir Note 5) sont composés de SICAV monétaires et fonds communs de placement monétaire, c'est-à-dire des valeurs mobilières de placement assimilables à des instruments à taux variable. Les variations de taux d'intérêts ont une incidence directe sur le rendement de la trésorerie et des instruments financiers courants de la Société, et donc sur ses produits financiers. La politique de la Société en matière de placement de trésorerie privilégie les placements sans risque en capital.

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 2008 et 2009 (en millions d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Encours moyen de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants [(3)]	42,3	41,5
Produits financiers sur 50 points de base	0,2	0,2
Charges financières sur 50 points de base	**(0,2)**	**(0,2)**

Risque de crédit : selon l'expérience de la Société, le versement de certains financements publics de dépenses de recherche est soumis à un risque de crédit. Le risque de crédit lié à la trésorerie, aux équivalents de trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

[(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.

Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif, tels que les titres disponibles à la vente, est fondée sur le prix de marché à la date de clôture. Les prix de marché utilisés pour les actifs financiers détenus par la Société sont les cours acheteurs en vigueur sur le marché à la date d'évaluation.

La valeur nominale, diminuée des provisions pour dépréciation, des créances et dettes courantes est présumée avoisiner la juste valeur de ces éléments.

4) Placement réservé à des catégories d'investisseurs

En décembre 2009, la Société a réalisé un placement réservé à des catégories d'investisseurs pour un montant net de frais d'émission de 23,1 millions d'euros (24,3 millions d'euros hors frais d'émission), par le placement de 10 724 535 actions nouvelles au prix de 2,27 euros par action, en utilisant des résolutions ad'hoc votées par ses actionnaires lors de l'assemblée générale du 23 juin 2009.

Le principal souscripteur de ce placement a été le Fonds Stratégique d'investissement (« FSI »), pour 11,0 millions d'euros. Les investisseurs historiques Novo Nordisk A/S et Alta Partners ainsi que nouveaux investisseurs ont complété le placement.

5) Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants

En matière de gestion de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des instruments financiers courants, la Société privilégie les placements sans risque en capital. En l'absence de revenus récurrents, les disponibilités de la Société sont placées sur des échéances correspondant au rythme de décaissement de ses dépenses prévisionnelles. Cependant, la Société ne détenait plus de placements dont la maturité était supérieure à trois mois au 31 décembre 2009.

Les gains ou pertes réalisés au cours d'un exercice par la cession de titres de trésorerie, d'équivalents de trésorerie et d'instruments financiers courants sont comptabilisés en produits financiers ou charges financières au cours de l'exercice. Les gains latents sur ces instruments sont comptabilisés en « Autres éléments du résultat global » dans les capitaux propres de la Société. Les pertes latentes sur ces instruments font l'objet d'une provision pour dépréciation.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont destinés à couvrir les besoins de financement de la Société à court terme.

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Comptes bancaires courants	1 687	1 542
Titres de placements disponibles à la vente	9 198	44 906
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**10 885**	**46 448**

Comptes bancaires courants : il s'agit des disponibilités figurant en comptes euros et dollars U.S. ouverts auprès de la Société Générale, du Crédit Lyonnais et de TD Bank à New York. La Société acquiert régulièrement des dollars U.S. uniquement pour faire face à ses futures dépenses dans cette devise. Aux 31 décembre 2008 et 2009, le solde du compte en dollars US de la Société s'élevait à respectivement 753 et 777 milliers de dollars U.S.

Titres de placement disponibles à la vente : au 31 décembre 2009, les titres de placement disponibles à la vente étaient essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais. Au 31 décembre 2008, la Société avait investi, outre des OPCVM similaires, dans des comptes à terme à taux fixe d'une maturité de trois mois au plus, souscrits auprès de la Société Générale.

Les OPCVM figurant en titres de placements disponibles à la vente sont des OPCVM monétaires, dont l'objectif de gestion est d'offrir un rendement proche de l'EONIA, taux interbancaire de référence, sans risque sur le capital.

Instruments financiers courants

Les instruments financiers courants sont destinés à couvrir les besoins de financement de la Société à plus long terme. La maturité initiale de ces placements peut être supérieure à douze mois, mais aucun de ceux-ci n'avait une maturité supérieure à trois mois aux 31 décembre 2008 et 2009. Les instruments financiers courants de maturité longue bénéficient de garantie en capital et, pour certains instruments et sous certaines conditions, de rendement minimum garanti.

Aux 31 décembre 2008 et 2009, les instruments financiers courants de la Société étaient tous placés auprès de la société de gestion Crédit Agricole Asset Management (« CAAM »). Le tableau suivant donne la juste valeur des instruments financiers courants détenus par la Société aux 31 décembre 2008 et 2009 (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
CAAM - TRESO 9	2 167	2 746
CAAM - IP FUND 2009	20 780	—
Instruments financiers courants	**22 947**	**2 746**

Le tableau suivant montre l'évolution du poste « Autres éléments du résultat global », qui correspond au gain latent de l'exercice sur les instruments financiers courants comptabilisé dans les capitaux propres de la Société, aux 31 décembre 2008 et 2009 (en milliers d'euros), instrument financier courant par instrument financier courant ; cette plus-value latente est comprise dans la juste valeur des instruments financiers courants :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
CAAM - TRESO 9	127	157
CAAM - IP FUND 2009	780	—
Instruments financiers courants	**907**	**157**

Les variations des actifs disponibles à la vente enregistrés en « Autres éléments du résultat global » s'analysent ainsi :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
A l'ouverture de l'exercice	**713**	**907**
Variation de la juste valeur des instruments	194	30
Recyclage dans le compte de résultat dans le poste « Produits / (Charges) financiers, nets »	—	(780)
A la clôture de l'exercice	**907**	**157**

6) Créances courantes et charges constatées d'avance

Les créances courantes et charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	158	299
Créances clients	84	683
Refinancement à recevoir de SOGEBAIL (immobilier)	1 011	—
Refinancement à recevoir de SOGELEASE (mobilier)	685	—
Crédit de TVA	431	1 058
Subventions et aides publiques	708	372

Charges constatées d'avance	786	792
Autres créances	546	12
Contrat de liquidité – position « Trésorerie »	—	122
Crédit d'impôt recherche 2005	946	—
Crédit d'impôt recherche 2007	5 048	—
Crédit d'impôt recherche 2008	4 400	—
Crédit d'impôt recherche 2009	—	3 733
Créances et charges constatées d'avance	**14 803**	**7 071**

Les créances clients sont constituées pour 610 milliers d'euros d'une créance envers Novo Nordisk A/S relative à un contrat signé en décembre 2009 et encaissé en février 2010.

En 2008, dans le cadre du plan de relance de l'économie française, il a été décidé un remboursement immédiat et sans condition des créances de crédit d'impôt recherche figurant au bilan des sociétés éligibles. La Société a obtenu en 2009 le remboursement immédiat de son crédit d'impôt recherche au titre de 2005, 2007 et 2008, et a fait parvenir début 2010 une demande de remboursement de son crédit d'impôt recherche 2009 ; ces créances ont donc été classées en créances courantes.

La valeur nette comptable des créances courantes et charges constatées d'avance est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

Les sommes versées au titre du contrat de liquidité et non utilisées à la clôture pour le rachat d'actions propres sont reportées en créances courantes pour un montant de 122 milliers d'euros sur un versement total au titre du contrat de liquidité de 300 milliers d'euros.

7) Immobilisations corporelles et incorporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Constructions	**Matériel, outillage et autres immobilisations corporelles et incorporelles**	**Immobilisations en cours**	**Total des immobilisations corporelles**
Exercice clos le 31 décembre 2008				
Solde net à l'ouverture	**35**	**1 482**	—	**1 517**
Acquisitions	1 604	871	5 029	7 504
Cessions	—	(32)	—	(32)
Amortissements	(58)	(408)	—	(465)
Solde net à la clôture	**1 581**	**1 913**	**5 029**	**8 523**
Exercice clos le 31 décembre 2009				
Solde net à l'ouverture	**1 581**	**1 913**	**5 029**	**8 523**
Reclassement	5 029	21	(5 029)	21
Acquisitions	—	426	-	426
Cessions	—	(15)	—	(15)
Amortissements	(373)	(639)	—	(1 012)
Solde net à la clôture	**6 237**	**1 706**	**-**	**7 943**

Le tableau ci-dessus inclut des actifs acquis au moyen de contrats de location financement pour lesquels la Société est preneuse. Le tableau suivant résume l'incidence de ces actifs dans les immobilisations corporelles (en milliers

d’euros), hors les actifs acquis dans le cadre de l’opération immobilière réalisée en 2008 (acquisition et rénovation du siège social et de ses principaux laboratoires) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Coût — contrats de location financement	1 138	1 808
Amortissements cumulés	(368)	(707)
Valeur nette comptable	**770**	**1 101**

Les immobilisations financées en crédit-bail garantissent les financements qui y sont adossées.

Le tableau suivant résume l’incidence des actifs acquis dans le cadre de l’opération immobilière réalisée en 2008 (acquisition et rénovation du siège social et de ses principaux laboratoires, voir Note 9) dans les immobilisations corporelles (en milliers d’euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Coût — contrats de location financement	6 633	6 633
Amortissements cumulés	(23)	(397)
Valeur nette comptable	**6 610**	**6 236**

Les plus ou moins value de cessions d’immobilisations sont présentées au compte de résultat en Autres produits ou Autres Charges.

8) Dettes opérationnelles

Ce poste s’analyse comme suit (en milliers d’euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Fournisseurs	6 575	6 022
Dettes fiscales et sociales	1 457	1 765
Autres passifs (subventions en cours)	-	372
Produits constatés d'avance	1 690	210
Total	**9 721**	**8 369**

La valeur comptable des dettes opérationnelles est considérée comme une approximation raisonnable de leur juste valeur estimée.

Comme indiqué ci-dessous, les produits constatés d'avance au 31 décembre 2008 et 2009 étaient principalement afférents aux accords avec Novo Nordisk A/S (en milliers d'euros - pour plus de détails, voir Note 21) :

		Au 31 décembre	
		2008	**2009**
Mugen (subvention européenne)	14	22	—
Platine (subvention FUI / Lyon Biopôle)		158	—
Novo Nordisk A/S		1 510	210
Produits constatés d'avance		**1 690**	**210**

9) Passifs financiers

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Passifs financiers courants		
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	670	—
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	60	—
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	200	—
Location financement – Opération immobilière	491	366
Location financement – Autres	652	339
Autres (Eurotransbio, Vivabio)	—	18
Total des passifs financiers courants	**2 073**	**723**
Passifs financiers non courants		
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	770	770
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	68	68
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	326	326
Oséo IPH 2101 (Aide 4)	—	1 200
Location financement – Opération immobilière	4 558	4 336
Location financement – Autres	647	770
Autres (Eurotransbio, Vivabio)	—	84
Total des passifs financiers non courants	**6 369**	**7 554**
Total des passifs financiers	**8 442**	**8 277**

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.

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.

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-preneur consentie à SOGEBAIL.

Echéanciers

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers (remboursement du principal uniquement) :

Echéancier des passifs financiers	2010	2011	2012	2013	2014 et années suivantes	Total
Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 1)	—	—	225	426	119	**770**
Oséo ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	—	—	20	37	12	**68**
Oséo EUREKA - 03/12/2003 (Aide 3)	—	—	200	126	—	**326**
Oséo IPH 2101 (Aide 4)	—	—	—	—	1 200	**1 200**
Autres (Eurotransbio et Vivabio)	18	20	24	30	10	**102**
Location financement – Opération immobilière	466	488	510	531	4 060	**6 057**
Location financement – Autres	339	354	224	143	48	**1 109**
Avance preneur	(100)	(105)	(111)	(117)	(920)	**(1 354)**
Total	**723**	**757**	**1 092**	**1 176**	**4 529**	**8 277**

Le tableau suivant présente l'échéancier des flux contractuels (principal et intérêts) des emprunts :

Echéancier des passifs financiers	2010	2011	2012	2013	2014 et années suivantes	Total
Oséo ADI - 15/02/2002 (Aide 1)	—	—	225	426	119	**770**
Oséo ADI - 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	—	—	20	37	12	**68**
Oséo EUREKA - 03/12/2003 (Aide 3)	—	—	200	126	—	**326**
Oséo IPH 2101 (Aide 4)	—	—	—	—	1 200	**1 200**
Autres (Eurotransbio et Vivabio)	18	20	24	30	10	**102**
Location financement – Opération immobilière	721	721	721	721	4 644	**7 529**
Location financement – Autres	381	381	238	149	48	**1 198**
Avance preneur	(167)	(167)	(167)	(167)	(1 078)	**(1 747)**
Total	**953**	**955**	**1 261**	**1 322**	**4 955**	**9 446**

Détail des avances remboursables Oséo

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 ».

	En milliers d'euros
Montant total :	2 223
Montant versé :	2 223
Montant remboursé :	1 453
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009 :	**770**

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 ».

	En milliers d'euros
Montant total :	198
Montant versé :	198
Montant remboursé :	130
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009 :	**68**

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 ».

	En milliers d'euros
Montant total :	745
Montant versé :	671
Montant remboursé :	345
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009 :	**326**

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 ».

	En milliers d'euros
Montant total :	2 900
Montant versé :	1 200
Montant remboursé :	—
Valeur nette comptable au 31 décembre 2009 :	**1 200**

Location financement

Modalités de l'opération de financement du Siège social réalisée en 2008

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 m^2 et de bâtiments pour environ 3 000 m^2 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.

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 1er 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 en décembre 2008. Le montant des travaux réalisés s'est s'élevé à 5 236 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 38 milliers d'euros hors taxes, nets des intérêts reçus sur avance-preneur, ont été payés par la Société en 2008. Ces frais accessoires ont été comptabilisés dans le coût de l'ensemble immobilier.

Le montant total investi par la Société sur cette opération immobilière s'est donc élevé à 6 840 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 289 milliers d'euros (hors avance-preneur d'un montant de 1 500 milliers d'euros), a été financé sur fonds propres par la Société.

La réception du bâtiment a eu lieu le 16 décembre 2008.

Détails de la location financement immobilière

Le 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. La transaction 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 2008, et en passifs financiers non courants pour la partie remboursable au-delà de cette période
- 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 à la le 1er janvier 2009, et s'étend sur la durée résiduelle de l'échéancier de la Tranche A, soit environ 11 années et 5 mois. 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 1er janvier 2009, un taux fixe de 4,24%. Le taux moyen de du financement de la tranche B s'élève donc à 4,19% à la date de mise en loyer.
- Une avance-preneur de 1 500 milliers d'euros versée par la Société à SOGEBAIL, et nantie au profit de cette dernière. Cette avance-preneur, 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-preneur a été déduit du passif financier de l'opération.

L'impact sur les passifs financiers de l'opération immobilière décrite ci-dessus est détaillé dans le tableau ci-dessous (en milliers d'euros) :

	Au décembre	
	2008	**2009**
Acquisition de l'ensemble immobilier	99	104
Travaux de rénovation	486	362
Avance-preneur	(94)	(100)
Passif financier – Opération immobilière - part courante	**491**	**366**
Acquisition de l'ensemble immobilier	1 407	1 303
Travaux de rénovation	4 505	4 287
Avance-preneur	(1 354)	(1 254)
Passif financier – Opération immobilière - part non courante	**4 558**	**4 336**
Passif financier – Opération immobilière	**5 049**	**4 702**

Synthèse des locations financements (immobilières et autres)

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	
	2008	**2009**
A échéance d'un an	1 048	935
A échéance entre 1 an et 5 ans	3 727	3 586
A échéance supérieure à 5 ans	2 919	2 459

Valeur nominale des dettes liées aux contrats de location financement	**7 694**	**6 980**
Charge financière future sur les contrats de location financement	(1 347)	(1 169)
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	**6 347**	**5 811**

La valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement peut être analysée comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
A échéance d'un an	806	705
A échéance entre 1 an et 5 ans	3 187	2 852
A échéance supérieure à 5 ans	2 354	2 254
Valeur actuelle des dettes liées aux contrats de location financement	**6 347**	**5 811**

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 7 801 milliers d'euros et 8 060 milliers d'euros aux 31 décembre 2008 et 2009.

10) Provisions

Le tableau suivant détaille les provisions inscrites au bilan consolidé aux 31 décembre 2008 et 2009 (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Provision liée à la décision prise d'arrêter le recrutement de patients dans une étude clinique menée par la Société	761	120
Provision afférente à l'ancien siège social	264	18
Prime de délocalisation	—	35
Provisions	**1 025**	**173**

La Société a décidé en 2008 d'arrêter le recrutement et le traitement de patients dans l'une de ces études cliniques réalisées avec l'un de ses candidat-médicaments dans l'attente d'une analyse intérimaire des données cliniques qui a été conduite au premier trimestre 2009. Au 31 décembre 2009, la Société a provisionné le solde des dépenses liées à ses obligations contractuelles et restant à décaisser en 2010 au titre de cette étude, soit 120 milliers d'euros.

La société ayant déménagé de son ancien siège social le 1er janvier 2009, une provision a été constituée pour tenir compte de l'obligation contractuelle faite à la société de s'acquitter du loyer jusqu'à l'échéance du bail.

Une provision de 35 milliers d'euros a été constituée pour tenir compte d'engagements contractuels avec certains salariés délocalisés suite à la fermeture du site de Dardilly.

11) Avantages au personnel

Comme indiqué en Note 2 h, la Société a évalué pour la première fois au 31 décembre 2002, le montant des avantages au personnel (engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite) et a estimé sur cette base la valeur de ces mêmes engagements au 1er janvier et au 31 décembre 2001, sans dégager d'écart actuariel, ce dernier étant présumé non significatif. Pour mémoire, ces indemnités ne seront dues qu'aux salariés quittant l'entreprise de façon concomitante à leur départ en retraite.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Hypothèses économiques		
Taux d'actualisation	5,25%	5,00%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	3,0%	3,00%
Hypothèses démographiques		
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 2004-2006	INSEE TD/TV 2004-2006
Mobilité annuelle	Ensemble du personnel	Ensemble du personnel
16-24 ans	15%	15%
25-29 ans	12%	12%
30-34 ans	9%	9%
34-39 ans	6%	6%
40-44 ans	3%	3%
45-49 ans	1%	1%
+50 ans	0%	0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Valeur actualisée des obligations financées	—	—
Juste valeur des actifs du régime	—	—
Valeur actualisée des obligations non financées	241	278
Pertes actuarielles non reconnues	—	—
Coût des services passés non reconnu	—	—
Provision inscrite au bilan	**241**	**278**

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Coût des services rendus	46	48
Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice	6	(38)
Coût financier	9	27
Total	**61**	**37**

Le montant total des cotisations comptabilisées en charges de l'exercice, au titre de régimes à cotisations définies, s'est élevé à 394 milliers d'euros pour l'exercice 2009 (412 milliers d'euros pour l'exercice 2008).

12) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2008 et 2009 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 0,05 euros par action, en milliers d'actions) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Actions ordinaires, ouverture de l'exercice	25 170	25 912
Augmentation de capital résultat de l'exercice de stock-options, de BSA ou attribution d'actions gratuites	742	—
Augmentation de capital résultant d'une levée de fonds sur les marchés de capitaux	—	10 725
Actions ordinaires, clotûre de l'exercice	**25 912**	**36 637**

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

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 1er 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 milllion d'euros.

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

	BSPCE	**BSA**	**Options de souscription**
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**

	BSPCE	BSA	Options de souscription
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**

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 2009, les 40 990 options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 819 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action. Chaque BSA en circulation au 31 décembre 2009 donne droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle de nominal 0,05 euro par action.

Au 31 décembre 2009, les BSA et options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 1 054 798 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 BSA_{2003} et 28 500 options de souscription (« $Stock\text{-}Options_{2003}$ »). Les BSA_{2003} ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les $Stock\text{-}Options_{2003}$ attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1er juillet 2003. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) et à l'exercice de certaines $Stock\text{-}Options_{2003}$, il restait, au 31 décembre 2009, 22 290 $Stock\text{-}Options_{2003}$ exerçables représentant un total de 445 800 actions ordinaires. Suite à l'expiration du délai d'exercice des BSA_{2003} le 1er juillet 2008, ceux-ci ont été annulés.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« $Stock\text{-}Options_{2004}$ »). Les $Stock\text{-}Options_{2004}$ 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 $Stock\text{-}Options_{2004}$, il restait, au 31 décembre 2009, 18 700 $Stock\text{-}Options_{2004}$ exerçables représentant un total de 374 000 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 (« BSA_{2007} »). 199 998 de ces BSA_{2007} ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Comité scientifique par le Directoire le 25 mars 2008.

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 (« BSA_{2008} »). 35 000 de ces BSA_{2008} ont été attribuées à un membre indépendant du Conseil de Surveillance par le Directoire le 19 janvier 2009.

Les opérations sur les actions gratuites au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« $Actions\ Gratuites_{2006}$ »). 751 000 de ces $Actions\ Gratuites_{2006}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril 2006. Les $Actions\ Gratuites_{2006}$ 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 $Actions\ Gratuites_{2006}$ 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 (« $Actions\ Gratuites_{2007}$ »). 1 050 690 de ces $Actions\ Gratuites_{2007}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 25 mars 2008. Suite au départ d'un salarié, 6 800 $Actions\ Gratuites_{2007}$ ont été reversées au plan en avril. 6 860 $Actions\ Gratuites_{2007}$ ont été de nouveau attribués à des salariés par le Directoire le 30 avril 2008. 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 26 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé l'annulation des 249 250 Actions Gratuites$_{2007}$ non encore attribués et à autoriser l'émission de 250 000 actions gratuites nouvelles (« Actions Gratuites$_{2008}$ »).

249 100 de ces Actions Gratuites$_{2008}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 1er juillet 2008.

Au 31 décembre 2009, compte-tenu des annulations d'actions gratuites consécutives aux départs de salariés, il restait respectivement 1 050 000 et 249 100 Actions Gratuites$_{2007}$ et Actions Gratuites$_{2008}$ en circulation, soit un total de 1 299 100 actions gratuites à acquérir par les bénéficiaires à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution, soit respectivement le 25 mars et 30 avril 2010 pour les Actions Gratuites$_{2007}$ et le 1er juillet 2010 pour les Actions Gratuites$_{2008}$.

Au 31 décembre 2009, il restait par ailleurs 900 Actions Gratuites$_{2008}$ à attribuer.

A la date d'enregistrement du Document de référence, il reste 255 960 actions à acquérir par les bénéficiaires, à savoir 6 860 actions à compter du 30 avril 2010 pour les Actions Gratuites$_{2007}$ et 249 100 actions à compter du 1er juillet 2010 pour les Actions Gratuites$_{2008.}$

Les Actions Gratuites$_{2007}$ et les Actions Gratuites$_{2008}$ sont soumises à une période d'indisponibilité de respectivement deux ans et quatre ans pendant laquelle les actions ne seront pas cessibles à l'issue de leur acquisition définitive.

Les mouvements sur les actions gratuites s'analysent comme suit :

	Actions gratuites
Solde initial — 23 septembre 1999	**—**
Actions gratuites octroyées le 24 avril 2006	751 000
Solde au 31 décembre 2007	**751 000**
Actions gratuites octroyées le 25 mars 2008	1 050 690
Actions gratuites octroyées le 30 avril 2008	6 860
Actions gratuites octroyées le 1er juillet 2008	249 100
Actions gratuites caduques en 2008	(16 550)
Actions gratuites émises en 2008	(742 000)
Solde aux 31 décembre 2008 et 2009	**1 299 100**

13) 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 sous plusieurs formes :

- Avances conditionnées remboursables sous certaines conditions,
- Subventions d'investissement ou d'exploitation, et
- Crédits d'impôt recherche.

Les avances conditionnées et emprunts auprès des collectivités publiques font l'objet de plusieurs contrats ou avenants différents avec l'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (« Anvar »), devenue Oséo en 2006. Oséo ayant acté, en 2006, les fins des programmes liés aux financements publics conditionnés ADI et EUREKA, ces avances ont toutes été reclassées en emprunts au 31 décembre 2006 (voir Note 10).

Le montant des subventions d'exploitation et du crédit d'impôt recherche présentés au compte de résultat sur la ligne « financements publics de dépenses de recherche » s'analyse comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Subvention du Ministère de la recherche	(51)	—
Subvention Allostem de la Commission Européenne	—	2
Subvention Mugen de la Commission Européenne	(3)	(3)
Subvention ANR (projet Humice)	176	—
Subvention ANR (projet Picostim)	8	—
Subvention Cancer immunotherapy	195	—
Subvention Deminap	416	213
Subvention ANR (projet ENH-NK)	93	66
Subvention projet Platine (FUI / Lyon Biopôle)	142	284
Subvention GR-CAV1 (Fonds de compétitivité des entreprises)	—	12
Subvention projet Vivabio (Oseo ISI)	—	81
Crédit d'impôt recherche	4 498	3 752
Financements publics de dépenses de recherche	**5 474**	**4 407**

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 2f, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé au sein des produits opérationnels au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007	98	
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2008	4 400	20
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2009	—	3 732
Crédit d'impôt recherche	**4 498**	**3 752**

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions,
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

14) Coûts de propriété intellectuelle

Les coûts de propriété intellectuelle s'analysent comme suit (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Licences	(607)	(1 441)
Options sur licences	(73)	(54)
Autres frais sur brevets	(202)	(148)
Coûts de propriété intellectuelle	**(882)**	**(1 643)**

Pour l'acquisition de droits de propriété intellectuelle auprès de tiers, et en dehors des acquisitions de brevets, la Société conclut trois types différents d'accords :

- Les accords d'option exclusive limitée dans le temps, qui correspondent à une période d'exclusivité pendant laquelle la Société évalue l'opportunité de prendre en licence les droits de propriété intellectuelle concernés, et en contrepartie de quoi elle verse généralement une indemnité d'option et prend en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents sur les droits sujets de l'option.

- Les accords de licence exclusive, dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente, et en contrepartie de quoi la Société prend en charge les frais de propriété intellectuelle passés ou présents et verse notamment des coûts d'accès à la technologie, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur vente.

- Des accords de collaboration et de licences exclusives, comprenant une partie de collaboration exclusive sur un programme de travail spécifique ou dans un domaine spécifique, dont la durée est limitée dans le temps, et une partie de licence exclusive dont la durée varie en fonction des conditions contractuelles mais qui généralement s'étend sur la durée de vie de la propriété intellectuelle sous-jacente. La Société verse en contrepartie des ces accords des frais de recherche et développement pour la partie de collaboration exclusive et, pour la partie licence exclusive, notamment des coûts d'accès à la technologie, des frais de propriété intellectuelle, des paiements d'étapes en fonction de la réalisation de certains jalons, et, en cas de commercialisation des produits ou technologies faisant l'objet de la propriété intellectuelle licenciée, des royalties sur vente.

15) Achats consommés de matières, produits et fournitures, autres achats et charges externes

Les achats consommés de matières, produits et fournitures comprennent principalement le coût d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et consommés au cours de l'exercice.

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Sous-traitance	(7 498)	(6 566)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(480)	(619)
Locations, maintenance et charges d'entretien	(1183)	(1 024)
Frais de déplacements et de congrès	(953)	(734)
Honoraires non scientifiques	(902)	(451)
Marketing, communication et relations publiques	(498)	(372)
Télécommunications	(88)	(109)
Assurance	(139)	(119)
Frais bancaires	(21)	(24)
Autres	(80)	56
Jetons de présence	(105)	(98)
Autres achats et charges externes	**(11 947)**	**(10 059)**

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique, études de tolérance et autres expériences modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.). Les coûts correspondants sont enregistrés en sous-traitance.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche et développement.

Jusqu'en décembre 2008, la Société était locataire de ses principaux locaux (cf. Note 23). Elle encourait par ailleurs des coûts externes de fourniture d'utilités ainsi que pour l'entretien de son laboratoire et de ses bureaux. L'investissement dans le nouveau siège social est amorti à compter du 1er janvier 2009.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour partie externalisés. Ces services vont de la conception de site web à l'organisation de conférences de presse.

Pour les exercices clos le 31 décembre 2008 et 2009, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de formation du personnel ainsi que les charges liées au personnel intérimaire employé par la Société.

16) Charges de personnel autres que les paiements en actions

Le Groupe employait 80 personnes au 31 décembre 2009, contre 89 au 31 décembre 2008.

17) Paiements en actions

Les paiements en actions s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
ESOP 2004	14	—
Actions gratuites 2006	469	—
Actions gratuites 2007, y compris contributions sociales	929	1 242
Actions gratuites 2008, y compris contributions sociales	100	471
BSA 2007	62	62
Paiements en actions	**1 574**	**1 774**

Les principales hypothèses utilisées pour la détermination de la charge résultant de paiements en actions par application du modèle Black-Scholes de valorisation des options ont été les suivantes :

	Antérieurement à 2005	**2005**
Rendement en dividende :	Néant	Néant
Volatilité :	55%	60%
Taux d'intérêt sans risque :	3%	3%

Les prix d'exercice, durée de vie estimée et juste valeur des actions sous-jacentes à la date d'émission des options ont été utilisées pour la valorisation de chaque catégorie de rémunérations en actions. La rotation moyenne pondérée du personnel a été estimée à 1% et les probabilités suivantes d'introduction sur un marché boursier ont été utilisées pour chaque catégorie d'options lors de l'émission :

- 20% pour les options émises en 2001 (BSA_{2001}) et 2002 ($BSPCE_{2001}$),
- 30% pour les options émises en 2003 (BSA_{2003} and $ESOP_{2003}$),
- 50% pour les options émises en 2005 ($ESOP_{2004}$),
- 75% pour les actions gratuites attribuées en 2006 (Actions gratuites 2006).

L'information détaillée sur le nombre d'options par catégories et les prix d'exercice est présentée en Note 13.

Les actions gratuites distribuées en 2008 (AGA_{2007} et AGA_{2008}) ont supporté des cotisations patronales supplémentaires payées par la Société pour des montants respectifs de 198 et 32 milliers d'euros.

La Société a décidé de modifier les conditions d'acquisition des droits des actions gratuites 2007 et 2008, distribuées en 2008. Durant la période de douze mois se terminant le 31 décembre 2009, les paiements en actions reflètent notamment l'accélération de la période d'acquisition des droits de ces actions. Il n'y aura pas d'autre charge pour les paiements en actions en relation avec les actions gratuites 2007 et 2008 dans les périodes comptables suivantes.

18) Autres produits et autres charges

Les autres charges s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Impôts et taxes	(186)	(185)
Immobilisations mises au rebut	—	(12)
Provision pour dépréciation	(75)	(62)
Autres charges	**(261)**	**(259)**

19) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Intérêts sur emprunts et locations financement	(78)	(334)
Gains / (pertes) de change	42	4
Revenus et produits de cession d'actifs financiers y compris recyclage des réserves sur actifs financiers disponibles à la vente cédés	1 190	1 240
Produits / (charges) financiers, nets	**1 154**	**910**

Les gains et pertes de change sont afférents à la conversion du compte bancaire en dollars U.S. La Société utilise ce compte pour régler les factures libellées en dollars U.S. Les gains et pertes enregistrés sont des différences latentes.

Les revenus et produits de cession d'actifs financiers sont essentiellement constitués des plus-values de cession de valeurs mobilières de placement. Aucun intérêt significatif n'a été reçu.

La Société n'a pas versé d'intérêt significatif au cours des exercices présentés.

20) Impôts sur les bénéfices

Selon la législation en vigueur, les Sociétés du Groupe disposent de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total cumulé de 80 millions d'euros au 31 décembre 2009.

21) Revenus des accords de collaboration et de recherche

Il s'agît essentiellement des revenus liés aux accords signés avec novo Nordisk A/S.

Les revenus 2009 liés aux accords signés avec Novo Nordisk A/S se composent des éléments suivants :

- De financement de recherche et développement lié à différentes collaborations,
- D'un paiement forfaitaire à la signature de l'accord, reçu intégralement en 2006 mais dont la comptabilisation a été étalée sur la durée initialement prévue pour la partie collaboration de l'accord, soit trois ans (avril 2006 – mars 2009, et
- D'un paiement d'étape correspondant au franchissement avec succès d'une étape dans le développement d'un projet (IPH 24), début 2009.

22) Engagements hors bilan

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes. Les obligations chiffrées en la matière sont gardées confidentielles pour des raisons commerciales.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d'approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une des substances actives utilisées par la Société. Outre l'obligation contractuelle d'exclusivité l'engagement d'achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d'une indemnité de rupture 250 milliers d'euros en cas d'arrêt anticipé du contrat.

La Société a signé en octobre 2007 un contrat de développement et de production avec la société SIGMA ALDRICH division SAFC PROLIGO, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une des substances actives utilisées par la Société. A l'achèvement de la dernière phase de développement, si la Société choisit de confier la fabrication du produit à un tiers, elle sera redevable d'une indemnité de rupture de 5,0 millions d'euros diminuée des sommes déjà versées par celle-ci à SAFC dans le cadre de ce contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

IPH Services SAS, filiale à 100% de la Société prend en location des locaux à Lyon.

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) Litiges

Innate Pharma a signé en janvier 2004 un contrat de licence exclusive avec la société allemande Bioagency AG pour toutes les revendications de deux familles de brevets (licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1201). La société Bioagency AG prétend avoir résilié unilatéralement ce contrat en août 2009, résiliation qui a été immédiatement contestée par Innate Pharma, celle-ci considérant le contrat de licence comme étant toujours en

vigueur. BioAgency a alors entamé des poursuites contre Innate Pharma pour contrefaçon. Le montant des dommages et intérêts demandés à ce titre par Bioagency AG s'élève à 2,0 millions d'euros.

Innate Pharma considère, d'une part, que le contrat est toujours en vigueur et que, d'autre part, les poursuites en contrefaçon sont infondées. Par ailleurs, Innate Pharma estime que le tribunal saisi par Bioagency est incompétent pour prononcer la résiliation du contrat invoquée par Bioagency.

La Société a à son tour attaqué Bioagency AG considérant que celle-ci, par son action, avait réussi à obtenir des informations confidentielles sur les recherches de la Société préjudiciables pour celle-ci. A ce titre, la Société a également intenté une action en justice et réclamé 6.0 millions d'euros de dommages et intérêts à Bioagency AG.

Ce litige a été porté devant la justice par les deux parties. Compte-tenu des délais observés dans la résolution de ce type de litige, de la contestation effectuée par la Société qui considère avec ses conseils que sa position est fondée et l'incertitude inhérente à la résolution de ce type de litige, la Société considère qu'il s'agît d'un passif éventuel qui n'a pas fait l'objet d'une provision dans les comptes.

24) 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	
	2008	**2009**
Salaires et autres avantages à court terme	1 058	1 000
Cotisations de retraite complémentaire	11	10
Paiements en actions	1 161	1 250
Rémunération des membres du comité exécutif	**2 230**	**2 260**

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 18.

Membres du Conseil de Surveillance

La Société a comptabilisée une provision de 98 milliers d'euros pour les jetons de présence relatifs à l'exercice 2009 qui devraient être versés courant 2010.

Une dépense de 62 milliers d'euros a été comptabilisée 2009 au titre du paiement en actions lié aux BSA distribués aux membres du Conseil de Surveillance.

Novo Nordisk A/S est membre du Conseil de Surveillance. Le 28 mars 2006, la Société a signé un accord stratégique de collaboration et de licence avec cette société. Cet accord, mutuellement exclusif, concerne le développement de produits ciblant l'une des plate-formes de la Société, à savoir la pharmacologie des cellules Natural Killers (« NK »). Cet accord comprend des droits et obligations pour les deux parties. Il s'est terminé au 28 mars 2009.

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.

En 2009, la Société a signé divers contrats de courte durée avec Novo Nordisk /AS portant sur des collaborations ciblées sur des produits issus de la collaboration.

En vertu des différents contrats, la Société a reçu des revenus décrits en Note 22 ci-dessus.

Aux 31 décembre 2009, la créance vis-à-vis de Novo Nordisk A/S s'élevait à 0,6 million d'euros.

Filiales

La Société est liée à ses filiales par des contrats de gestion des relations intra-groupe. Ces relations sont réalisées à des conditions standards.

Divers

Au 31 décembre 2009, la Société n'a pas observé de lien de direction et/ou capitalistique entre les principaux fournisseurs utilisés en 2009 et les membres de son Conseil de Surveillance, de son Directoire et de son Comité Exécutif.

25) 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	
	2008	**2009**
Résultat de l'exercice	(11 862)	(14 626)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers)	25 665	26 299
Résultat de base par action (€ par action)	(0,46)	(0,56)

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 2008 et 2009, 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	
	2008	**2009**
Résultat de l'exercice	(11 862)	(14 626)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (en milliers)	25 665	26 299
Ajustement pour effet dilutif des bons et options de souscription d'actions	—	—
Résultat dilué par action (€ par action)	(0,46)	(0,56)

26) Evénements postérieurs à la clôture

Néant.

27) Compte de résultat par fonction

Le compte de résultat par fonction se présente comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Revenus des accords de collaboration et de licence	7 364	3 243
Financements publics de dépenses de recherche	5 474	4 407
Autres revenus	86	65
Produits opérationnels	**12 924**	**7 716**
Dépenses de recherche et développement	(20 897)	(18 032)
Frais généraux	(5 043)	(5 219)
Charges opérationnelles nettes	**(25 940)**	**(23 251)**
Résultat opérationnel	**(13 016)**	**(15 535)**
Produits / (charges) financiers, nets	1 154	910
Résultat de l'exercice	**(11 862)**	**(14 626)**

20.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES 2009

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 2009, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société INNATE PHARMA, 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 le changement de méthode comptable intervenu à compter du 1er janvier 2009, résultant de la comptabilisation en charges des produits utilisés dans le cadre des activités de recherche et développement suite à l'amendement de la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles » selon les modalités exposées dans la note 2c de l'annexe aux comptes consolidés.

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 :

Changement comptable

La note 2c de l'annexe aux comptes consolidés expose le changement de méthode comptable intervenu au cours de l'exercice suite à l'application de l'amendement de la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles » relatif à la comptabilisation en charges des produits utilisés dans le cadre des activités de recherche et développement. Conformément à la norme IAS 8, l'information comparative relative à l'exercice 2008, présentée dans les comptes consolidés, a été retraitée pour prendre en considération de manière rétrospective l'application de cet amendement. En conséquence, l'information comparative diffère des comptes consolidés publiés au titre de l'exercice 2008.

Dans le cadre de notre appréciation des principes comptables suivis par votre société, nous avons examiné le correct retraitement des comptes de l'exercice 2008 et l'information donnée à ce titre dans la note 2c de l'annexe aux comptes consolidés.

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 2n 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.

La note 2o expose le traitement des rémunérations en actions octroyées aux employés et aux personnes physiques fournisseurs de services.

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 2v 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 2v 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.

La note 23 de l'annexe mentionne le litige existant avec la société Bioagency AG. Nous nous sommes assurés que la société a donné les informations appropriées sur les risques inhérents à ce litige sur la base des informations disponibles à la date d'arrêté des comptes.

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 données dans le rapport sur la gestion du groupe.

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

Fait à Marseille, le 20 avril 2010

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA **Membre de PKF INTERNATIONAL**	**PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT**
Guy CASTINEL	François CALLENS

20.3 COMPTES SOCIAUX ANNUELS AU 31 DÉCEMBRE 2009

NORMES FRANÇAISES

Bilan
(en milliers d'euros)

	Note	Au 31 décembre 2008	2009
Actif			
Actif immobilisé			
Immobilisations incorporelles	3	45	76
Constructions	4	—	—
Installations techniques, matériel et outillage	4	376	254
Autres immobilisations corporelles	4	201	258
Avances et acomptes		64	—
Immobilisations financières	5	445	426
Total actif immobilisé		**1 132**	**1014**
Actif circulant			
Clients et comptes rattachés	6	84	683
Autres créances	7	15 380	6 786
Valeurs mobilières de placement	8	31 239	47 493
Disponibilités	8	1 274	1 344
Total actif circulant		**47 977**	**56 307**
Comptes de régularisation			
Charges constatées d'avance	9	4 388	3 596
Total comptes de régularisation		**4 388**	**3 596**
Total de l'actif		**53 497**	**60 917**

Bilan
(en milliers d'euros)

	Note	Au 31 décembre 2008	2009
Passif			
Capitaux propres			
Capital	10	1 296	1 832
Prime d'émission	10	80 062	102 643
Autres réserves		65	65
Report à nouveau		(32 651)	(41 213)
Résultat de l'exercice		(8 562)	(13 329)
Provisions réglementées	12	120	75
Total capitaux propres		**40 330**	**50 073**
Provisions pour risques et charges			
Provisions pour risques et charges	12	1 025	173
Pensions et obligations similaires	12	241	268
Total provisions pour risques et charges		**1 265**	**441**
Dettes			
Emprunts et dettes	13	2 186	2 466
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		6 476	5 945
Dettes fiscales et sociales		1 444	1 602
Autres dettes		286	180
Produits constatés d'avance	14	1 510	210
Total des dettes		**11 902**	**10 403**
Total du passif		**53 497**	**60 917**

Compte de résultat
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos le 31 décembre 2008	2009
Chiffre d'affaires	14	7 550	3 688
Subventions d'exploitation	11	1 026	475
Reprises sur amortissements, provisions, transfert de charges	12	194	956
Autres revenus		32	56
Total des produits d'exploitation		**8 802**	**5 176**
Achats de matières premières et autres approvisionnements	15	(2 293)	(2 110)
Autres achats et charges externes	16	(12 617)	(14 042)
Impôts taxes et versements assimilés		(203)	(185)
Salaires et traitements	17	(4 128)	(4 301)
Charges sociales	17	(2 192)	(1 998)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	18	(308)	(318)
Dotations aux provisions pour risques et charges	12	(1 035)	(62)
Autres charges		(182)	(103)
Total des charges d'exploitation		**(22 957)**	**(23 120)**
Résultat d'exploitation		**(14 155)**	**(17 944)**
Produits / (charges) financiers, nets	19	1 079	738
Résultat courant avant impôt		**(13 076)**	**(17 206)**
Produits / (charges) exceptionnels, nets	20	17	132
Crédit d'impôt recherche	21	4 498	3 746
Résultat de l'exercice		**(8 562)**	**(13 329)**

Tableau des flux de trésorerie
(en milliers d'euros)

	Note	Exercice clos le 31 décembre 2008	2009
Flux de trésorerie liés à l'activité			
Résultat net comptable		(8 562)	(13 329)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :			
Amortissements et provisions		1 343	(51)
(Plus) / moins values sur cession et mises au rebut d'actifs		11	(86)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		(9 000)	6 941
(Gains) / pertes de change sur compte bancaire en USD		(21)	(4)
Flux de trésorerie généré par l'activité		**(16 230)**	**(6 529)**
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
Acquisitions d'immobilisations		(800)	(22)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**(800)**	**(22)**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Produit net de l'émission d'actions	10	—	23 117
Encaissements provenant de nouveaux emprunts		73	1 200
Remboursements d'emprunts		(622)	(920)
Apport en compte courant aux filiales		—	(231)
Rachat d'actions propres		—	(294)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		**(549)**	**22 872**
Gains / (pertes) de change sur la trésorerie		21	4
Variation de la trésorerie		**(17 558)**	**16 325**
Trésorerie à l'ouverture		50 070	32 512
Trésorerie à la clôture		**32 512**	**48 837**
Dont :			
Disponibilités		*1 274*	*1 344*
Valeurs mobilières de placement		*31 239*	*47 493*
Total de la trésorerie à la clôture		***32 512***	***48 837***

Tableau de variation des capitaux propres
(en milliers d'euros)

	Note	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission	Réserves et report à nouveau	Autres réserves	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total capitaux propres
Solde au 31 décembre 2007		**25 170**	**1 259**	**80 122**	**(25 028)**	**40**	**(7 623)**	**150**	**48 920**
Affectation du résultat 2007		-	-	-	(7 623)	-	7 623	-	-
Résultat de l'exercice 2008		-	-	-	-	-	(8 562)	-	(8 562)
Acquisition définitive des AGA 2006		742	37	(50)	-	13	-	-	-
Attribution des BSA 2007, mars 2008		-	-	2	-	-	-	-	2
Attribution des AGA 2007, mars et avril 2008, et attribution des AGA 2008, juillet 2008		-	-	(12)	-	12	-	-	-
Dotation nette aux amortissements dérogatoires		-	-	-	-	-	-	(30)	(30)
Solde au 31 décembre 2008		**25 912**	**1 296**	**80 062**	**(32 651)**	**65**	**(8 562)**	**120**	**40 330**
Affectation du résultat 2008		-	-	-	(8 562)	-	8 562	-	-
Résultat de l'exercice 2009		-	-	-	-	-	(13 329)	-	(13 329)
Attribution des BSA 2008, janvier 2009		-	-	-	-	-	-	-	-
Augmentation de capital, décembre 2009		10 725	536	22 581	-	-	-	-	23 117
Dotation nette aux amortissements dérogatoires								(45)	(45)
Solde au 31 décembre 2009		**36 637**	**1 832**	**102 643**	**(41 213)**	**65**	**(13 329)**	**75**	**50 073**

Notes aux états financiers

1) Faits caractéristiques de l'exercice

Les circonstances qui affectent la comparabilité des exercices présentés sont essentiellement celles décrites ci-dessous.

2) Principes comptables

a) Base de préparation

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06 et n° 2002-10 relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005.

b) Changements de réglementation et de méthodes comptables

Aucun changement de réglementation ni de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

b1) Traitement des 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.

b2) 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. Toutefois, la part de ces éléments non consommée à la clôture de l'exercice doit être inscrite en charges constatées d'avance, en application du Plan Comptable Général.

c) Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

c1) Amortissement économique pour dépréciation

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode linéaire sur la durée d'utilisation estimée des biens. Les agencements de biens loués sont amortis sur la durée la plus courte de leur durée d'utilisation propre ou de la durée du contrat de location.

Les durées d'amortissement retenues sont les suivantes :

Agencements et aménagements des constructions	10 ans
Installations techniques, matériel et outillage	5 ans
Matériel et mobilier de bureau	5 ans
Matériel informatique	3 ans

c2) Amortissement dérogatoire

Un amortissement fiscal est constaté sur le matériel et outillage affecté à la recherche. Pour les investissements réalisés à ce titre entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2009, la Société a opté pour l'application du coefficient dégressif majoré.

En application de la réglementation comptable française, l'avantage fiscal correspondant à l'excédent de l'amortissement fiscal sur l'amortissement économique est porté au passif au compte amortissement dérogatoire, qui est présenté au bilan dans les capitaux propres en « Provisions réglementées ».

d) Immobilisations incorporelles

Une immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si :

- il est probable que les avantages économiques futurs attribuables à l'actif iront à la Société ; et
- le coût de cet actif peut être évalué de façon fiable.

Pour apprécier le degré de certitude attaché aux flux d'avantages économiques futurs attribuables à l'utilisation de l'actif, la direction exerce son jugement sur la base des indications disponibles lors de la comptabilisation initiale de cet actif.

d1) Frais de recherche et de développement

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Cette méthode est conforme au traitement comptable adopté par la Société antérieurement au changement de réglementation.

La Société sous-traite l'essentiel de ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Ces dépenses sont comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes. La détermination du degré d'avancement nécessite de recourir à des estimations.

d2) Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées sont évalués à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. Ces éléments sont amortis sur la durée de leur utilisation par la Société, selon les coefficients annuels suivants :

Brevets	20%
Logiciels	50%

e) Disponibilités et placements

Les disponibilités comprennent les espèces et toutes les valeurs qui, en raison de leur nature, sont immédiatement convertibles en espèces pour leur montant nominal.

Les valeurs mobilières de placement détenues par la Société sont des titres non représentatifs d'une quote-part de capital, dont l'achat constitue un placement de trésorerie transitoire ou permanent, non spéculatif. L'objectif de la Société est d'obtenir une rentabilité minimale mesurée en général en référence à l'EONIA, par la perception d'un revenu (dividendes ou intérêts) et/ou par la réalisation d'une plus-value 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.

f) Impôt sur les bénéfices et crédit d'impôt recherche

L'impôt sur les bénéfices est comptabilisé selon la méthode de l'impôt exigible. Dans cette méthode, la charge d'impôt de l'exercice est le montant dû à l'Etat, le produit d'impôt de l'exercice est le crédit d'impôt octroyé par l'Etat au titre de l'exercice, et il n'est pas tenu compte de l'impôt différé résultant des effets futurs des différences temporaires et déficits fiscaux reportables.

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) reçoivent un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les bénéfices dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

g) Avances conditionnées et autres formes d'aides publiques

La Société bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Les subventions publiques sont inscrites à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- les subventions seront reçues.

Les avances reçues de l'Etat comportent généralement une part dont le remboursement est obligatoire, classée en emprunts, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées. Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres ».

Une subvention publique à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel la créance devient acquise.

Les subventions d'investissement sont comptabilisées dans le résultat exceptionnel de l'exercice d'octroi.

h) Provisions

Des provisions sont comptabilisées lorsque la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable que le versement d'avantages économiques sera nécessaire pour régler cette obligation et qu'une estimation fiable du montant de l'obligation peut être effectuée. Lorsque la Société s'attend à ce qu'une provision soit remboursée, par exemple dans le cadre d'un contrat d'assurance, le remboursement est constaté comme un actif distinct uniquement lorsqu'il est virtuellement certain.

i) Reconnaissance du chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond principalement aux revenus générés par les accords de licence et aux projets de recherche et développement conclus avec les sociétés pharmaceutiques. Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants reçus avant que les critères de reconnaissance du chiffre d'affaires décrits ci-avant ne soient remplis, sont comptabilisés en produits constatés d'avance.

Lorsque les paiements reçus sont soumis à une condition résolutoire, le chiffre d’affaires est comptabilisé et une provision pour risques est constituée à hauteur du chiffre d’affaires dégagé.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée lorsque la recouvrabilité des montants facturés s’avère incertaine.

Le chiffre d’affaire se compose également de la refacturation intra-groupe des différentes conventions régissant les relations du Groupe, ainsi que la refctauration de certains frais.

3) Immobilisations incorporelles

Les variations des immobilisations incorporelles s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Logiciels	Brevets	Total
Exercice clos le 31 décembre 2008			
Solde net à l'ouverture	**23**	**27**	**50**
Acquisitions	43	—	43
Amortissements et provisions	(42)	(6)	(48)
Solde net à la clôture	**24**	**21**	**45**
Exercice clos le 31 décembre 2009			
Solde net à l'ouverture	**24**	**21**	**45**
Acquisitions	82	—	82
Amortissements et provisions	(46)	(5)	(51)
Solde net à la clôture	**60**	**16**	**76**

4) Immobilisations corporelles

Les variations des postes constructions et installations techniques, matériel et outillage s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Constructions	Installations techniques, matériel et outillage	Autres immobilisations corporelles	Total
Exercice clos le 31 décembre 2008				
Solde net à l'ouverture	34	415	103	552
Acquisitions	—	140	159	298
Cessions	—	(18)	(13)	(248)
Amortissements	(34)	(160)	(48)	(26)
Solde net à la clôture	—	**376**	**201**	**576**
Exercice clos le 31 décembre 2009				
Solde net à l'ouverture	—	**376**	**201**	**576**
Acquisitions	—	**90**	**133**	**223**
Cessions		**(66)**	**(2)**	**(68)**
Amortissements		**(141)**	**(80)**	**(221)**
Solde net à la clôture		**259**	**252**	**512**

5) Immobilisations financières

Au 31 décembre 2009, la Société détenait 100% des titres de deux filiales : IPH Services SAS, société de droit français, et Innate Pharma, Inc., société de droit américain, dont le rôle initial est la représentation des intérêts de la Société aux Etats-Unis. Le montant des immobilisations financières au 31 décembre 2009 comprenait essentiellement la valeur des titres de ces filiales ainsi que la valeur du compte courant de la Société dans sa filiale américaine.

6) Clients et comptes rattachés

	Au 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Clients – part à court terme	84	683
Clients – part long terme	—	—
Total Clients et comptes rattachés	**84**	**683**

7) Autres créances

Les autres créances s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Autres créances — part à court terme	14 026	5 532
Autres créances — part à long terme	1 354	1 254
Total des autres créances	**15 380**	**6 786**

Les autres créances — part à court terme s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Avances et acomptes versés aux fournisseurs	158	299
Crédit de TVA	431	471
TVA déductible	506	553
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2004	—	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	946	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007	5 048	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2008	4 400	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2009	—	3 726
Subventions et aides publiques	708	353
Refinancement à recevoir en vertu de contrats de location-financement mobilières et immobilières	1 695	—
Avance preneur Sogebail	94	100
Autres créances	39	30
Autres créances — part à court terme	**14 026**	**5 532**

La Société a fait parvenir début 2010 une demande de remboursement immédiat de son crédit d'impôt recherche au titre de 2009, 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	
	2008	**2009**
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2005	—	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007	—	—
Avance-preneur SOGEBAIL	1 354	1 254
Autres créances — part à long terme	**1 354**	**1 254**

.

8) Disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les comptes bancaires courants concernent les comptes en euros et dollars U.S. ouverts auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais. Les titres de placement sont essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de la Société Générale et du Crédit Lyonnais ainsi que de certificats de dépôt à terme.

Le montant total des plus-values latentes relatives à ces produits financiers, soit 907 milliers d'euros au 31 décembre 2008 et 157 milliers d'euros au 31 décembre 2009, a fait l'objet d'une réintégration fiscale.

9) Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche	3 574	3 102
Autres charges constatées d'avance	814	494
Total des charges constatées d'avance	**4 388**	**3 596**

Comme indiqué en Note 2 b2, la société a déterminé que la nouvelle réglementation comptable française sur les actifs, applicable à compter du 1er 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.

Au 31 décembre 2009, les produits approvisionnés et non encore consommés par les activités de recherche étaient constituées à hauteur de 2 129 milliers d'euros des produits pharmaceutiques acquis en octobre 2008 dans le cadre de la reprise par le Société des droits exclusifs sur un candidat-médicament auparavant licencié de manière exclusive à son partenaire Novo Nordisk A/S.

10) Capital

La décomposition du capital social aux 31 décembre 2008 et 2009 s'analyse comme suit (nombre d'actions de valeur nominale 0,05 euro, en milliers) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Actions ordinaires	25 912	36 637
Total	**25 912**	**36 637**

Les opérations sur le capital au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Le 15 janvier 2007, suite à l'exercice de différents bons de souscription d'actions, bons de créateurs d'entreprises et options de souscription d'actions en novembre et décembre 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 11 705 euros, portant le capital social à 1 249 139,20 euros au 31 décembre 2006.

Le 22 janvier 2008, suite à l'exercice d'options de souscription d'actions en juillet et décembre 2007, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 238,75 euros, portant le capital social à 1 258 512,95 euros au 31 décembre 2007.

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, portant le capital social à 1 295 612,95 euros au 31 décembre 2008.

Le 8 janvier 2010, suite 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, portant le capital social à 1 831 839,70 euros.

Le 26 mars 2010, suite à l'attribution définitive d'actions gratuites distribuées le 25 mars 2006, le Directoire a constaté une augmentation de capital d'un montant de 52 157 euros, portant le capital social à 1 883 996,70 euros au 26 mars 2010.

Les mouvements sur les bons et options de souscription d'actions s'analysent comme suit :

	BSPCE	BSA	Options de souscription
Solde initial — 23 septembre 1999	**—**	**—**	**—**
Bons émis le 28 avril 2000	18 750	—	—
Solde au 31 décembre 2000	**18 750**	**—**	**—**
Bons émis le 22 décembre 2001	—	15 500	—
Solde au 31 décembre 2001	**18 750**	**15 500**	**—**
Bons émis le 15 mai 2002	12 750	—	—
Solde au 31 décembre 2002	**31 500**	**15 500**	**—**
Bons et options émis le 3 juillet 2003	—	3 000	28 500
Bons et options annulés en 2003	(1 500)	—	—
Solde au 31 décembre 2003	**30 000**	**18 500**	**28 500**
Bons et options annulés 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 émises le 13 juin 2005	—	—	25 000
Solde au 31 décembre 2005	**11 000**	**18 500**	**48 250**
Bons et options annulés 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 annulés 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 annulés en 2008	—	(3 000)	(400)
Bons émis le 28 mars 2008	—	199 998	—
Solde au 31 décembre 2008	**—**	**199 998**	**43 290**
Bons et options annulés en 2009	**—**	**—**	2 300
Bons émis le 19 janvier 2009	**—**	35 000	**—**
Solde au 31 décembre 2009	**—**	**234 998**	**40 990**

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 2009, les 40 990 options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 819 800 actions ordinaires nouvelles de nominal 0,05 euro par action. Chaque BSA en circulation au 31 décembre 2009 donne droit à la souscription d'une action ordinaire nouvelle de nominal 0,05 euro par action.

Au 31 décembre 2009, les BSA et options de souscription d'action en circulation donnaient droit à la souscription de 1 054 798 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 BSA_{2003} et 28 500 options de souscription (« $Stock\text{-}Options_{2003}$ »). Les BSA_{2003} ont été octroyés à un membre actuel du Conseil de Surveillance de la Société et les $Stock\text{-}Options_{2003}$ attribuées à des salariés par le « Comité de Direction » le 1er juillet 2003. Suite à la radiation (consécutive aux départs de salariés) et à l'exercice de certaines $Stock\text{-}Options_{2003}$, il restait, au 31 décembre 2009, 22 290 $Stock\text{-}Options_{2003}$ exerçables représentant un total de 445 800 actions ordinaires. Suite à l'expiration du délai d'exercice des BSA_{2003} le 1er juillet 2008, ceux-ci ont été annulés.

Le 22 juillet 2004, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 25 000 options de souscription d'actions (« $Stock\text{-}Options_{2004}$ »). Les $Stock\text{-}Options_{2004}$ 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 $Stock\text{-}Options_{2004}$, il restait au 31 décembre 2009 18 700 $Stock\text{-}Options_{2004}$ exerçables représentant un total de 374 000 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 (« BSA_{2007} »). 199 998 de ces BSA_{2007} ont été attribuées à des membres indépendants du Conseil de Surveillance et à des membres du Comité scientifique par le Directoire le 25 mars 2008.

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 (« BSA_{2008} »). 35 000 de ces BSA_{2008} ont été attribuées à un membre indépendant du Conseil de Surveillance par le Directoire le 19 janvier 2009.

Les opérations sur les actions gratuites au cours des périodes présentées ont été les suivantes :

Le 29 mars 2006, l'Assemblée Générale Extraordinaire a autorisé l'émission de 800 000 actions gratuites (« Actions $Gratuites_{2006}$ »). 751 000 de ces Actions $Gratuites_{2006}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 24 avril 2006. Les Actions $Gratuites_{2006}$ 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 $Gratuites_{2006}$ 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 $Gratuites_{2007}$ »). 1 050 690 de ces Actions $Gratuites_{2007}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 25 mars 2008. Suite au départ d'un salarié, 6 800 Actions $Gratuites_{2007}$ ont été reversées au plan en avril. 6 860 Actions $Gratuites_{2007}$ ont été de nouveau attribués à des salariés par le Directoire le 30 avril 2008.

Le 26 juin 2008, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé l'annulation des 249 250 Actions $Gratuites_{2007}$ non encore attribués et à autoriser l'émission de 250 000 actions gratuites nouvelles (« Actions $Gratuites_{2008}$ »).

249 100 de ces Actions $Gratuites_{2008}$ ont été attribuées à des salariés par le Directoire le 1er juillet 2008.

Au 31 décembre 2009, compte-tenu des annulations d'actions gratuites consécutives aux départs de salariés, il restait respectivement 1 050 000 et 249 100 Actions $Gratuites_{2007}$ et Actions $Gratuites_{2008}$ en circulation, soit un total de 1 299 100 actions gratuites à acquérir par les bénéficiaires à 100% à compter du deuxième anniversaire de leur attribution, soit respectivement le 25 mars et 30 avril 2010 pour les Actions $Gratuites_{2007}$ et le 1er juillet 2010 pour les Actions $Gratuites_{2008}$.

Au 31 décembre 2009, il restait par ailleurs 900 Actions $Gratuites_{2008}$ à attribuer.

A la date d'enregistrement du Document de référence, il reste 255 960 actions à acquérir par les bénéficiaires, à savoir 6 860 actions à compter du 30 avril 2010 pour les Actions $Gratuites_{2007}$ et 249 100 actions à compter du 1er juillet 2010 pour les Actions $Gratuites_{2008.}$

Les Actions $Gratuites_{2007}$ et les Actions $Gratuites_{2008}$ sont soumises à une période d'indisponibilité de respectivement deux ans et quatre ans pendant laquelle les actions ne seront pas cessibles à l'issue de leur acquisition définitive.

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. Oséo ayant acté, en 2006, les fins des programmes liés aux financements publics conditionnés ADI et EUREKA, ces avances ont toutes été reclassées en emprunts au 31 décembre 2006 (voir Note 13).

Subventions reçues des collectivités publiques

Depuis sa création, la Société reçoit, en raison de son caractère innovant, un certain nombre d'aides ou subventions de l'Etat ou des collectivités publiques destinées à financer son fonctionnement ou des recrutements spécifiques.

A la différence des avances conditionnées :

- la Société a l'assurance de se conforter aux conditions attachées à ces subventions, et
- ces subventions ne sont pas remboursables.

Ces subventions sont comptabilisées dans le compte de résultat sur l'exercice de rattachement aux charges ou dépenses correspondantes.

Crédits d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche sont décrits en Note 21.

12) Provisions

Les provisions et variations de provisions s'analysent comme suit pour chacun des exercices 2008 et 2009 (en milliers d'euros) :

Exercice clos le 31 décembre 2008

Provisions réglementées	Montant au 1/01/2008	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2008
Amortissements dérogatoires	151	18	48	—	121
Total	**151**	**18**	**48**	**—**	**121**

Provisions pour risques et charges	Montant au 1/01/2008	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2008
Provision pour risques et charges	51	974	—	—	1 025
Pensions et obligations similaires	180	61	—	—	241
Total	**231**	**1 035**	**—**	**—**	**1 266**

Provision pour dépréciation	Montant au 1/01/2008	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2008
Autres provisions pour dépréciation	121	—	51	70	—
Dépréciation des agencements	127	—	127	—	—
Total	**248**	**—**	**178**	**70**	**—**
Total général	**630**	**1 053**	**226**	**70**	**1 387**
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		*1 035*	*51*	*70*	*1 266*
Financières		*—*	*—*	*—*	*—*
Exceptionnelles		*18*	*175*	*—*	*121*

Exercice clos le 31 décembre 2009

Provisions réglementées	Montant au 1/01/2009	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2009
Amortissements dérogatoires	121	2	48	—	75
Total	**121**	**2**	**48**	—	**75**

Provisions pour risques et charges	Montant au 1/01/2009	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2009
Provision pour risques et charges	1 025	35	887	—	173
Pensions et obligations similaires	241	27	—	—	268
Total	**1 266**	**62**	**887**	—	**441**

Provision pour dépréciation	Montant au 1/01/2009	Augmentations dotations	Diminutions montants utilisés	Diminutions montants non utilisés	Montant au 31/12/2009
Autres provisions pour dépréciation	—				—
Dépréciation des agencements	—				—
Total	—	—	—	—	—
Total général	**1 387**	**64**	**935**	—	**516**
Dont dotations et reprises					
D'exploitation		*62*	*887*		*949*
Financières		*2*	*48*		*50*
Exceptionnelles					

Provision pour amortissement dérogatoire

Les amortissements dérogatoires sont comptabilisés en application des principes décrits en Note 2 c2.

Provision pour risques et charges

La Société a décidé en 2008 d'arrêter le recrutement et le traitement de patients dans l'une de ces études cliniques réalisées avec l'un de ses candidat-médicaments (IPH 1101). Au 31 décembre 2009, la Société a provisionné le solde des dépenses liées à ses obligations contractuelles et restant à décaisser en 2010 au titre de cette étude, soit 120 milliers d'euros.

La société ayant déménagé de son ancien siège social le 1er janvier 2009, une provision a été constituée pour tenir compte de l'obligation contractuelle faite à la société de s'acquitter du loyer de janvier 2010, soit 18 milliers d'euros.

Une provision de 35 milliers d'euros a été constituée pour tenir compte d'engagements contractuels avec certains salariés délocalisés suite à la fermeture du site de Lyon Dardilly.

Pensions et obligations similaires

Les indemnités de fin de carrière constituent le seul régime à prestations définies dont bénéficie le personnel de la Société.

En application de l'article L.123-13 du code de commerce repris par la recommandation CNC 2003 R-01, la société a fait le choix d'inscrire au bilan, sous forme de provision, le montant correspondant à tout ou partie de ces engagements.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Taux d'actualisation	5,25%	5,00%
Taux d'augmentation annuelle des salaires	3,0%	3,0%

Les montants constatés au bilan sont déterminés de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Valeur actualisée des obligations financées	—	—
Juste valeur des actifs du régime	—	—
Valeur actualisée des obligations non financées	241	278
Pertes actuarielles non reconnues	—	—
Coût des services passés non reconnu	—	—
Provision inscrite au bilan	**241**	**278**

Le tableau ci-après indique les montants comptabilisés au compte de résultat :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Coût des services rendus	46	48
Perte actuarielle nette comptabilisée durant l'exercice	5	(38)
Coût financier	10	27
Total	**61**	**37**

13) Emprunts et dettes

L'analyse par échéance de ce poste est la suivante (en milliers d'euros) :

	Au 31 décembre	
	2008	**2009**
Eurotransbio	-	18
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	670	—
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	60	—
Oséo IMF — 20/07/2006 (Aide 3)		—
Oséo EUREKA — 03/12/2003	200	-
Total à court terme	**930**	**18**
Oséo ADI — 15/02/2002 (Aide 1)	770	770
Oséo ADI — 15/02/2002 (Conseil Général) (Aide 2)	68	68
Oséo EUREKA — 03/12/2003 (Aide 3)	326	326
EUROTRANSBIO — 03/03/2008, Vivabio	92	84
Oséo IPH 2101 (Aide 4)	—	1 200
Total à long terme	1 256	2 448
Total des emprunts et dettes	**2 186**	**2 466**

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.

14) Chiffre d'affaires et produits constatés d'avance

Aux 31 décembre 2008 et 2009, les produits constatés d'avance sont principalement afférents aux accords de collaboration et de licence signés 2006 avec la société Novo Nordisk A/S.

Le chiffre d'affaires sur la période sous revue provient intégralement des revenus des différents accords de collaboration et de licence avec Novo Nordisk A/S, comptabilisés selon les principes décrits en Note 2 i.

15) Achats de matières premières et autres approvisionnements

Les achats de matières premières et autres approvisionnements comprennent les coûts d'achat auprès de tiers des produits développés par la Société, qui n'a pas de capacité de production. Ces coûts comprennent également les coûts d'achat des produits et substances pharmaceutiques achetés par la Société à des tiers et utilisés dans son activité de recherche et développement.

16) Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Sous-traitance	(7 002)	(7 780)
Frais de brevets	(202)	(148)
Frais de licences et options sur licences	(679)	(1 494)
Honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires	(480)	(402)
Location, maintenance et charges d'entretien	(1 313)	(2 233)
Frais de déplacements et de congrès	(923)	(730)
Honoraires non scientifiques	(1 119)	(640)
Marketing, communication et relations publiques	(498)	(317)
Télécommunications	(88)	(92)
Assurance	(139)	(119)
Frais bancaires	(21)	(24)
Autres	(153)	(63)
Autres achats et charges externes	**(12 617)**	**(14 042)**

La Société sous-traite une part significative des études pré-cliniques (développement pharmaceutique pilote, études de tolérance et autres expériences et modèles, etc.) et cliniques (coordination des essais, coûts des forfaits hospitaliers, etc.).

Les frais de propriété intellectuelle comprennent, d'une part, les dépenses liées aux brevets et demandes de brevets sur les inventions de la Société ainsi que sur les inventions de tiers et, d'autre part, les coûts liés aux options sur licences et licences sur les inventions desdits tiers.

Les honoraires de conseils scientifiques, médicaux et réglementaires se rapportent aux services de consultants auxquels la Société fait appel pour ses activités de recherche.

La Société est locataire (location simple et 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.

Les honoraires non scientifiques sont relatifs à des prestations de conseil et d'assistance aux activités de commercialisation et d'administration de la Société, et incluent des honoraires juridiques, comptables et d'audit et le support aux activités de développement des affaires commerciales.

Les services de marketing, communication et relations publiques sont pour une bonne part externalisés.

Pour les exercices clos les 31 décembre 2009 et 2008, la rubrique « Autres » reflète essentiellement des coûts de personnel intérimaire et des coûts de formation du personnel.

17) Coûts de personnel

La Société employait 74 personnes au 31 décembre 2009, contre 89 au 31 décembre 2008.

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	
	2008	**2009**
Dotations aux amortissements sur immobilisations	(308)	(273)
Dotations aux provisions sur immobilisations	—	(45)
Dotations aux amortissements et provisions sur immobilisations	**(308)**	**(318)**

19) Produits et charges financiers, nets

Les produits / (charges) financiers, nets s'analysent comme suit (en milliers d'euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Revenus de valeurs mobilières de placement	1 152	1 243
Gains / (pertes) de change	21	4
Charge financière contrat de liquidité	—	(8)
Provision pour dépréciation des titres et créances rattachées	(94)	(501)
Produits / (charges) financiers, nets	**1 079**	**738**

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) :

	Exercice clos le 31 décembre	
En milliers d'euros	**2008**	**2009**
Produits exceptionnels		
Produits sur exercices antérieurs	—	—
Prix de cession des immobilisations cédées	—	154
Reprise sur amortissements dérogatoires	48	48
Reprise sur amortissements exceptionnels	127	—
Charges exceptionnelles		
Charges sur exercices antérieurs	—	—
Valeur nette comptable des immobilisations cédées ou rebutées	(11)	(68)
Dotation aux amortissements dérogatoires	(18)	(2)
Dotation aux amortissements exceptionnels	(129)	—
Produits / (charges) exceptionnels, nets	**17**	**132**

21) Impôts sur les bénéfices

Déficits reportables

Selon la législation en vigueur, la Société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables pour un montant total de 79 328 milliers d'euros au 31 décembre 2009.

En 2009, la société a fait l'objet d'un contrôle URSSAF sans redressement, et d'une vérification de son CIR 2008 par les services de la DRRT, également sans redressement.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche. Conformément au principe décrit en Note 2f, le Crédit d'Impôt Recherche est comptabilisé au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles.

Le tableau suivant présente l'évolution de ce crédit d'impôt et de sa comptabilisation au cours des trois derniers exercices (en milliers euros) :

	Exercice clos le 31 décembre	
	2008	**2009**
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2007	98	—
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2008	4 400	20
Crédit d'impôt recherche (CIR) 2009	—	3 726
Crédit d'impôt recherche	**4 498**	**3 746**

22) Engagements

Obligations au titre des contrats d'achat de droits sur licences

Les contrats d'achat de droits sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection et (ii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre des contrats d'options sur licences

Les contrats d'options sur licences signés par la Société (i) mettent en général à la charge de la Société l'intégralité des frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection, (ii) requièrent le versement d'une somme forfaitaire en contrepartie de l'option et (iii) rendront la Société redevable envers le propriétaire des droits, si elle décide ultérieurement de lever les options correspondantes, de paiements forfaitaires et de redevances en fonction du franchissement de certaines étapes.

Obligations au titre de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

La Société a signé certains accords avec différents partenaires, qui définissent les règles de copropriété et de sous-licence de certains droits de propriété intellectuelle. Ces contrats mettent en général intégralement à la charge de la Société les frais de dépôt, d'examen et d'extension de brevets, ainsi que ceux afférents à leur protection. Ces contrats mettent généralement à la charge de la Société des paiements forfaitaires et des redevances en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par le copropriétaire sur la partie des droits qui lui appartient.

Obligations au titre d'un contrat à long terme de fourniture et de production

La Société a signé en 2004 un contrat d'approvisionnement à long terme avec la société PCAS, un chimiste de spécialité, pour la fourniture de l'une des substances actives utilisées par la Société. Outre l'obligation contractuelle d'exclusivité et d'engagement d'achats annuels minimaux, la Société serait, sous certaines conditions, redevable d'une indemnité de rupture de 250 milliers d'euros en cas d'arrêt anticipé du contrat.

La Société a signé en octobre 2007 un contrat de développement et de production avec la société SIGMA ALDRICH division SAFC PROLIGO, un chimiste de spécialité, pour la fourniture d'une des substances actives utilisées par la Société. A l'achèvement de la dernière phase de développement, si la société choisit de confier la fabrication du produit à un tiers, elle sera redevable d'une indemnité de rupture de 5 millions d'euros diminuée des sommes déjà versées par celle-ci à SAFC dans le cadre de ce contrat.

Obligations relatives à certains produits financiers

La Société a contracté différents produits financiers dans le cadre de la gestion de sa trésorerie. Les échéances de ces produits sont diverses, la plus lointaine étant fixée 18 mois après la date de signature. Au 31 décembre 2009, aucun produit financier n'avait d'échéance supérieure à trois mois. Les contrats signés avec les banques relativement à ces produits financiers prévoient en général un partage entre les co-contractants des profits générés par ces investissements.

Obligations au titre des contrats de location simple

La Société a contracté avec ECS, filiale de la Société Générale, et Dell Computers, pour la location d'une partie de son matériel informatique. Le montant des redevances futures à ce titre s'élevait à 85 milliers d'euros au 31 décembre 2009.

Obligations au titre des contrats de crédit bail

Comme expliqué en Note 4, 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 s'élevait à 6 057 milliers d'euro au 31 décembre 2009, déduction faite des échéances de l'avance-preneur.

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 1 109 milliers d'euro au 31 décembre 2009.

Obligations au titre d'autres contrats

Comme expliqué en note 4.1, 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

Innate Pharma a signé en janvier 2004 un contrat de licence exclusive avec la société allemande Bioagency AG pour toutes les revendications de deux familles de brevets (licence sur la famille de composés dont est issu IPH 1201). La société Bioagency AG a résilié unilatéralement ce contrat en août 2009, résiliation qui a été immédiatement contestée par Innate Pharma, celle-ci considérant le contrat de licence comme étant toujours en vigueur. BioAgency a alors entamé des poursuites contre Innate Pharma pour contrefaçon. Le montant des dommages et intérêts demandés à ce titre par Bioagency AG s'élève à 2,0 millions d'euros.

Innate Pharma considère, d'une part, que la société Bioagency AG n'était pas fondée à résilier le contrat de licence exclusive et que, d'autre part, les poursuites en contrefaçon sont infondées. Par ailleurs, Innate Pharma estime que le tribunal saisi de la contestation est incompétent, le contrat de licence prévoyant une clause d'arbitrage pour résoudre les conflits. La Société a à son tour attaqué Bioagency AG considérant que celle-ci, par son action, avait réussi à obtenir des informations confidentielles sur les recherches de la Société préjudiciables pour celle-ci. A ce titre, la Société a également intenté une action en justice et réclamé 6.0 millions d'euros de dommages et intérêts à Bioagency AG.

Ce litige a été porté devant la justice par les deux parties. Compte-tenu des délais observés dans la résolution de ce type de litige, de la contestation effectuée par la Société qui considère avec ses conseils que sa position est fondée et l'incertitude inhérente à la résolution de ce type de litige, la Société considère qu'il s'agît d'un passif éventuel qui n'a pas fait l'objet d'une provision dans les comptes.

20.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2009

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 2009, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société INNATE PHARMA, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications 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 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 2b1, 2d et 2d1 de l'annexe exposent le traitement comptable appliqué aux immobilisations incorporelles et aux frais de recherche et développement engagés par votre société.

La note 2b2 décrit le traitement comptable des produits consommés dans le cadre des activités de recherche et développement.

La note 2i expose les règles et méthodes comptables relatives au chiffre d'affaires et notamment aux revenus générés par les accords de licence et les prestations de recherche et développement.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables précisées ci-dessus et des informations fournies dans les notes annexes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Estimations comptables

La note 2d1 de l'annexe mentionne que la direction procède à l'estimation de l'avancement des travaux de recherche et développement lors de la comptabilisation des charges de sous-traitance concernées. Nos travaux ont consisté à apprécier le caractère raisonnable des données et hypothèses sur lesquelles se fondent ces estimations, et à vérifier l'exactitude arithmétique des calculs effectués par votre société pour déterminer le degré d'avancement et l'appliquer au coût total du contrat.

La note 23 de l'annexe mentionne le litige existant avec la société Bioagency AG. Nous nous sommes assurés que la société a donné les informations appropriées sur les risques inhérents à ce litige sur la base des informations disponibles à la date d'arrêté des comptes.

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 vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Fait à Marseille, le 20 avril 2010

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA **Membre de PKF INTERNATIONAL**	**PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT**
Guy CASTINEL	François CALLENS

20.5 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2009

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L.225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions et engagements mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons 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 conclues avec IPH Services filiale d'Innate Pharma

Innate Pharma a cédé le 30 juin 2009 à sa filiale IPH Services un fonds de commerce d'immunomonitoring d'études cliniques « PLATINE » pour un montant de 150.789 euros. Ce transfert de fond de commerce a été approuvé lors du conseil de surveillance du 23 juin 2009.

Durant l'exercice 2009, Innate Pharma a refacturé à IPH Services les couts réels engagés entre le 1er janvier 2009 et le 30 juin 2009 pour sa filiale pour un montant de 116.285 euros.

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

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

Modifications des contrats de travail des membres du Directoire

Le Conseil de Surveillance du 15 mars 2007 a autorisé la modification des contrats de travail des membres du Directoire selon les termes suivants :

- Monsieur Hervé Brailly a reçu une rémunération fixe mensuelle de 15.000 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et a bénéficié d'un bonus collectif de 6.000 euros au titre de l'exercice 2009.
- Monsieur François Romagné, membre du Directoire, a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12.085 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et a bénéficié d'un bonus collectif de 4.834 euros au titre de l'exercice 2009.
- Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire, a reçu une rémunération fixe mensuelle de 12.085 euros sur douze mois au titre de son contrat de travail à compter du 1er janvier 2009 et a bénéficié d'un bonus collectif de 4.834 euros au titre de l'exercice 2009.

Souscription au profit de Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, à une Convention Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprises (GSC)

Cette convention a été autorisée par le Conseil de Surveillance du 23 septembre 2005.

Elle a pour objet de garantir le versement d'une indemnité en cas de chômage, dans la limite de 70% du dernier revenu professionnel déclaré à l'administration fiscale. La GSC a été mise en place à compter du 1er avril 2006.

Le montant pris en charge par la société au titre de l'exercice 2009 s'est élevé à 7.565 euros conformément aux termes de cette convention.

Souscription au profit des membres du Directoire, d'un contrat retraite « article 83 »

Monsieur Hervé Brailly, Président du Directoire, Monsieur François Romagné, membre du Directoire et Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire bénéficient d'un contrat retraite « article 83 » auprès de la France Vie au

taux de 2% de rémunération brute, dont 1,20% à la charge de votre société.

Le montant pris en charge par la société au titre de l'exercice 2009 s'est élevé à 2.353 euros pour Monsieur Hervé Brailly, à 1.821 euros pour Monsieur François Romagné, et 1.834 euros pour Monsieur Stéphane Boissel, conformément aux termes de cette convention.

Contrats de location longue durée d'un véhicule de direction pour les membres du Directoire:

Monsieur Herbé Brailly, Président du Directoire, Monsieur François Romagné, membre du Directoire et Monsieur Stéphane Boissel, membre du Directoire bénéficient d'un contrat de location longue durée d'un véhicule de direction conformément aux stipulations du comité de rémunération du 19 Janvier 2007.

Le montant pris en charge par la société au titre de l'exercice 2009 s'est élevé à 6.755 euros pour Monsieur Hervé Brailly, à 5.017 euros pour Monsieur François Romagné, et 8.114 euros pour Monsieur Stéphane Boissel, conformément aux termes de cette convention.

Conventions et engagements non autorisés préalablement

Nous vous présentons également notre rapport sur les conventions et engagements soumis aux dispositions de l'article L. 225-90 du Code de commerce.

En application de l'article L. 823-12 de ce Code, nous vous signalons que ces conventions et engagements n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance.

Il nous appartient, sur la base des informations qui nous ont été données, de vous communiquer, outre les caractéristiques et les modalités essentielles de ces conventions et engagements, les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

Conventions conclues avec la société anonyme Inserm Transfert dans laquelle Hervé Brailly, Président du Directoire, est membre du Conseil de Surveillance :

Le 7 septembre 2009, un "Partnership Agreement" a été signé par votre Société avec la société Inserm Transfert. Au titre de ce contrat, votre Société 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, votre Société s'est engagée à verser la somme de 60.000 euros par an sur une durée de 3 ans. Cet accord prévoit également différentes dispositions contractuelles et financières dans l'hypothèse où votre Société demanderait une évaluation exclusive de ces actifs et droits de propriété intellectuelle ou des droits d'exploitation.

Au 31 décembre 2009, votre Société a versé à la société Inserm Transfert la somme de 60.000 euros au titre de ce contrat.

Cette convention n'a pas été préalablement approuvée par votre Conseil de Surveillance par simple omission.

Fait à Marseille, le 20 avril 2010

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA **Membre de PKF INTERNATIONAL**	**PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT**
Guy CASTINEL	François CALLENS

20.6 DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

Voir paragraphes 20.1 et 20.3 et l'annexe 4 relative au document d'information de l'article 222-7 du règlement général de l'AMF du présent document de référence.

20.7 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

A l'exception du litige expliqué en section 6.5.8.3, 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 une incidence 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 2009, aucun changement significatif dans la situation financière ou commerciale de la Société n'est intervenue jusqu'à la date du présent document de référence.

CHAPITRE 21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTÈRE GÉNÉRAL CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social (article 7 des statuts)

A la date du présent document de référence, le capital social est fixé à 1 883 996,70 euros. Il est divisé en 37 679 934 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 10 (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 23 juin 2009 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 23 juin 2009.

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 2009, 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'ation de la Société par un prestatire de service d'investissement.

A partir du 21 septembre 2009 et pour une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction, la Société a confié à Natixis Securities la mise en oeuvre de ce contrat de liquidité. Innate Pharma a affecté la somme de 300 000 € à la mise en oeuvre de ce contrat. Ce contrat est conforme à la Charte de déontologie établie par l'Association française des marchés financiers en date du 23 septembre 2008 et approuvée par l'Autorité des marchés financiers par décision du 1er octobre 2008. La mise en oeuvre du contrat de liquidité a été décidée dans le cadre de l'autorisation consentie par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires du 23 juin 2009. Au 15 avril 2010, la Société détenait 79 135 titres dans le cadre de ce contrat de liquidité.

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions

La Société a émis 234 998 bons de souscription d'actions permettant de souscrire au total 234 998 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, représentant environ 0,62% 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
25/03/2008 (BSA_{2007})	200 000	199 998	Membres indépendants du Conseil de Surveillance et membres du Comité scientifique de la Société	0	199 998	199 998	€2,022	16/05/2013
19/01/2009 (BSA_{2008})	240 000	35 000	Philippe Pouletty	0	35 000	35 000	€1,467	28/02/2019
Total :	**440 000**	**234 998**	**N/A**	**0**	**234 998**	**234 998**	**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 :

- 22 290 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 1er juillet 2003 ; l'exercice de toutes ces options donnerait lieu à l'émission de 445 800 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euros ; ces options sont exerçables à un prix de 2,975 euros ;

- 18 700 pour les options autorisées par l'Assemblée générale du 22 juillet 2004 ; l'exercice de toutes les options entraînerait l'émission de 374 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro ; ces options sont exerçables à un prix de 3,75 euros ;

Ainsi, à la date du présent document de référence, les 40 990 options en circulation au titre de ces deux plans d'options de souscription d'actions permettraient globalement de souscrire à 819 800 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	1er juillet 2003
Date du Comité de direction (1)	1er juillet 2003
Nombre d'options autorisées	28 500
Nombre d'options attribuées	28 500
Nombre d'options caduques	5 821,25(2)
Nombre d'options exercées	388,75
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20(3)
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
- mandataires sociaux, soit Stéphane Boissel	180 000
- dix premiers attributaires salariés non mandataires sociaux, dont	222 000
- Jérôme Tiollier	60 000
Point de départ d'exercice des options(4)	01/07/2004
Date ultime d'exercice	30/06/2013
Prix de souscription par action	€2,975
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2009	7 775

Solde des actions pouvant être souscrites au 28 février 2009	445 800

(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	6 300
Nombre d'actions auxquelles donnent droit chaque option	20[(2)]
Nombre d'actions pouvant être souscrites par exercice des options attribuées aux :	
— mandataires sociaux, dont	140 000
— Hervé Brailly	60 000
— François Romagné	40 000
— Stéphane Boissel	40 000
— dix premiers attributaires salariés non-mandataires sociaux, dont	302 000
— Patrick Squiban	60 000
— Jérôme Tiollier	40 000
Point de départ d'exercice des options[(3)]	13/06/2006
Date ultime d'exercice	12/06/2015
Prix de souscription par action	€3,75
Nombre d'actions souscrites au 28 février 2009	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 28 février 2009	374 000

(1) le Comité de direction était l'organe de direction de la Société, alors sous la forme d'une société par action simplifiée. Le Comité de direction s'est tenu le 13 juin 2005, juste avant la tenue de l'assemblée générale du même jour décidant la transformation.

(2) Après division par 20 de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'assemblée générale du 29 mars 2006.

(3) Au titre du plan 2005, tout bénéficiaire est autorisé à exercer 1/4 du nombre total d'options dont il bénéficie 1 an après la date d'attribution, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois 1 an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

21.1.4.3 Attribution gratuites d'actions

Par suite de plusieurs décisions du Directoire en 2008, et conformément aux délégations de pouvoir donnée à cet effet par les assemblées générales des actionnaires réunie 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 consécutive à la décision d'AGM du 27 juin 2008 :		(250 000)	0			
01/07/2008	250 000	249 100	900	€2,07	Salariés	01/07/2010
Total :	**N/A**	**1 299 100**	**900**	**N/A**	**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, ces actions ne seront définitivement émises au profit de leurs bénéficiaires qu'aux termes d'une période de deux ans à compter de leur attribution. En outre, les actions seront soumises, à compter de leur attribution définitive, à une obligation de conservation de deux années conformément au minimum exigé par la loi.

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

Ainsi, au 6 avril 2010, le nombre d'actions gratuites non encore acquises en circulation s'élevait à 255 960. 900 actions gratuites autorisées n'ont pas été attribuées.

21.1.4.4 Récapitulatif du capital potentiel

Le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice des bons de souscription d'actions émis (234 998), des options de souscription attribuées (819 800), non exercés, ou encore en conséquence des actions gratuites (255 960), soit 1 310 758, représentent environ 3,36% du capital de la Société sur une base totalement diluée (soit un nombre total d'actions composant le capital de la Société de 38 990 692).

Ce total de ne tient pas compte des actions gratuites autorisées mais non encore distribuées (soit 900).

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription et des bons de souscription d'actions émis ainsi que les actions gratuites attribuées à la date du présent document de référence :

	Options de souscription d'actions		**Bons de souscription d'actions**		**Attributions gratuites d'actions**		**Total**
Date de l'Assemblée générale	**01/07/2003**	**22/07/2004**	**26/06/2007**	**27/06/2008**	**26/06/2007**	**27/06/2008**	
Date du Directoire ou du Comité de Direction	**01/07/2003**	**13/06/2005**	**25/03/2008**	**19/01/2009**	**30/04/2008**	**01/07/2008**	
Nombre d'options/de bons/d'actions autorisé(e)s	28 500	25 000	200 000	240 000	256 860	250 000	
Nombre d'options attribuées/de bons émis/d'actions attribuées	28 500	25 000	199 998	35 000	6 860	249 100	
Point de départ d'exercice des options/ des bons	01/07/2004[4]	13/06/2006[5]	16/05/2009	28/02/2010	N/A	N/A	
Date ultime d'exercice	30/06/2013	12/06/2015	16/05/2013	28/02/2019	01/07/2008	N/A	
Date d'acquisition définitive des actions	N/A	N/A	N/A	N/A	30/04/2010	01/07/2010	
Prix de souscription par action	€ 2,975	€ 3,750	€2,022	€1,467	N/A	N/A	
Nombre de dirigeants concernés[2]	1	3	3	1	0	0	
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	6 860	249 100	
Nombre d'options/ bons exercés au 27 mars 2009	388,75	0	0	0	N/A	N/A	
Nombres d'actions souscrites au 27 mars 2009 (B)	7 775	0	0	0	N/A	N/A	
Nombre d'options/ bons caduques / actions gratuites perdues	5 821,25[3]	6 300[3]	0	0	0	0	
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options / bons devenus caducs ou perte d'actions gratuites (C)	116 425	126 000	0	0	0	0	
Nombre d'options/ bons caduques / actions gratuites annulés par décision d'AGM	-	-	2	-	250 000		
Nombre d'actions qui auraient pu être souscrites par exercice des options / bons acquisition définitive d'actions gratuites annulés par décision d'AGM	-	-	2	-	250 000	0	
Solde des actions pouvant être souscrites au 29 février 2008 (A-B-C)	**445 800**	**374 000**	**199 998**	**35 000**	**6 860**	**249 100**	**1 310 758**

(*) 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, 1/50e 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, 1/50e par mois entier écoulé pendant 36 mois un an après cette date, et les options restantes à exercer 4 ans après cette date.

(6) Actions gratuites perdues à la suite du départ de salariés de la Société avant la date d'attribution définitive des actions et avant le Directoire du 16 mars 2009.

21.1.5 Capital social autorisé mais non émis

Le tableau ci-dessous présente les délégations données au Directoire par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société :

	Délégations données au Directoire par l'assemblée générale	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation jusqu'à la date du présent document de référence
1.	Attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre au profit du personnel salarié et dirigeants (conformément à l'article L.225-197-9 du Code de commerce)	250 000 actions gratuites représentant à terme une augmentation de capital de 12 500 euros	38 mois[(1)]	249 100 actions gratuites attribuées
2.	Augmentation de capital au bénéfice de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique susceptibles d'investir dans un placement privé (conformément à l'article L.225-138 du Code de commerce) ; l'Assemblée générale a délégué sa compétence au Directoire pour fixer la liste des bénéficiaires de l'augmentation de capital et le prix de souscription des actions à émettre, étant précisé que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours de clôture de l'action de la Société sur Euronext Paris des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15%	500 000 euros	18 mois[(2)]	Augmentation de capital réalisée le 23 décembre 2009 d'un montant nominal de 492 173,9 euros soit 9 843 478 actions nouvelles

	Délégations données au Directoire par l'assemblée générale	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation	Utilisation jusqu'à la date du présent document de référence
3.	Augmentation de capital au bénéfice de sociétés industrielles ou commerciales du secteur pharmaceutique/biotechnologique susceptibles d'investir dans un placement privé (conformément à l'article L.225-138 du Code de commerce) ; l'Assemblée générale a délégué sa compétence au Directoire pour fixer la liste des bénéficiaires de l'augmentation de capital et le prix de souscription des actions à émettre, étant précisé que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours de clôture de l'action de la Société sur Euronext Paris des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 10%	300 000 euros	18 mois(2)	Augmentation de capital réalisée le 23 décembre 2009 d'un montant nominal de 44 052,85 euros soit 881 057 actions nouvelles -
4.	Emission de BSAAR au bénéfice de salariés et mandataires sociaux	100 000 BSAAR représentant une augmentation de capital de 5 000 euros	18 mois (2)	-

(1) à compter de l'Assemblée générale du 27 juin 2008

(2) à compter de l'Assemblée générale du 23 juin 2009

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 le 1er janvier 2004 jusqu'à la date du présent document de référence :

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émise	Valorisation unitaire des actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime globale d'émission	Montants successifs du capital	Nombre cumulé successif d'actions composant le capital	Valeur nominale des actions
20/03/2004 et 23/03/2004	Augmentation de capital (exercice de BSPCE –AGE 28/02/2000)	Mandataires sociaux et salariés Dont : - Hervé Brailly - François Romagné	18 750	€1	€1	€18 750	€0	€545 034	545 034	€1
29/03/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	66 667	€1	€75*	€66 667	€4 933 358	€611 701	611 701	€1

Date de réalisation définitive de l'opération	Opération	Qualité des actionnaires	Nombre d'actions émises	Valeur nominale des actions émise	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
22/07/2004	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Fonds ou sociétés de capital risque ou partenaires financiers	133 333	€1	€75*	€133 333	€9 866 642	€745 034	745 034	€1
29/03/2006	Division de la valeur nominale (20 actions nouvelles pour 1 ancienne)		—	—		—	—	€745 034	14 900 680	€0,05
14/04/2006	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	2 247 200	€0,05	€4,45**	€112 360	€9 887 680	€857 394	17 147 880	€0,05
29/08/2006***	Augmentation de capital (exercice de BSA)	Partenaire financier	76 200	€0,05	€2,975	€3 810	€222 885	€861 204	17 224 080	€0,05
17/10/2006***	Augmentation de capital (exercice de BSA)	Mandataire social	40 000	€0,05	€1,525	€2 000	€59 000	€863 204	17 264 080	€0,05
03/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseurs institutionnels et public	5 542 168	€0,05	€4,50	€277 108,40	€24 662 647,6	€1 140 312,40	22 806 248	€0,05
03/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Partenaire industriel (Novo Nordisk)	1 111 111	€0,05	€4,50	€55 555,55	€4 944 443,95	€1 195 867,95	23 917 359	€0,05
30/11/2006	Augmentation de capital (émission d'actions ordinaires)	Investisseurs institutionnels et public	831 325	€0,05	€4,50	€41 566,25	€3 699 396,25	€1 237 434,20	24 748 684	€0,05
15/01/2007***	Augmentation de capital (exercice de BSA, de BSPCE et de stock-options)	Salariés et consultants	234 100	€0,05	Divers	€11 705,00	€456 638,49	1 249 139,20	24 982 784	€0,05
12/03/2007***	Augmentation de capital (exercice de BSPCE)	Salariés et consultants	128 500	€0,05	Divers	€6 425,00	€189 471,98	1 255 564,20	25 111 284	€0,05
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	€492 173,90	€22 344 695,06	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	€44 052,85,	€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

* 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 pendant toute la durée de son mandat.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions du membre du Conseil de surveillance et leur cumul avec un autre mandat social dans une autre société sont soumis aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Président du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le Conseil de surveillance et d'en diriger les débats.

Le Président du Conseil de surveillance rend compte dans un rapport à l'assemblée générale joint au rapport de gestion du Directoire des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société. (Voir annexes 2 et 3 du présent document de référence).

Réunions et pouvoirs du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation de son Président ou de son Vice-président, et dans les circonstances et sous les conditions précisés par les statuts, par un membre du Directoire ou le tiers des membres du Conseil.

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. Il est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives.

Comités

Le Conseil de Surveillance peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

21.2.2.3 Censeurs (article 23 des statuts)

L'Assemblée Générale Ordinaire peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée d'un an renouvelable.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative.

21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions (article 12 des statuts)

Chaque action de la Société donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires.

La Société n'a émis aucune action conférant à leur titulaire des droits privilégiés par rapport à ceux attachés aux autres actions.

Les statuts ne contiennent aucune disposition restreignant les droits attachés aux actions.

21.2.4 Droits et obligations attachés aux actions et modifications y afférentes

Toute modification du capital ou des droits attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 34 des statuts)

21.2.5.1 Convocation et conditions d'admission (articles 27 à 30 des statuts)

Les Assemblées sont convoquées par le Directoire ou, à défaut, par le Conseil de surveillance. Elles peuvent être également convoquées par le ou les commissaires aux comptes ou par un mandataire désigné en justice à la demande, soit de tout intéressé ou du Comité d'entreprise en cas d'urgence, soit d'un ou plusieurs actionnaires détenant au moins cinq pour cent des actions de la Société soit d'une association d'actionnaires de la Société.

Un avis de réunion est publié au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) au moins 35 jours avant la réunion d'une Assemblée. Outre les mentions relatives à la Société, il indique notamment l'ordre du jour de l'Assemblée et le texte des projets de résolutions qui y seront présentées.

La convocation est faite, quinze jours au moins avant la date de l'Assemblée, par un avis inséré, d'une part, dans un journal d'annonces légales du département du siège social et, d'autre part, dans le BALO. Les titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de la dernière en date des insertions de l'avis de convocation sont convoqués individuellement. Lorsqu'une Assemblée n'a pu délibérer faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée est convoquée six jours au moins à l'avance, dans les mêmes formes que la première.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil de surveillance et procéder à leur remplacement. Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de projets de résolutions.

Tout actionnaire a le droit d'assister, personnellement ou en s'y faisant représenter conformément aux dispositions légales et statutaires, aux Assemblées et de participer aux délibérations sur simple justification de son identité et de la propriété de ses actions, à la condition :

- pour les titulaires d'actions nominatives, d'une inscription nominative dans les registres de la Société trois jours ouvrés au moins avant la réunion de l'Assemblée;
- pour les titulaires d'actions au porteur, du dépôt, dans les conditions prévues par la loi, de l'attestation de participation délivrée par un intermédiaire habilité trois jours avant la date de l'Assemblée.

21.2.5.2 Identification des actionnaires (article 9 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales applicables.

En vue de l'identification des détenteurs des titres au porteur, la Société est autorisée, conformément aux conditions légales et réglementaires en vigueur, à demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, selon le cas, le nom ou la dénomination, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse, et la nationalité des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et donnant accès au capital, ainsi que les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

21.2.5.3 Droits de vote (article 32 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

21.2.5.4 Droits de vote double

Néant.

21.2.5.5 Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.6 Franchissement de seuil statutaire (article 11 des statuts)

Sans préjudice des déclarations légales ou règlementaires, toute personne physique ou morale venant à franchir à la hausse ou à la baisse, directement ou indirectement, seule ou de concert, une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à 1% ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme dans les formes prévues par les Statuts et dans un délai de cinq jours de bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

CHAPITRE 22. CONTRATS IMPORTANTS

L’accord de collaboration avec Novo Nordisk A/S est décrit au paragraphe 6.5.8.1 du présent document de référence.

CHAPITRE 23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Néant.

CHAPITRE 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et le cas échéant, les rapports, les courriers, les évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, les informations financières historiques de la Société peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut être obtenue.

En application de l'article 28 du règlement n°809/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- Les Comptes Consolidés et les Compte Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2008 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence n° R.09-043 enregistré auprès de l'AMF le 5 mai 2009 ;

- Les Comptes selon les Normes IFRS 2007 et les Comptes Annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2007 avec les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant en 20.1, 20.2, 20.3 et 20.4 du document de référence n° R.08-0014 enregistré auprès de l'AMF le 21 mars 2008 ;

- Les chapitres 9 (Examen de la situation financière et du résultat de la Société) et 10 (Trésorerie et capitaux) du document de réréfence n° R.08-0014 enregistré auprès de l'AMF le 21 mars 2008.

Les principales lignes des Comptes Consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2007 et 2008 tels que retraités figurent au chapitre 3 du présent document de référence.

L'ensemble des informations financières historiques est disponible dans la section « investisseurs » du site internet de la Société (www.innate-pharma.com).

Le responsable de l'information est :

Stéphane Boissel
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 2009, 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. Au 31 décembre 2009, Innate Pharma, Inc. comptait un salarié.

A cette même date, Innate Pharma SA détenait 100% des titres de IPH Services SAS, une société qui héberge une activité d'immuno-monitoring d'essais cliniques pour compte propre et, à l'avenir, pour des tiers.

ANNEXES

ANNEXE 1 -

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 POUR L'EXERCICE 2009

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 du 31 décembre 2009, 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 rapport annuel s'appuie sur la version simplifiée du « cadre de référence du Contrôle Interne : guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites » édité, par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), le 9 janvier 2008.

Le présent rapport tient également compte des recommandations formulées par l'AMF dans son rapport 2009 sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne publié le 8 décembre 2009.

La préparation du rapport a été réalisée sur les bases des conclusions des actions menées au cours de l'année 2009. Le projet de rapport a été soumis pour discussion aux Commissaires aux comptes ainsi qu'au Directoire. Un projet finalisé a été présenté, discuté et approuvé en Comité d'Audit dans sa séance du 2 mars 2010.

Conformément aux dispositions de la loi du 3 juillet 2008 portant diverses dispositions d'adaptation du droit des sociétés au droit communautaire (dite « loi DDAC ») visant à transposer la directive 2006/46/CE, le présent rapport rend compte des procédures de gestion des risques mises en place par la Société et a été présenté et approuvé par le Conseil de Surveillance dans sa séance du 2 mars 2010.

Les Commissaires aux comptes vous exposeront dans un rapport, joint à leur rapport général, leurs observations sur ce rapport pour celles des procédures de contrôle interne qui sont relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

CHAPITRE 1 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE : COMPOSITION, PRÉPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE AU COURS DE L'EXERCICE 2009

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.

La Société se réfère au code de Gouvernance d'entreprise AFEP/MEDEF et en applique les principes. Conformément aux recommandations de ce rapport, 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

Le Conseil de Surveillance a adopté un règlement intérieur. Ce dernier est donné en annexe 3 du Document de Référence.

1.1.1 LA COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de Surveillance est aujourd'hui composé de sept membres, élus pour deux ans, dont six membres indépendants au sens des règles édictées par le rapport AFEP/MEDEF.

Contrairement aux principes de gouvernement d'entreprise établis par l'AFEP MEDEF, 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), une durée qui permet de renouveler régulièrement les membres du Conseil de Surveillance et, *in fine*, d'arriver aux mêmes fins selon la Société.

Conformément au Code de gouvernance AFEP/MEDEF, le règlement intérieur modifié par le Conseil de Surveillance le 2 mars 2010 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.

Compte-tenu de ce changement, le seul membre non-indépendant du Conseil de surveillance (car détenant plus de 10% du capital) est Novo Nordisk A/S.

Les éventuels conflits d'intérêt qui pourraient intervenir dans le cadre de certaines discussions au sein du Conseil de Surveillance sont gérés par la non-participation du ou des membres le cas échéant 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 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 pas dans les filiales de la Société.

Lors de l'assemblée générale annuelle des actionnaires qui s'est tenue le 23 juin 2009, les mandats de six des sept membres du Conseil de Surveillance ont été renouvelés. Par ailleurs, un nouveau membre, Mme Irina Staatz-Granzer a été élue au Conseil de Surveillance de la Société. Mme Irina Staatz-Granzer était auparavant consultante pour la Société. Il a été mis fin à son contrat de consultance en juin 2009.

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	58 ans
Jean Deléage	Membre à titre individuel représentant les intérêts de la société d'investissement Alta Partners, actionnaire de la société. Membre indépendant	Française	69 ans
Terje Kalland	Représentant de la société Novo Nordisk A/S	Norvégienne	59 ans
Frank Morich	Membre indépendant	Allemande	56 ans
Denis Lucquin	Représentant de la société Sofinnova Partners Actionnaire de la société Membre indépendant	Française	53 ans
Philippe Pouletty	Membre indépendant	Française	51 ans
Irina Staatz-Granzer	Membre indépendant	Allemande	49 ans

Il est précisé que Sofinnova a annoncé son intention de démissionner prochainement de son poste de membre du Conseil de Surveillance, en tout cas au plus tard à la prochaine assemblée générale annuelle. Il est envisagé de le remplacer par un nouveau membre indépendant. Par ailleurs, et ainsi que cela a été annoncé lors de l'augmentation de capital intervenue en décembre 2009, la nomination au Conseil de Surveillance d'un représentant du Fonds Stratégique d'Investissement comme censeur (personne morale avec un représentant permanent personne physique) sera proposée aux actionnaires. Le Fonds Stratégique d'Investissement est entré au capital de la Société, à hauteur de 13,23% lors de l'augmentation de capital.

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 chapitre 14, paragraphe 14.1.2 du Document de Référence.

[4] Rapport AFEP/MEDEF – octobre 2003, ¶ 8.1 p. 9

Les membres du Conseil de Surveillance sont des personnalités importantes dans le secteur d'activité de la Société à un niveau international. De ce fait, la recommandation AFEP/MEDEF en matière de nombre de mandats dans d'autres sociétés cotées n'est pas nécessairement respectée.

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 2 mars 2010, figure en annexe 3 du Document de Référence.

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,
- 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. Au cours de l'exercice 2009, le Conseil de Surveillance s'est réuni 5 fois avec un taux moyen de présence de 86 %. Depuis le début de l'exercice 2010, le Conseil de Surveillance s'est réuni deux fois avec un taux moyen de présence de 78%.

Au cours de l'exercice 2009, les principaux thèmes abordés par le Conseil de Surveillance ont été le développement clinique des candidat-médicaments IPH 1101 et IPH 2101, le développement pré-clinique des autres candidat-médicaments, et notamment des anticorps monoclonaux IPH 4101 et IPH 4201, ainsi que la stratégie de partenariat sur les différentes plateformes de produits de la société.

Les allocations budgétaires ainsi que le financement de la Société, qui a résulté dans l'opération de marché réalisée en fin d'année 2009, ont également été débattus lors des différentes réunions du Conseil de Surveillance.

Pour préparer la réunion de conseil, il est envoyé aux membres, dans les jours qui précèdent le conseil, un ordre du jour détaillé ainsi que le rapport du Directoire sur l'activité depuis le dernier conseil et tout autre document nécessaire ou utile à la consultation ou pour la prise de décisions en Conseil de Surveillance.

A l'issue des réunions de conseils, un projet de compte rendu est rédigé par un secrétaire désigné durant la réunion du conseil. Ce projet de compte rendu 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 RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU 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.

Les règles d'attribution ont été discutées en Comité des rémunérations et des nominations et ensuite approuvées par le Conseil de Surveillance du 11 décembre 2007. En plus d'une somme forfaitaire annuelle commune à l'ensemble

des attributaires, chaque administrateur est éligible à des paiements en fonction de sa participation au Conseil de Surveillance d'une part et 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 23 juin 2009 de la Société est de 150 000 euros.

Le tableau suivant donne les montants versés à chacun des membres indépendants du Conseil de Surveillance au titre de 2008 et 2009 :

En euros	**Jetons de présence 2008**	**Jetons de présence 2009**
Gilles Brisson	39 500	30 500
Frank Morich	33 750	30 500
Philippe Pouletty	32 500	25 000
Irina Staatz-Granzer	-	11 750
Total	**105 750**	**97 750**

Bons de souscription d'actions (« BSA »)

Les administrateurs 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 la distribution 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**
Date du Directoire	**25/03/2008**	**19/01/2009**
Gilles Brisson, Président du Conseil de Surveillance, membre indépendant	47 059	-
Frank Morich, membre indépendant du Conseil de Surveillance	35 294	-
Philippe Pouletty, membre indépendant du Conseil de Surveillance	23 529	35 000

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.

1.1.6 ÉVALUATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément au code de gouvernance 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. Cette évaluation a été effectuée en juin 2008. Une nouvelle évaluation formalisée sera organisée en 2011, selon le rythme triennal recommandé par l'AFEP-MEDEF.

L'auto-évaluation annuelle pour les travaux menés au cours de l'exercice 2009 devait intervenir lors de la réunion du Conseil de Surveillance du 18 février 2009, en même temps que l'examen du 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 pour l'exercice 2009. Il a été décidé lors de cette réunion d'examiner la question lors d'une réunion ultérieure, étant entendu que l'examen du Rapport a indirectement donné lieu à une telle évaluation. Cette deuxième évaluation n'a pas eu lieu.

Une évaluation formalisée et conduite par un consultant extérieur sera menée au cours de l'année 2011 afin d'évaluer les travaux réalisés par le Conseil pour les exercices 2009, 2010 et 2011.

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. Cependant, les mandats des membres du Directoire régulièrement nommés pour six ans par le Conseil de

Surveillance le 13 juin 2005 en vertu des dispositions statutaires alors applicables (qui prévoyaient alors un mandat de six ans) se poursuivront jusqu'à leur terme initialement prévu c'est-à-dire jusqu'à l'assemblée générale annuelle qui sera amenée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Au cours de l'exercice 2009, les membres du Directoire étaient :

- Hervé Brailly, Président du Directoire,
- François Romagné, et
- Stéphane Boissel.

Au cours de l'exercice 2009, le Directoire s'est réuni 11 fois avec un taux moyen de présence de 98 %. Depuis le début de l'exercice 2010, le Directoire s'est réuni trois fois avec un taux moyen de présence de 100 %.

Le Directoire est en charge de la gestion de la Société qu'il représente. Il définit la stratégie de développement de la Société et met en œuvre ses orientations commerciales et financières en relation avec les acteurs opérationnels. Il présente trimestriellement ses travaux au Conseil de Surveillance.

Il est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de la Société conformément à l'objet social et dans la limite des pouvoirs expressément attribués par la loi au Conseil de Surveillance et aux assemblées d'actionnaires 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 2009, les membres du Comité exécutif étaient :

- Hervé Brailly,
- François Romagné,
- Stéphane Boissel,
- Patrick Squiban,
- Jérôme Tiollier, et
- Hemanshu Shah

Une description plus précise des attributions du Directoire et du Comité exécutif ainsi que leurs compositions sont données au paragraphe 14.1 du Document de Référence.

Les membres du Directoire et du Comité exécutif ne sont actuellement pas liés par des liens familiaux, ni entre eux ni avec aucun membre du Conseil de Surveillance, des Comités Scientifique, d'Audit ou des Rémunérations et des nominations.

Le Conseil de Surveillance fixe la rémunération des membres du Directoire et du Comité exécutif, 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 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 de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées de l'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 examinera donc à cette date s'il convient de mettre fin au contrat de travail dont Monsieur Brailly dispose actuellement, étant entendu 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.

1.3 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES COMITES DE GOUVERNANCES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Ces comités sont les suivants :

- Un Comité d'audit, créé en 2002, composé de trois membres, dont un membre du Conseil de Surveillance (Frank Morich, Président du comité, membre indépendant du Conseil de Surveillance) et deux consultants externes, liés à la Société par un contrat de consultance.

  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. Toutefois, conformément à l'article L. 823-19 du Code de commerce, tel que modifié par l'Ordonnance du 8 décembre 2008, les mandats de l'ensemble des membres du Conseil de Surveillance ayant été renouvelés lors de l'assemblée générale annuelle du 23 juin 2009, la composition du Comité d'audit sera modifiée d'ici le 31 août 2010 pour ne plus comprendre que des membres du Conseil de Surveillance, en sus de Monsieur Frank Morich. Le Conseil de Surveillance examinera alors de quelle manière sera appliqué l'article 14.1 du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées de l'AFEP-MEDEF qui prévoit que les deux tiers des membres du comité doivent être indépendants.

  Le Comité d'audit se réunit au minimum deux fois par an, après l'examen limité ou l'audit des comptes mais avant le Directoire arrêtant les comptes semestriels et annuels et avant le premier Conseil de Surveillance suivant les clôtures semestrielles et annuelles. Les principales missions du Comité d'audit sont l'examen des comptes semestriels et annuels, les pratiques de contrôle interne, l'analyse des risques, la discussion des conclusions des travaux des Commissaires aux comptes et le choix (à échéance de leur mandat) et la rémunération de ces derniers. Le Comité revoit et donne son avis sur le rapport annuel du Président du Conseil de Surveillance. Le sujet du contrôle interne est un sujet récurrent du Comité d'audit.

  Un compte-rendu du Comité d'audit, signé par un membre, est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance avec la documentation de conseil, dans le cadre de la réunion du conseil suivant la réunion du Comité d'audit. Par ailleurs, un membre du Comité d'audit intervient durant le Conseil de Surveillance pour rendre compte des principales conclusions du Comité d'audit. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.1 du Document de Référence.

  Au cours de l'exercice 2009, le Comité d'audit a été consulté deux fois avec un taux moyen de participation de 100 %. Depuis le début de l'exercice 2010, le Comité d'audit s'est réuni une fois avec un taux de participation de 100%.

- Un Comité des rémunérations et des nominations, qui était composé en 2009 de quatre membres, dont trois membres indépendants du Conseil de Surveillance et le Président du Directoire (qui n'assiste pas aux discussions le concernant).

  Compte tenu de sa taille, ses moyens et son activité, la Société estime qu'il n'y a pas lieu de se conformer aux recommandations de l'article 15.1 du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées de l'AFEP-MEDEF et de prévoir un comité des nominations distinct du comité des rémunérations. Pour les mêmes raisons, et en plus compte-tenu de sa mission très large, telle que décrite ci-dessous, elle estime qu'il

est opportun que le Président du Directoire en soit membre, étant entendu qu'il ne participe pas aux discussions le concernant.

Les principales missions du Comité des rémunérations et des nominations sont l'examen de la politique de rémunération de la Société, et notamment l'évolution de la masse salariale globale, la description des objectifs collectifs (de la Société) et individuels (des membres du Comité exécutif), la rémunération des membres du Comité exécutif et la politique de distribution de bons de souscription d'actions, de stock-options et d'actions gratuites.

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit autant que de besoin. Un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des rémunérations et des nominations. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.2 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice 2009, le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni 1 fois avec un taux moyen de présence de 100 %. Depuis le début de l'exercice 2010, le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni deux fois avec un taux de participation de 87%..

- Un Comité des transactions, créé en 2007, était composé en 2009 de quatre membres indépendants du Conseil de Surveillance.

  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). Un compte rendu de ses réunions est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance suivant le Comité des transactions.

  Au cours de l'exercice 2009, le Comité des transactions s'est réuni 2 fois avec un taux moyen de présence de 100 %.

- Un Comité scientifique, qui était composé en 2009 de quatre membres externes à la Société.

  Le Comité scientifique analyse les programmes de recherche et développement en cours au sein de la Société ainsi que tout projet d'expansion significative dans son domaine scientifique ou dans un domaine connexe. Il émet un rapport qui est envoyé aux membres du Conseil de Surveillance, avec la documentation du conseil, dans le cadre de la réunion du conseil suivant la réunion du Comité scientifique. Le Président du Comité scientifique est censeur au Conseil de Surveillance. Il peut intervenir lors du Conseil de Surveillance notamment pour donner lecture du rapport du dernier Comité scientifique. Une description plus précise des attributions de ce Comité ainsi que sa composition sont données au paragraphe 16.3.3 du Document de Référence.

  Au cours de l'exercice 2009, le Comité scientifique s'est réuni 2 fois avec un taux moyen de présence de 100 %. Depuis le début de l'exercice 2010, le Comité scientifique s'est réuni une fois avec un taux de participation de 50%.

1.4 PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

La dernière assemblée générale annuelle s'est tenue le 26 juin 2009 au siège social de la Société. Les actionnaires présents ou représentés composaient 65,4% 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 présentées ont été adoptées, à chaque fois à une majorité significative.

CHAPITRE 2 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

Le dispositif de contrôle interne mis en place par la société s'appuie sur les recommandations formulées dans « le cadre de référence du contrôle interne : guide de la mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites » édité par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) le 9 janvier 2008.

Le dispositif est applicable à la société mère Innate Pharma et à l'ensemble de la Société. 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, des membres 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 maîtrise des risques liés aux opérations et à l'information comptable et financière dans le but notamment de (i) fournir des outils de gestion de la politique générale d'entreprise aux dirigeants, (ii) fournir une information comptable et financière fiable aux actionnaires et au public et (iii) se conformer aux lois et règlement applicables.

Néanmoins, le processus de contrôle interne de la Société repose essentiellement sur des moyens humains. Ainsi, s'il peut donner une assurance raisonnable, il n'a pas vocation à garantir de façon absolue la maîtrise des risques touchant la Société.

2.2 POLITIQUE DE LA SOCIÉTÉ EN MATIÈRE DE CONTRÔLE INTERNE

La 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 poursuit aujourd'hui son engagement en formalisant son dispositif de contrôle interne.

De par le modèle économique de la Société, qui fait régulièrement appel à des investisseurs en capital, et de par la nature son l'activité « recherche et développement de candidats 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 bien encore 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.

L'élaboration, la mise en œuvre du dispositif de contrôle interne s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue et progressive visant à répondre aux principes édités par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF).

La politique de contrôle interne, les responsabilités et les principes sont définis dans un manuel de 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 scientifique, le Comité des rémunérations et des nominations et le Comité des transactions sont les principaux outils dont dispose le Conseil de Surveillance dans sa mission de contrôle interne.

Une fonction dédiée à la gestion des risques et au Contrôle Interne (une personne) a été créée fin 2008 et a pour mission :

- d'organiser le dispositif de contrôle interne c'est-à-dire d'organiser et de piloter l'identification et l'évaluation des risques et des actions de maîtrise,

- d'évaluer la mise en application des dispositions par la conduite de contrôles, et

- de conseiller le Conseil de Surveillance et le Directoire afin d'optimiser le dispositif, notamment par la veille réglementaire et des pratiques de place.

Le responsable du contrôle interne rend compte, directement et de manière indépendante, des missions au Directoire, au Président du Comité d'audit et au Président du Conseil de Surveillance.

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 des certaines informations et une charte de déontologie boursière précise les obligations de confidentialité et de discrétion vis-à-vis des « informations dites privilégiées » a été mise en place. Une liste des personnes « initiées » a été mise en place et est tenue à jour.

Des communiqués de presse sont diffusés régulièrement. Ils sont rédigés en interne et font l'objet d'un processus de revue par l'ensemble des membres du Comité exécutif, du Directoire et du Conseil de Surveillance pour les informations à caractère stratégique ou financière. Par ailleurs, les communiqués de presse concernant les comptes semestriels et les comptes 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 interne 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 des deux 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.

2.4.3 La communication en cas de crise

Une procédure de gestion de crise existe depuis 2009. Des plans d'actions et de communication seront mis en place au cours de l'année 2010 pour les scénarii prédéfinis évalués comme les plus probables compte tenu du domaine d'activité de la société.

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 paragraphe 4 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 les actions de maîtrise nécessaires à la réduction des risques, ces actions constituant le dispositif de contrôle interne.

Afin d'améliorer la pertinence de l'identification et de l'évaluation des risques, la revue annuelle des risques est réalisée avec les personnes directement concernées par chacune des familles de risques.

Le résultat de ce travail a été discuté avec les Commissaires aux comptes de la société. La revue a permis de revoir les familles de risques (financier, juridique, opérationnel, règlementaire, ressources humaines, stratégique, environnement/sécurité/installations, commercial, partenariat, communication/réputation, système d'information et moyens et fraude), de mettre à jour la liste des risques bruts et de les réévaluer en terme de probabilité, d'impact et de gravité et, enfin, de mettre à jour la liste des actions de maîtrise et d'évaluer leur efficacité.

Il résulte de cette nouvelle analyse un niveau de risque résiduel qui a été présenté au Comité Exécutif. Aux vues de cette nouvelle macro-cartographie, un plan d'actions visant à réduire les risques a été défini pour l'exercice 2010.

Les risques résiduels ainsi que le plan d'actions proposé ont été présentés et discutés au Comité d'audit et au Conseil de Surveillance du 2 mars 2010. Le plan d'action a ensuite été validé par le Directoire en date du 2 mars 2010.

Les principales familles de risques sont :

- les risques opérationnels comprenant les risques liés au développement des produits (retards, arrêts, etc.),
- les risques liés à la politique de partenariat, et
- les risques financiers, comprenant notamment la politique de financement de l'activité.

La Société distingue trois types de risques liés à l'information comptable et financière :

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

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 mise en place en 2007 a été revue et mise à jour. Les résultats de cette évaluation externes par les commissaires aux comptes ont été présentés et discutés en Comité d'audit ainsi qu'en Conseil de Surveillance.

Enfin, la Société analyse son environnement de contrôle sur la base des questionnaires publiés par l'AMF dans le cadre de référence du contrôle interne : Guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites. Les résultats de cette analyse ont été présentés au Comité d'audit et au 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 pour ses activités de recherche et développement de médicaments dans le domaine de l'immunothérapie. Lors de son audit de suivi en juillet 2009, la société a été certifiée ISO 9001 : 2008. Le système qualité est l'un des dispositifs majeur 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,
- Facility management,
- Informatique.

Cette organisation du système qualité est le premier élément du contrôle interne de ses risques opérationnels.

La prise en compte des aspects de conformité aux lois et règlements est décentralisée sur les acteurs des processus (pilotes de processus, chef de programme, chef 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 :

- Le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier ainsi que le Directeur Administratif et Financier, disposent de formations en comptabilité et gestion complétées par des passages dans des cabinets d'audit de premier plan. A ce titre, ils sont sensibles aux questions de contrôle interne et répondent de façon positive aux recommandations faites par le Comité d'audit, les Commissaires aux comptes et les consultants externes en matière de contrôle interne.
- La Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision des états financiers, et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes ou faisant appel à des hypothèses subjectives.
- Le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier, qui ultimement est responsable de l'information financière et comptable au sein de la Société, n'a pas accès au logiciel de production comptable ; il ne saisit aucune écriture comptable mais revoit les dossiers de clôture et prépare le Document de Référence, donc le Rapport Financier et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société.
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les travaux semestriels et annuels de production comptable, avant présentation aux Commissaires aux comptes.
- Des intervenants indépendants sont mandatés pour le calcul des provisions pour indemnités de départ à la retraite et pour le calcul de la charge liée à l'attribution de stock-options.
- La gestion de la paye est sous-traitée à l'expert-comptable.
- La responsabilité de la communication financière externe est confiée uniquement aux membres du Directoire ainsi qu'à un Directeur, Relations Investisseurs, dont la fonction a été créée en 2007.

La Société dialogue de façon régulière avec ses Commissaires aux comptes, son Comité d'audit et avec des tiers pour l'interprétation ou la mise en place des nouveaux principes comptables applicables français et IFRS, ainsi que pour toute mesure touchant au contrôle interne. L'un des tiers privilégiés est l'association France Biotech, qui regroupe les entreprises de biotechnologie françaises, et qui offre un forum d'échange, notamment sur des sujets techniques spécifiques à l'industrie biopharmaceutique, tel que la reconnaissance du chiffre d'affaires sur accords de collaboration et de licence ou le crédit d'impôt recherche. Par ailleurs, le Directeur Général Adjoint et Directeur Financier ainsi que le Directeur Administratif et Financier assistent régulièrement à des séminaires ou sessions d'information organisés en la matière par différents organismes, tels que les cabinets d'audit, les autorités ou les opérateurs de marchés financiers.

Le livre des procédures comptables et financières définit les principes comptables, les responsabilités, les dispositions ainsi que les contrôle en vigueur dans les opérations de la Société.

2.6.3 ELEMENTS DE CONTRÔLE EN PLACE

Avec la mise à jour annuelle de la cartographie des risques permettant de revoir et de ré-évaluer 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 actions de contrôle en place, la Société pense s'être dotée de moyens nécessaires à la mise en place d'outils de contrôle appropriés. Ce dispositif complète le rôle actif joué par le Comité d'audit en la matière. De plus, de part la mise en place d'une fonction dédiée, un programme annuel de contrôle est mis en place.

Également, la Société a entrepris en 2004 la création d'un système d'information de gestion, IP Center, qui intègre progressivement les différentes procédures de gestion susceptibles de représenter un risque eu égard à leur poids économique pour la Société. Par exemple, en 2006 a été mis en place un module informatisé de gestion des commandes, 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).

La gestion des contrats a été progressivement intégrée à l'IP Center. Le module de gestion contractuelle permet à la Société de mieux appréhender ses engagements, en proposant en lecture rapide une vue d'ensemble des contrats signés ou à la signature et permettant de rapprocher les informations contractuelles des éléments comptables en découlant.

L'IP Center, qui fonctionne comme un gestionnaire de bases de données et permet d'extraire des éléments de différents logiciels, dont le logiciel comptable de la Société, est également l'outil de formalisation du processus budgétaire et du suivi de la réalisation de ce budget.

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, 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.

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. Dans le cadre de son activité, le Manager Control & Risk management est également en charge de piloter et de surveiller le bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne. Il est précisé que Manager Control & Risk management est, d'un point de vue hiérarchique, rattaché directement au Président du Directoire et qu'il est dégagé de toute responsabilité opérationnelle.

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 au processus ainsi qu'à la documentation, d'identifier les non conformités et d'analyser les indicateurs d'efficacité des processus identifiés. La revue de Direction, réalisée deux fois par an, permet ainsi de réaliser un bilan de l'efficacité du système qualité.

Une surveillance périodique a également mise en place avec la définition en début d'exercice d'un programme d'audits internes comprenant à la fois des audits qualité des processus du système de management de la qualité permettant ainsi d'évaluer l'application et l'efficacité des procédures ainsi que des audits de contrôle interne permettant de s'assurer de l'application des dispositions et de la réalisation des contrôles. Les revues de contrôle interne effectuées par les Commissaires aux comptes dans le cadre de leur mission annuelle contribuent également à la surveillance du dispositif. Les résultats de ces évaluations périodiques sont présentés et discutés au Directoire ainsi qu'au Comité d'audit

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 2009

Une fonction dédiée aux achats (une personne) a été créée fin 2008 et est devenue totalement opérationnelle en 2009. Ses responsabilités vont de le la négociation des prix avec les fournisseurs au contrôle de la bonne réalisation des prestations avant règlement. Un groupe de personnes concernées suit mensuellement les travaux du responsable achats, qui rend également compte de ses travaux au travers d'un reporting écrit mensuel.

Un groupe de travail concernant les risques et regroupant des personnes compétentes de chaque domaine de la société a été mis en place. Ce groupe a pour objectifs de participer à l'identification et l'évaluation des risques et de proposer la mise en place d'actions de maîtrise dans le cadre de la revue annuelle de la cartographie des risques. Les membres du groupe jouent également un rôle d'alerte et de veille des causes potentielles de crise et des risques spécifiques de leur domaine d'activité respectif.

Afin d'anticiper au mieux la survenue d'une crise et d'être prêt à y faire face, une procédure de gestion de crise a été mise en place. Elle définit les différentes étapes de gestion de crise de la phase de veille et d'alerte, à la gestion de la crise elle-même jusqu'à l'évaluation du traitement de la crise. Six scénarii ont été prédéfinis, pour chacun d'entre eux, une fiche spécifique a été mise en place définissant la composition idéale de la cellule de crise, listant (de façon non exhaustive) les principales décisions qui pourraient être amenées à être prises ainsi qu'un plan prévisionnel d'actions et de communication.

Afin de formaliser le dispositif de contrôle, un manuel de contrôle interne a été rédigé. 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.

Ainsi, la majorité des actions définies dans le plan présenté et validé par le Comité d'audit pour l'exercice 2009 ont été mises en place. Il est à noter que l'action relative à l'analyse des risques spécifiques des processus opérationnels de recherche et développement et opérations pharmaceutiques est toujours en cours.

2.9 PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION

Aux vues des risques résiduels identifiés après révision de la macro-cartographie des risques, un plan d'actions visant à limiter ces risques a été présenté et approuvé par le Comité Exécutif, le Directoire, le Comité d'audit et le Conseil de Surveillance.

Il est proposé de :

- mettre en place un plan de continuité d'activité,
- poursuivre l'analyse des risques et actions de maîtrise spécifiques des processus opérationnels de recherche et développement et opérations pharmaceutiques, ce travail permettra d'avoir une analyse approfondie des risques liés aux activités de recherche et développement de la société et ainsi d'en améliorer la maîtrise,
- poursuivre la formalisation des points de contrôle interne en réalisant une analyse des flux de données concourants à l'élaboration de l'information comptable et financière, et
- définir et conduire le programme d'audits internes tenant compte des risques résiduels identifiés.

2.10 CONCLUSIONS SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE

Aux vues des dispositions présentées dans ce présent rapport, le dispositif de contrôle interne, dont la formalisation est en amélioration, est jugé satisfaisant.

Les règles de fonctionnement des différents organes de la Société impliqués dans le contrôle interne permettent, à notre sens, d'assurer efficacement 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 cartographie des risques.

La Société a la volonté de continuer la formalisation de son environnement de contrôle interne, démarrée en 2007, durant l'année 2010, et notamment poursuivre l'analyse des risques des processus opérationnels.

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 Président du Conseil de Surveillance

ANNEXE 2 -

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, ÉTABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 225-235 DU CODE DE COMMERCE, SUR LE RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE, POUR CE QUI CONCERNE LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIÈRE

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Innate Pharma et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

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 de 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 du conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L.225-68 du Code de commerce.

Fait à Marseille, le 20 avril 2010
Les Commissaires aux Comptes

AUDIT CONSEIL EXPERTISE, SA **Membre de PKF INTERNATIONAL**	**PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT**
Guy CASTINEL	François CALLENS

ANNEXE 3 -

IPH – RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET DES COMITÉS

Innate Pharma S.A.

Société anonyme à directoire et conseil de surveillance

au capital social de 1 831 839,70 euros

réparti en 36 636 794 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 2 mars 2010

PREAMBULE

Le Conseil de surveillance de la société Innate Pharma (la « Société ») a décidé d'adopter lors de sa séance du 15 mars 2007 les règles de fonctionnement suivantes, qui constituent le règlement intérieur du Conseil de surveillance (le « **Règlement Intérieur** »).

Le Règlement Intérieur a notamment pour objet de :

- préciser la composition, l'organisation, le rôle et les pouvoirs du Conseil en reprenant, précisant et, le cas échéant, complétant certaines dispositions légales et statutaires existantes ;

- optimiser l'efficacité des réunions et des débats et servir de référence pour l'évaluation périodique que le Conseil fera de son fonctionnement ;

- et de manière plus générale, inscrire le contrôle permanent exercé par le Conseil sur la gestion de la Société par le Directoire dans le cadre des règles les plus récentes garantissant le respect des principes fondamentaux du gouvernement d'entreprise.

Chaque membre du Conseil est individuellement tenu au respect du Règlement Intérieur.

Dans le Règlement Intérieur, les expressions « Conseil de surveillance » ou « Conseil » et « Assemblée générale » désignent respectivement le Conseil de surveillance de la Société et l'Assemblée générale de la Société.

Le Règlement Intérieur est à usage interne et ne se substitue pas aux statuts de la Société mais les met en œuvre de façon pratique. Il ne peut donc être opposé à la Société par des tiers. Son existence sera portée à la connaissance des actionnaires de la Société.

I. COMPOSITION, ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 1. COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, sous réserve des dispositions légales applicables en cas de fusion.

Les membres du Conseil sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale des actionnaires, pour une durée de deux années. Ils sont indéfiniment rééligibles au terme de leur mandat.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges des membres du Conseil, le Conseil de surveillance peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Ces nominations sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Le membre du Conseil nommé en remplacement d'un autre membre du Conseil ne demeure en fonction que le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil devront être choisis en raison de leur compétence, de leur diversité d'expériences, de leur volonté d'être associés à la définition et à la mise en œuvre de la stratégie de la Société et de ses filiales, le cas échéant, et ainsi que de la contribution qu'ils peuvent apporter aux travaux du Conseil de surveillance.

Les propositions de nomination sont préalablement examinées par le Comité des rémunérations et des nominations visé à l'article 10 du Règlement Intérieur.

Le nombre des membres du Conseil personnes physiques et représentants permanents de personnes morales ayant dépassé l'âge de soixante-dix ans ne pourra être supérieur au tiers des membres du Conseil en fonction.

Le Conseil de surveillance nomme également, en fixant la durée de ses fonctions, un secrétaire qui sera choisi, soit parmi les membres du Conseil, soit en dehors d'eux. Il est remplacé par simple décision du Conseil de surveillance.

Par ailleurs, conformément à l'article 23 des statuts, l'assemblée générale peut nommer, à sa discrétion un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non, pour un mandat d'une durée expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes sociaux clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs personnes morales sont représentés par leurs représentants légaux ou par toute personne physique dûment mandatée à cet effet.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil de Surveillance, avec voix consultative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres dudit Conseil de surveillance. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discrétion.

ARTICLE 2. MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

2.1 PRÉSENCE DE MEMBRES INDÉPENDANTS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le tiers des membres au moins sont désignés parmi des personnalités indépendantes et libres d'intérêts par rapport à la Société au sens de l'article 2.2 du Règlement Intérieur ci-dessous.

2.2 DÉFINITION ET CRITÈRES DU MEMBRE INDÉPENDANT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Au sens de la Société, un membre du Conseil de surveillance est un membre indépendant lorsque :

- ses liens avec la Société ne peuvent compromettre sa liberté de jugement, et
- il ne représente pas un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote de la Société.

Ainsi, le membre indépendant ne doit pas :

- être salarié ou mandataire social[1] 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[2], fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement :
  - significatif de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
  - ou pour lequel la Société ou l'une de ses filiales représente une part significative de l'activité ;
- avoir un lien familial proche avec un mandataire social de la Société ou, le cas échéant, de ses filiales ;
- avoir été auditeur de la Société, ou, le cas échéant de l'une de ses filiales au cours des cinq dernières années ;
- être mandataire social de l'entreprise depuis plus de douze ans ;
- recevoir ou avoir reçu de rémunération supplémentaire importante de la Société ou de l'une de ses filiales en dehors de jetons de présence, y compris la participation à toute formule d'options sur actions ou toute autre formule de rémunération liée à la performance.

Le Conseil peut estimer qu'un membre du Conseil, bien que remplissant les critères ci-dessus, ne doit pas être qualifié d'indépendant compte tenu de sa situation particulière ou de celle de la Société, eu égard à son actionnariat ou pour tout autre motif.

2.3 PROCÉDURE DE QUALIFICATION DES MEMBRES INDÉPENDANTS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

La qualification de membre indépendant du Conseil est débattue chaque année par le Comité des rémunérations et des nominations qui établit à ce sujet un rapport au Conseil. Chaque année, le Conseil de surveillance examine au vu de ce rapport, la situation de chaque membre du Conseil au regard des critères d'indépendance définis à l'article 2.2 du Règlement Intérieur.

Le Conseil de surveillance doit porter les conclusions de son examen à la connaissance des actionnaires.

Si la situation d'indépendance d'un membre du Conseil vis-à-vis de la Société venait à changer, il devra en informer le Président du Conseil par écrit sans délai afin de permettre au Président du Conseil d'en informer le Conseil et l'assemblée des actionnaires.

ARTICLE 3. RÉUNIONS ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

3.1 RÉUNIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins quatre fois par an au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation. Le Conseil de surveillance entend le rapport du Directoire au moins une fois par trimestre.

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

[1] Les mandataires sociaux s'entendent ici du président et des membres du directoire dans les sociétés à conseil de surveillance et directoire, du président, du directeur général, du ou des directeurs généraux délégués dans les sociétés à conseil d'administration.

[2] Ou lui être lié directement ou indirectement.

Président du Conseil doit convoquer celui-ci à une date qui ne peut pas être postérieure de plus de quinze jours à celle de la réception de la demande. A défaut les auteurs de la demande peuvent procéder d'eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

3.2 MANDAT

Un membre du Conseil de surveillance peut donner mandat à un autre membre du Conseil de surveillance pour le représenter dans une délibération du Conseil de surveillance. Le mandat peut être donné par tout moyen écrit attestant sans ambiguïté de la volonté du mandant. Chaque membre ne peut représenter qu'un seul autre membre. Le Conseil de surveillance est le seul juge de la validité du mandat.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

3.3 DÉLIBÉRATIONS

Les délibérations du Conseil de surveillance ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, chaque membre disposant d'une voix. Le Président du Conseil dirige les débats. Néanmoins, en cas d'empêchement du Président du Conseil, le Vice-Président remplit les fonctions et les prérogatives définies par la loi. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du Conseil de surveillance qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication, permettant leur identification et garantissant leur participation effective. Ces moyens transmettent au moins la voix des participants et satisfont à des caractéristiques techniques permettant la retransmission continue et simultanée des délibérations.

Toutefois, la participation au Conseil par voie de visioconférence ou de télécommunication n'est pas possible pour l'adoption des décisions concernant la vérification et le contrôle des comptes.

Le Conseil de surveillance peut également autoriser, sans voix délibérative, des personnes non membres du Conseil de surveillance à participer à ses réunions.

La durée des séances doit être telle qu'elles permettent un examen et une discussion approfondis des matières relevant de la compétence du Conseil.

3.4 REGISTRE DE PRÉSENCE

Il est tenu un registre de présence signé par les membres du Conseil de surveillance participant à la séance.

Le secrétaire 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 intervenu lors de la séance.

Les copies ou extraits de procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil, le Vice-Président, un membre du Directoire ou un fondé de pouvoirs habilité à cet effet.

ARTICLE 5. RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

5.1 MONTANT GLOBAL DÉCIDÉ PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Les membres du Conseil de surveillance peuvent recevoir, à titre de jetons de présence, une rémunération annuelle dont le montant global est déterminé par l'Assemblée générale et maintenu jusqu'à nouvelle décision d'une autre assemblée.

5.2 RÉPARTITION DES JETONS DE PRÉSENCE FIXÉE PAR LE CONSEIL

Le montant des jetons de présence ainsi alloué par l'Assemblée générale est librement réparti par le Conseil de surveillance, sur proposition ou avis du Comité des rémunérations et des nominations.

D'autre part, les membres du Conseil de surveillance pourront se voir attribuer des jetons de présence supplémentaires au titre de leurs fonctions au sein de l'un des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur.

L'allocation de jetons de présence se fera notamment sur la base d'un critère d'assiduité.

En ce qui concerne la part supérieure qui pourrait être versée aux membres du Conseil, également membres de Comités, le critère retenu sera également celui de l'assiduité.

L'ensemble des membres du Conseil bénéficieront du remboursement, sur justificatifs, des frais raisonnables de déplacement et d'hôtellerie ainsi que de tous les frais engagés pour leur permettre d'assister aux séances du Conseil.

Il en est de même pour les membres des différents Comités, lorsqu'ils sont membres du Conseil, pour les frais engagés en raison de leur présence aux réunions.

Par ailleurs, le Conseil fixe, le cas échéant, la rémunération des membres extérieurs des Comités du Conseil. Cependant, avant tout engagement pris pour le compte de la Société, un devis de ces rémunérations, et plus généralement le cadre contractuel de l'intervention de ces membres extérieurs, même non-rémunérés, devra être porté à la connaissance du Conseil qui devra l'approuver.

5.3 RÉMUNÉRATION DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Dans les conditions légales et réglementaires applicables, le Conseil de surveillance fixe, après examen du Comité des rémunérations et des nominations et sur sa proposition, la rémunération du Président du Conseil de surveillance.

5.4 RÉMUNÉRATIONS EXCEPTIONNELLES DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil peut également allouer des rémunérations exceptionnelles pour des missions ou mandats spéciaux confiés à ses membres conformément à l'article 7.2 du Règlement Intérieur. Dans ce cas, ces rémunérations sont soumises à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

5.5 NOMBRE D'ACTIONS A DÉTENIR

Chaque membre du Conseil de surveillance, personne physique ou morale ou représentant permanent, s'engage à détenir au moins une action de la Société pendant toute la durée de son mandat. Les actions acquises pour satisfaire à cette obligation doivent être détenues sous la forme nominative.

II. COMPÉTENCES ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 6. INFORMATIONS ET COMMUNICATIONS AU CONSEIL DE SURVEILLANCE

A toute époque de l'année, le Conseil de surveillance opère les vérifications et 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 établis par les comités qu'il préside, dans le cadre de leur mission.

Le Conseil est informé, dans le cadre de son contrôle de la gestion du Directoire et par tous moyens, de la situation financière, de la trésorerie, des engagements de la Société ainsi que de tous événements et opérations significatifs relatifs à la Société.

Plus généralement, le Président du Conseil doit communiquer aux membres du Conseil toute information significative concernant la Société.

Le Président du Conseil ou Vice-Président communique au Conseil de surveillance au moins une fois par an les informations suivantes :

- un état des conventions, visées par les articles L. 225-86 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'année précédente ;

- l'état des engagements hors bilan souscrits par la Société ou, le cas échéant, l'une de ses filiales.

Les demandes d'information portant sur des sujets spécifiques sont adressées au Président du Conseil ou au Vice-Président et au Secrétaire du Conseil, ce dernier étant chargé d'y répondre dans les meilleurs délais.

Toute demande de renseignements complémentaires faite par un membre du Conseil, ainsi que la réponse de la Société, seront communiquées à tous les autres membres du Conseil afin de préserver l'égalité d'information.

Afin de compléter leur information, les membres du Conseil disposent également de la faculté de rencontrer les principaux dirigeants de la Société, y compris hors la présence des membres du Directoire. Dans ce dernier cas, ces derniers devront en avoir été informés au préalable par le Conseil.

ARTICLE 7. MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

7.1 DÉFINITION DES MISSIONS ET POUVOIRS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions légales en vigueur :

Le Conseil exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire.

A toute époque de l'année, le Conseil opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns, et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre, le Directoire présente un rapport au Conseil.

Dans le délai de trois mois à compter de la clôture de l'exercice, le Conseil vérifie et contrôle le rapport de gestion et les comptes annuels établis par le Directoire.

Le Conseil présente à l'assemblée générale ordinaire ses observations sur le rapport du Directoire, ainsi que sur les comptes de l'exercice.

De plus, le Conseil tient de la loi certaines attributions spécifiques et notamment :

- Autorisation des conventions dites « réglementées » au sens de la loi,

- Cooptation de membres du Conseil,

- Nomination des membres du Directoire,

- Fixation de la rémunération des membres du Directoire en tant que mandataires sociaux, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations,

- Désignation du Président du Directoire,

- Attribution du pouvoir de représentation à un ou plusieurs membres du Directoire,

- Nomination des membres des Comités décrits à l'Article 9 du Règlement Intérieur,

- Répartition des jetons de présence,

- Autorisation des cautions, avals et garanties,

- Autorisations de cessions d'immeubles, de cessions totales ou partielles de participations et de constitutions de sûretés,

- Transfert du siège social dans le même département ou dans un département limitrophe sous réserve de ratification par l'assemblée générale ordinaire.

7.2 POSSIBILITÉ DE CONFÉRER UNE MISSION À UN MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Lorsque le Conseil de surveillance décide qu'il y a lieu de confier à l'un (ou plusieurs) de ses membres ou à un (ou des) tiers une mission, il en arrête les principales caractéristiques. Lorsque le ou les titulaires de la mission sont membres du Conseil de surveillance, ils ne prennent pas part au vote.

Sur la base de cette délibération, il est établi à l'initiative du Président du Conseil un projet de lettre de mission, qui :

- définit l'objet précis de la mission ;

- fixe la norme, que devra prendre le rapport de mission ;

- arrête la durée de la mission ;

- détermine, le cas échéant, la rémunération due au titulaire de la mission ainsi que les modalités du paiement des sommes dues à l'intéressé ;

- prévoit, le cas échéant, un plafond de remboursement des frais de voyage et de déplacement ainsi que des dépenses engagées par l'intéressé et liées à la réalisation de la mission.

Le Président du Conseil soumet, s'il y a lieu, le projet de lettre de mission, pour avis, au Comité des rémunérations et des nominations ainsi qu'aux autres Comités, le cas échéant, intéressés et communique aux Présidents de ces Comités la lettre de mission signée.

Le Conseil se prononce ensuite sur la lettre de mission qui est soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Le rapport de mission est communiqué par le Président du Conseil aux membres du Conseil de surveillance.

ARTICLE 8. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Président du Conseil de surveillance organise et dirige les travaux du Conseil de surveillance, dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les membres du Conseil sont en mesure d'accomplir leur mission.

Le Président du Conseil rend compte, dans un rapport joint au rapport annuel de gestion, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

Le Président du Conseil est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat de membre du Conseil. Le Président du Conseil est rééligible.

La limite d'âge prévue pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil de surveillance est de soixante-dix ans.

Si celui-ci vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office. Il restera toutefois en fonction jusqu'à la première réunion du Conseil de surveillance intervenant après la date à laquelle il aura dépassé l'âge limite.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président du Conseil, le Conseil de surveillance peut déléguer un membre du Conseil dans les fonctions de Président. En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée et elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président du Conseil.

III. COMITÉS

ARTICLE 9. COMITÉS – DISPOSITIONS COMMUNES

Le Conseil de surveillance peut instituer un ou plusieurs Comités spécialisés, permanents ou *ad hoc*, dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les statuts au Conseil de surveillance. Ces comités ont un caractère purement interne à la Société et ne disposent d'aucun pouvoir propre.

Les Comités permanents actuels sont les suivants :

- Comité des rémunérations et des nominations ;
- Comité des transactions ;
- Comité d'audit ; et
- Comité scientifique.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil de surveillance.

Les Comités ont un rôle strictement consultatif. Le Conseil de surveillance apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque membre du Conseil reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités ni leurs éventuelles recommandations.

Chaque Comité comprendra au minimum deux membres et au maximum cinq membres. Les membres sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter.

Les Comités peuvent être exclusivement composés de membres du Conseil ou au contraire ne comprendre que des personnalités extérieures ou les deux.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat de membre du Conseil lorsqu'ils ont cette qualité. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui de membre du Conseil. Pour les membres des Comités qui n'ont pas la qualité de membres du Conseil, la décision de nomination fixe la durée des fonctions, qui peut être renouvelable.

La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Président du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence. Un Comité ne peut se tenir que si la moitié au moins des membres y participe, y compris par téléconférence ou visioconférence.

Le Président de chaque Comité établit l'ordre du jour de chaque réunion et dirige les débats.

Le Président de chaque Comité désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Ces comptes-rendus seront transmis au Président du Conseil. Ils seront conservés par la Société.

Un compte-rendu des travaux et des recommandations de chaque Comité est présenté par le Président du Comité ou par un membre du Comité au Conseil.

Chaque année, les Comités procèderont à l'évaluation de leur activité respective qui fera l'objet d'un exposé au Conseil de surveillance et dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Le nombre de séances des Comités tenues au cours de l'exercice écoulé ainsi que la participation des membres des Comités à ces séances sont indiquées dans le rapport du Président du Conseil de Surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne et sont rendues publiques.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des propositions, recommandations et avis selon le cas. A cette fin, il peut procéder ou faire procéder à toutes études susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil de surveillance auprès de consultants externes.

Les membres du Conseil membres des Comités peuvent percevoir des jetons de présence supplémentaires attribués par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Les membres des Comités non membres du Conseil peuvent percevoir une rémunération attribuée par le Conseil de surveillance sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations.

ARTICLE 10 COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS ET DES NOMINATIONS

10.1 COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé du Président du Directoire et de membres du Conseil, dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des rémunérations et des nominations ainsi que son Président, qui ne peut être le Président du Directoire, sont désignés par le Conseil de surveillance.

En ce qui concerne les réunions du Comité relatives aux propositions de nominations au Conseil, le Président du Conseil pourra être invité à y assister.

Il entend les membres du Directoire sur leur évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis, se réunit en dehors de leur présence pour évaluer leur performance individuelle et fait, après en avoir conféré avec eux, des recommandations au Conseil de Surveillance en ce qui concerne leur rémunération. Le Président du Directoire, qui est membre du Comité, n'assiste pas aux discussions le concernant.

La durée de la mission des membres du Comité des rémunérations et des nominations est d'une année renouvelable.

10.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des rémunérations et des nominations pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des rémunérations et des nominations ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité des rémunérations et des nominations sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des rémunérations et des nominations.

Fréquence des réunions

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

10.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principales attributions :

- la rémunération des membres du Directoire : le Comité est chargé, sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :

- recommander annuellement au Conseil le niveau de rémunération fixe des dirigeants;

- recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;

- examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance ;

- La soumission de propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil et dans les Comités ;

- La politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, d'actions gratuites et de toute autre forme d'intéressement par prise de participation au capital proposée par le Directoire ;

- Les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;

- Les évolutions salariales des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;

- La qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil ainsi que l'évaluation des candidats envisagés ;

- La nomination des membres du Directoire, des cadres dirigeants et de certains salariés clés ;

- La composition des comités du Conseil ;

- La prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil ; et

- Les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société ou de l'une de ses filiales.

ARTICLE 11. COMITÉ DES TRANSACTIONS

11.1 COMPOSITION

Le Comité des transactions est composé du Président du Conseil de surveillance et de membres du Conseil de surveillance dont une majorité de membres indépendants.

Les membres du Comité des transactions ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

Il entend les membres du Directoire sur la stratégie et les opportunités de développement et de partenariat envisagées. Le Comité des transactions formule des recommandations au Conseil de surveillance.

La durée de la mission des membres du Comité des transactions est d'une année renouvelable.

11.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité des transactions pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité des transactions ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission revêtent un caractère confidentiel. Ces informations pourront cependant être partagées avec les autres membres du Conseil de surveillance. Les personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité des transactions seront soumis à une stricte confidentialité, y compris vis-à-vis des autres membres du Conseil de surveillance.

Fréquence des réunions

Le Comité des transactions se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

11.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour principale attribution d'analyser avec la Société, ses banquiers-conseils et ses consultants, les opportunités de développement (« *business* » et « *corporate* ») pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités

stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition de droits sur des produits ou l'acquisition d'autres sociétés) et à cet effet de :

- analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- analyser la faisabilité de l'opération ; et
- le cas échéant, participer au processus de sélection et de définition des missions des banquiers-conseils et/ou des consultants de la Société.

ARTICLE 12. COMITÉ D'AUDIT

12.1 COMPOSITION

Le Comité d'audit est composé de personnes internes et externes au Conseil de surveillance, choisis pour leurs compétences en matière de comptabilité et/ou de contrôle interne. Les membres externes du Comité d'audit sont liés avec la Société par un contrat de consultance, rémunéré, qui est approuvé par le Conseil.

Le Comité ne doit comprendre aucun membre du Directoire.

La durée de la mission des membres du Comité d'audit est d'une année renouvelable.

A l'avenir, la Société envisage de nommer d'autres membres du Conseil de Surveillance au Comité d'Audit, et notamment des membres indépendants, tout en conservant des membres externes au Conseil, représentant des actionnaires ou non, notamment en raison de l'expertise particulière qu'ils apportent.

Le présent article 12 sera alors modifié en conséquence.

12.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Le Comité d'audit, outre ses membres, peut inviter le Président du Conseil, le Vice-Président et les membres du Directoire à assister à ses réunions.

Un autre membre de la direction administration et financière 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 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'intérêt.

Il donne un avis sur la nomination et le renouvellement des commissaires aux comptes ainsi que sur la qualité de leurs travaux. Le Conseil de surveillance peut également lui confier la mission de :

- piloter la sélection des commissaires aux comptes,
- formuler des avis sur le montant des honoraires sollicités par les commissaires aux comptes pour l'exécution de leur mission de contrôle légal, et
- contrôler le respect des règles garantissant l'indépendance des commissaires aux comptes.

Le Comité est chargé d'examiner la politique financière, comptable et fiscale générale de la Société ou de l'une de ses filiales et sa mise en œuvre.

Le Comité peut également prendre en charge toutes les questions que le Conseil de surveillance veut bien lui soumettre.

Information financière

Il doit ainsi notamment :

- Examiner les comptes semestriels et annuels avant qu'ils soient soumis au Conseil de surveillance et en particulier :
  - étudier la pertinence et la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes,
  - contrôler l'intégrité de l'information financière publiée par la Société,
  - revoir les principales estimations effectuées par la direction,
  - prendre connaissance des commentaires des commissaires aux comptes ainsi que le cas échéant des ajustements significatifs résultant des travaux d'audit.
- Examiner les risques, les litiges et les engagements hors bilan significatifs,
- Procéder à un examen régulier, avec la direction, des principaux risques financiers et le cas échéant, donner un avis sur les opérations financières significatives de la Société ou de l'une de ses filiales, et
- Examiner le programme des travaux, les conclusions et les recommandations des commissaires aux comptes.

Contrôle interne

Le Comité a pour mission de suivre les travaux en matière de contrôle interne et d'audit de la Société.

Plus précisément s'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité vérifiera qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il a évalué au moins une fois par an la qualité de ces procédures et, le cas échéant, a notifié au Conseil de surveillance les irrégularités ou anomalies relevées dans les comptes. Il veillera, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Il examine le projet de rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 13. COMITÉ SCIENTIFIQUE

13.1 COMPOSITION

Les membres du Comité scientifique ainsi que son Président sont désignés par le Conseil de surveillance.

Les membres du Directoire ainsi que d'autres salariés peuvent assister aux réunions du Comité scientifique.

Les membres du Comité scientifique sont des personnalités extérieures à la Société, choisies pour leurs compétences et leurs expertises scientifiques.

La durée de la mission des membres du Comité scientifique est d'une année renouvelable.

13.2 MODALITÉS DE FONCTIONNEMENT

Présence aux réunions

Outre ses membres, le Comité scientifique pourra également inviter toutes personnes susceptibles de l'assister dans ses avis.

Confidentialité

Les informations communiquées au Comité scientifique ou auxquelles il aura accès à l'occasion de sa mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité scientifique sont tenus, envers tout tiers au Conseil de surveillance, à une stricte confidentialité soumise au même régime que celle applicable aux membres du Conseil de la Société. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées à une réunion du Comité scientifique.

Fréquence des réunions

Le Comité scientifique se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an sur convocation de son Président ou du Président du Conseil de surveillance.

13.3 ATTRIBUTIONS

Le Comité a pour rôle principal d'examiner les activités de la Société dans le domaine de la recherche et du développement.

Le Comité a pour principales attributions :

- évaluer du point de vue scientifique la stratégie de développement de produits nouveaux de la Société ;
- évaluer la conduite des programmes de recherche menés par la Société pour mettre en œuvre cette stratégie, tant du point de vue des résultats obtenus que celui des compétences et savoir-faire ;
- proposer ou évaluer des opportunités d'acquisition de nouveaux produits et de nouvelles technologies.

ARTICLE 14. COMITÉS *AD HOC*

En sus des Comités permanents, le Conseil de surveillance peut à tout moment constituer un ou plusieurs Comités *ad hoc* temporaires ou non, notamment chargés des conflits d'intérêts, dont il lui appartient de déterminer la composition et les modalités de fonctionnement.

IV. DÉONTOLOGIE DES MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

ARTICLE 15. PRINCIPES

Chacun des membres du Conseil doit pouvoir exercer son mandat dans le respect des règles d'indépendance, d'éthique et d'intégrité.

Conformément aux principes de gouvernement d'entreprise, chaque membre du Conseil exerce ses fonctions de bonne foi, de la façon qu'il considère la meilleure pour promouvoir la Société et avec le soin attendu d'une personne normalement prudente dans l'exercice d'une telle mission.

Chaque membre du Conseil veille, en toutes circonstances, à préserver sa liberté d'analyse, de jugement, de décision et d'action et à rejeter toute pression, directe ou indirecte, pouvant s'exercer sur lui.

15.1 CONFIDENTIALITÉ

Les membres du Conseil, ainsi que toute personne assistant aux réunions du Conseil de surveillance, sont tenus à une obligation générale de confidentialité et de réserve en ce qui concerne les informations qui leur sont communiquées par la Société, qu'ils reçoivent avant ou dans le cadre des réunions du Conseil, dans le cadre des comptes-rendus, des documents qui leur sont remis pendant les séances du Conseil ou à l'occasion de demandes d'informations complémentaires ou des travaux des Comités. De manière générale, les membres du Conseil de surveillance sont tenus de ne pas communiquer à l'extérieur de la Société, en leur qualité de membre du Conseil, notamment vis-à-vis de la presse.

Les informations à caractère non public communiquées à un membre du Conseil de surveillance dans le cadre de ses fonctions lui sont données intuitu personae. Il doit en protéger personnellement la confidentialité et ne doit les divulguer en aucun cas. Cette obligation s'impose également aux représentants d'une personne morale membre du Conseil.

15.2 DEVOIR D'INDÉPENDANCE DES MEMBRES DU CONSEIL

Dans l'exercice du mandat qui lui est confié, chaque membre du Conseil doit se déterminer indépendamment de tout intérêt autre que l'intérêt social de la Société. Chaque membre du Conseil s'engage à vérifier que les décisions de la Société ne favorisent pas une catégorie d'actionnaires au détriment d'une autre.

Chacun des membres du Conseil informera le Conseil de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel, actuel ou à venir dans lequel il est ou pourrait, directement ou indirectement, être impliqué. Il est tenu de s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les sujets concernés.

ARTICLE 16. INFORMATION DES MEMBRES DU CONSEIL

Avant d'accepter sa mission, chaque membre du Conseil doit prendre connaissance des textes légaux et réglementaires liés à sa fonction ainsi que des prescriptions particulières à la Société résultant des statuts et du présent règlement intérieur et des règles de fonctionnement des Comités.

ARTICLE 17. DÉCLARATION DES MEMBRES DU CONSEIL CONCERNANT LEUR SITUATION PERSONNELLE

Chaque membre du Conseil doit informer régulièrement la Société de l'évolution de sa situation personnelle, notamment de tout changement ou de la survenance de l'un des éléments suivants le concernant :

- existence et nature de liens familiaux entre membres du Conseil et avec le Directoire ou d'autres membres de la direction ;
- nom de toutes les Sociétés au sein desquelles un membre du Conseil sont ou ont été membres d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associés commandités, à tout moment durant ces cinq dernières années ;
- condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire ;

- empêchement par un tribunal (a) d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou (b) d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est rappelé que la Société est amenée, lors de la préparation de son document de référence et, le cas échéant, lors d'une opération financière requérant le visa de l'Autorité des marchés financiers sur un prospectus, de faire une déclaration relative aux éléments d'information ci-dessous. Il est donc de la responsabilité des membres 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.

Une fois par an, lors du dernier Conseil de l'année civile en cours, le Conseil consacre un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement et sur son évaluation, ainsi que sur ceux des Comités qu'il a créés qui auront eux-mêmes effectué cet exercice ainsi que cela est prévu à l'Article 9 du Règlement Intérieur. A cet effet, sur la base, notamment, des recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Conseil :

- fait le point sur ses modalités de fonctionnement ;
- évalue la qualité et l'efficacité des débats au sein du Conseil ;
- vérifie que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et vérifie l'accès à l'information des membres du Conseil et les conditions de préparation des réunions ;
- apprécie le rôle effectif du Conseil dans l'exercice de ses missions (définition ou approbation de la stratégie, contrôle, autorisation) ;
- analyse les raisons d'éventuels dysfonctionnements perçus par le Président du Conseil, les membres du Conseil ou les actionnaires.

Le Président du Conseil de surveillance en informe les actionnaires dans son rapport sur les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

Une réunion des membres du Conseil extérieurs à la direction générale, préparée par le Comité des rémunérations et des nominations, peut être organisée annuellement, sur demande du 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 les conditions de préparation et d'organisation du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne.

ARTICLE 20. TRANSACTIONS SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

En application de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, des articles 223-22 à 223-26 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et de l'instruction n° 2006-05 du 3 février 2006 relative aux opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société, les dirigeants, les personnes assimilées aux dirigeants ainsi que les personnes qui leur sont étroitement liées (hors gérant de portefeuille agissant pour le compte de tiers, personnes morales mandataires sociaux au sein du groupe auquel appartient la Société, personnes morales mandataires sociaux agissant pour le compte de tiers) sont tenues de déclarer toute acquisition, cession, souscription ou échange de titres lorsque le montant global de ces opérations effectuées au cours de l'année civile est supérieur à 5 000 euros.

Ces personnes figurent sur une liste régulièrement mise à jour et transmise à l'AMF ainsi qu'aux intéressés. Elles s'abstiennent de toute opération dès lors qu'elles ont connaissance d'une information privilégiée.

Toutes les actions de la Société détenues par un mandataire social doivent être inscrites en compte nominatif. Par ailleurs, chaque mandataire social informe la Société du nombre de titres de la Société qu'il détient au 31 décembre de chaque année.

Chacune de ces personnes est tenue de transmettre sa déclaration, accompagnée d'un avis d'opéré, à l'AMF dans les cinq jours de négociation suivant la réalisation de la transaction selon le modèle spécifié par l'instruction n° 2006-05 citée ci-dessus et de transmettre une copie de cette déclaration à la Société.

L'AMF publie ces déclarations sur son site internet. Ces déclarations sont également récapitulées dans le rapport de gestion présenté lors de l'Assemblée générale annuelle de la Société.

ANNEXE 4 -
DOCUMENT D'INFORMATION DE L'ARTICLE 222-7 DU RÈGLEMENT GÉNÉRAL DE L'AMF

Liste des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois et consultables sur le site internet de la Société www.innate-pharma.com

Thème	**Date**
Innate Pharma annonce aujourd'hui ses résultats financiers pour 2009 et fait un point sur ses produits en développement	5 mars 2010
Innate Pharma annonce des produits opérationnels de 7,7 millions d'euros en 2009	5 Février 2010
Nouveau nombre d'actions et de droits de vote et situation de trésorerie d'INNATE PHARMA au 31 décembre 2009	8 Janvier 2010
Innate Pharma annonce son calendrier financier pour l'année 2010 et le règlement-livraison de son augmentation de capital	23 Décembre 2009
Innate Pharma annonce aujourd'hui une levée de fonds d'un maximum de 24,3 millions d'euros réservée à catégories d'investisseurs	18 Décembre 2009
Nouvelles données présentées au congrès annuel de la société américaine d'hématologie (American Society of Hematology – « ASH »)	7 Décembre 2009
Innate Pharma démarre une collaboration avec Celgene visant à évaluer le potentiel clinique de la combinaison de REVLIMID® et l'anticorps anti-kir IPH 2101 dans le myelome multiple	18 Novembre 2009
Innate Pharma SA annonce son chiffre d'affaires trimestriel au 30 septembre 2009 et fait le point sur sa trésorerie	6 Novembre 2009
Innate Pharma progresse dans le développement de l'anticorps monoclonal anti-KIR IPH 2101 avec l'extension d'un essai de phase I dans la leucémie aigue myéloïde	2 Novembre 2009
Innate Pharma présente des résultats cliniques de Phase II avec IPH 1101 en oncologie	21 Septembre 2009
Innate Pharma SA annonce la mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Natixis Securities	18 Septembre 2009
Inserm Transfert et Innate Pharma s'engagent dans un partenariat innovant pour le développement d'anticorps dans le cancer et les maladies inflammatoires et auto-immunes	11 Septembre 2009
Résultats semestriels au 30 juin 2009 : investissement significatif dans les programmes cliniques et situation bilancielle renforcée	31 Août 2009
Initiation de la première étude de Phase II avec l'anticorps monoclonal IPH 2101, soutenue par un nouveau financement d'Oséo de 2,9 millions d'euros	27 Août 2009
Innate Pharma annonce des résultats de Phase IIa positifs avec IPH 1101 (agoniste des lymphocytes T γδ) dansl'hépatite virale de type C	29 Juin 2009
Innate Pharma annonce les résultats de son assemblée générale mixte, ainsi que des changements dans la composition de son Conseil de Surveillance	23 Juin 2009
Démarrage opérationnel de PLATINE, plateforme commune d'immunomonitoring	15 Juin 2009
Innate Pharma annonce la tenue de son assemblée générale annuelle le 23 juin 2009 à Marseille	5 Juin 2009
Innate Pharma présente des résultats préliminaires pour deux essais de Phase I avec IPH 2101 au congrès de l'ASCO	29 Mai 2009
Innate Pharma annonce son chiffre d'affaires trimestriel au 31 mars et fait le point sur sa trésorerie	5 mai 2009
Innate Pharma nomme le docteur Marcel Rozencweig au poste de senior vice-président, stratégie clinique et réglementaire	27 avril 2009
Innate Pharma SA annonce ses résultats financiers pour 2008 : stabilisation des dépenses opérationnelles et renforcement du portefeuille de produits.	27 Février 2009
Innate Pharma SA annonce l'atteinte d'un paiement d'étape pré-clinique pour un nouveau projet d'anticorps monoclonal développé en collaboration avec Novo Nordisk A/S.	12 Février 2009
Innate Pharma SA annonce des produits opérationnels de 12,9 millions d'euros pour 2008. Le chiffre d'affaires s'élève à 7,5 millions d'euros pour 2008, dont 1,6 millions d'euros au quatrième trimestre de l'année.	6 Février 2009
Vivalis et Innate Pharma annoncent aujourd'hui la signature d'un accord de collaboration et de licence commerciale pour le développement d'un nouvel anticorps d'Innate Pharma sur la plateforme EB66® pour le traitement de cancers cutanés rares.	21 Janvier 2009

ANNEXE 5 -

HONORAIRES VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX

Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par la société

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de son réseau pris en charge par la Société en 2008 et 2009 :

	Audit Conseil Expertise – Membre de PKF International			
En euros	**Montant**		**%**	
	2009	**2008**	**2009**	**2008**
Audit				
— Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises	60 000	58 000	76	82
— Autres prestations et diligences directement liées a l mission des commissaires aux comptes	18 513	12 069	24	18
Sous-total	78 513	70 069	100	100
Autres prestations				
— Fiscal	—	—	—	—
— Autres	—	—	—	—
Sous-total	—	—	—	—
TOTAL	78 513	70 069	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.

	PricewaterhouseCoopers Audit			
En euros	**Montant**		**%**	
	2009	**2008**	**2009**	**2008**
Audit				
— Commissaire aux comptes, certification, examen des comptes annuels en normes françaises	66 000	61 000	70	81
— Autres prestations et diligences directement liées a l mission des commissaires aux comptes.	28 066	13 264	30	19
Sous-total	94 066	74 264	100	100
Autres prestations				
— Fiscal	—	—	—	—
— Autres	—	—	—	—
Sous-total	—	—	—	—
TOTAL	94 066	74 264	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 6 -

COURS DE BOURSE DE L'ACTION INNATE PHARMA DEPUIS L'INTRODUCTION EN BOURSE DE LA SOCIÉTÉ

Euronext Paris

Department Statistics

FR0010331421 INNATE PHARMA

Mois	Plus haut	Plus bas	Dernier cours	Cours moyen pondéré	Nb, Titres traites	Capitaux traites en €	Nb, jours cotation
2006-11	5,89	4,62	5	5,14	862 098	4 431 241	22
2006-12	7	4,55	6,25	5,89	1 177 198	7 068 765	19
2007-01	8,76	6,14	7,04	7,58	1 486 994	11 324 356	22
2007-02	7,2	6,15	6,55	6,72	712 685	4 754 190	20
2007-03	6,80	5,73	5,99	6,12	418 191	2 576 204	23
2007-04	6,75	5,93	6,27	6,33	428 191	2 684 918	19
2007-05	6,59	5,95	6,07	6,24	285 190	1 772 529	22
2007-06	6,26	5,90	5,95	6,08	190 184	1 155 118	21
2007-07	5,94	5,02	5,39	5,44	566 040	3 035 484	22
2007-08	5,24	4,61	4,84	4,89	498 922	2 434 475	23
2007-09	4,99	3,99	4,26	4,34	559 480	2 433 637	20
2007-10	4,74	4,07	4,42	4,40	549 094	2 412 779	23
2007-11	4,43	3,50	3,75	3,85	349 167	1 333 873	22
2007-12	3,94	3,09	3,65	3,46	292 558	1 006 249	19
2008-01	3,74	2,05	2,21	2,46	582 421	1 428 643	22
2008-02	2,28	2,03	2,05	2,11	822 448	1 752 954	21
2008-03	2,14	1,88	2,06	1,99	827477	1648684	19
2008-04	2,58	2,12	2,51	2,31	1815815	4190568	22
2008-05	3,17	2,37	2,91	2,89	3547908	10255164	21
2008-06	2,89	2,07	2,07	2,57	1019774	2624716	21
2008-07	2,23	1,99	1,99	2,11	782136	1647285	23
2008-08	2,34	1,97	2,28	2,21	754351	1664098	21
2008-09	2,17	1,5	1,5	1,88	597549	1124811	22
2008-10	1,61	1,22	1,49	1,42	690517	982525	23
2008-11	1,77	1,28	1,39	1,61	305438	490869	20
2008-12	1,52	1,32	1,38	1,43	258860	369 688	21
2009-01	1,6	1,32	1,41	1,47	242483	356 783	21
2009-02	1,47	1,22	1,24	1,36	202167	274 276	20
2009-03	1,76	1,11	1,53	1,11	685124	904 364	22
2009-04	1,80	1,53	1,80	1,63	414014	672 961	22
2009-05	1,88	1,75	1,83	1,81	1304525	2 355 854	21
2009-06	1,88	1,72	1,79	1,/81	1048892	1 894 680	22
2009-07	1,86	1,68	1,80	1.77	379 523	673 571	23
2009-08	2,38	1,85	2,33	2,13	3 682 325	7 840 150	21
2009-09	3,04	2,06	2,83	2,57	5 556 596	14 280 452	22
2009-10	3,00	2,52	2,52	2,83	2 185 817	6 176 920	22
2009-11	2,62	2,43	2,43	2,52	728 833	1 838 047	21
2009-12	2,69	2,35	2,41	2,50	1 544 465	3 864 520	23
2010-01	2,64	2,40	2,49	2,51	1 083 038	2 715 331	21
2010-02	2,54	2,12	2,20	2,27	669 586	1 518 286	20
2010-03	2,29	2,08	2,12	2,15	709 107	1 524 888	23
2010-04*	2,23	2,09	2,19	2,13	905 156	1 927 982	12

* Données arrêtées au 16 avril 2010

LEXIQUE

AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. C'est l'organisme chargé en France du suivi des essais cliniques de nos candidats médicaments, et de l'autorisation de leur mise sur le marché.

Agoniste Pour un récepteur donné, une molécule « agoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et déclenche les événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un agoniste est généralement une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique de auquel il peut se substituer.

Antagoniste Pour un récepteur donné, une molécule « antagoniste » est une molécule qui interagit avec ce récepteur et bloque le déclenchement des événements biochimiques et cellulaires observés en conditions physiologiques ou avec une molécule de référence. Un antagoniste peut être une molécule présentant certaines analogies de structure avec un ligand physiologique, et qui se lie au récepteur en déplaçant de manière compétitive l'interaction entre le récepteur et son ou ses ligands physiologiques.

Anticorps / Anticorps Monoclonal (MAb) Protéine produite par un lymphocyte B en réponse à un antigène. Certains anticorps se lient à la membrane de cellules tumorales et ce phénomène entraîne la destruction de la cellule par le système immunitaire, principalement par l'action des cellules NK. Les anticorps monoclonaux (MAbs) sont des anticorps issus d'un même clone de lymphocyte B qui une fois générés en laboratoire peuvent être produits industriellement. Des anticorps monoclonaux se liant à des antigènes tumoraux sont utilisés comme médicaments injectables afin de déclencher la reconnaissance et l'élimination d'une tumeur.

Antigène Molécule reconnue comme ne faisant pas partie du « soi » par le système immunitaire. Il peut s'agir d'une molécule étrangère à l'organisme, d'un micro-organisme pathogène, d'une molécule exprimée par une cellule tumorale… Le répertoire d'antigènes reconnus diffère largement d'un individu à l'autre. Les cellules tumorales peuvent exprimer des antigènes tumoraux et être ainsi reconnues comme « à éliminer » par les cellules du système immunitaire, mais très souvent elles savent « leurrer » le système immunitaire et ainsi lui échapper, ce qui conduit à la progression de la maladie.

Apoptose 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 Traitement de la maladie cancéreuse par des agents chimiques toxiques pour les cellules malignes (cytotoxiques) ou inhibant la croissance cellulaire (cytostatiques) afin de réduire la tumeur.

CMH Groupe de molécules impliquées dans la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T conventionnels. Les molécules du CMH sont présentes à la surface de presque toutes les cellules de l'organisme. Ces molécules présentent de grandes variations d'un individu à l'autre, et définissent pour partie « l'identité immunologique » de chaque individu en contrôlant le répertoire d'antigènes T reconnus par chacun. Les lymphocytes non-conventionnels ne sont pas soumis à ce contrôle, et peuvent reconnaître des cellules déficientes en CMH (cf « missing self »). Dans les stades avancés de la maladie, les tumeurs perdent souvent l'expression des molécules du CMH, échappant ainsi à l'élimination par les lymphocytes T conventionnels, tout en restant sensible aux lymphocytes non-conventionnels.

Consentement éclairé Selon les dispositions législatives prévalant en France, tout patient s'engageant dans un essai clinique doit être tenu informé de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche, ainsi que des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles du fait de l'administration des produits objets des essais cliniques. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à tout traitement à caractère expérimental. Le consentement éclairé est le document signé par le patient, qui atteste de sa volonté de participer à l'essai après avoir reçu ces informations.

Développement clinique Études d'un candidat-médicament menées chez l'homme, sous le contrôle des autorités de santé, et visant à obtenir en final une autorisation de commercialisation (AMM). Ces études se déroulent habituellement en trois phases. En Phase I, le produit est administré à des volontaires sains afin d'évaluer la tolérance et de mesurer certains paramètres 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.
EMEA (« European agency for the Evaluation of Medicinal Products »)	Agence réglementaire Européenne chargée d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure centralisée. L'EMEA fonctionne de manière coordonnée avec les agences nationales, en application du principe de subsidiarité. Pour le développement des médicaments orphelins, l'EMEA 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	Traitement visant à détruire la tumeur de façon indirecte, par la stimulation du système immunitaire. Les stratégies employées visent à forcer la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire, à augmenter la capacité à éliminer les cibles reconnues, ou à amplifier de façon générale l'ensemble des réponses immunitaires. Dans ce dernier cas, le défaut de spécificité de l'approche peut entraîner d'importants effets secondaires et limiter l'intérêt thérapeutique. Innate pharma développe des traitements d'immunothérapie fondés sur la manipulation de sous-populations lymphocytaires non-conventionnelles.
Immunothérapie cellulaire adoptive	Technique d'immunothérapie consistant à prélever des lymphocytes du malade, à les activer en laboratoire afin de leur conférer une capacité augmentée à reconnaître et/ou à détruire une cible tumorale, puis à les réinjecter au patient. On espère ainsi contrecarrer certains mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire.
Incidence	Nombre de nouveaux cas diagnostiqués en un an pour une pathologie donnée.
ISO 9001	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 « conventionnels »	Un lymphocyte T conventionnel reconnaît très spécifiquement le complexe formé par un antigène associé à une molécule du CMH, grâce à un récepteur spécialisé, le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T (TCR alpha beta). Certains lymphocytes T ont des capacités de destruction de cellules cibles (lymphocytes T cytotoxiques) alors que d'autres jouent un rôle de

régulation du système immunitaire. Les lymphocytes conventionnels constituent le support de la mémoire immunologique : des expositions successives à un même antigène déclenchent des réponses immunes d'intensité croissante. Cette réponse immunitaire dite adaptative est à la base de la vaccination.

Lymphocytes Cellules du système immunitaire possédant un récepteur pour l'antigène. Les lymphocytes sont présents dans le sang, les organes lymphoïdes (rate, ganglion), et peuvent infiltrer les tumeurs en cas de réponse anti-tumorale efficace. Les lymphocytes B produisent des protéines solubles se liant à l'antigène appelées anticorps (immunité humorale). Les lymphocytes T sont capables de détruire directement des cibles cellulaires (immunité cellulaire). Les lymphocytes non-conventionnels constituent un compartiment de l'immunité cellulaire défini par un mode particulier de reconnaissance de l'antigène.

Lymphocytes « non-conventionnels » 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, γδ et NK.T) représentent de 5 à 10% des lymphocytes circulant, et une fraction significative de ces cellules peut être simultanément engagée dans la réponse à un antigène donné, alors que la fréquence de lymphocyte T conventionnels reconnaissant un antigène donné dépasse rarement 0,01%. Du point de vue fonctionnel, les lymphocytes non-conventionnels sont immédiatement mobilisables pour une réponse immune, et possèdent des capacités d'élimination des cibles tumorales analogues 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 γδ circulantes est un marqueur biologique de l'activité des agonistes γδ.

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	Traitement dans lequel le produit thérapeutique administré au patient consiste en une préparation cellulaire obtenue en laboratoire à partir des propres cellules du malade.
Traitement adjuvant	Traitement venant en complément du traitement principal, visant à en augmenter son efficacité thérapeutique, ou faisant intervenir des mécanismes d'action différents.
Traitement de	Traitement visant à prévenir les rechutes. Le contrôle de la maladie résiduelle est l'objectif des

consolidation	thérapies de consolidation. Pour de nombreuses pathologies cancéreuses, la survie des patients dépend de l'efficacité du traitement de consolidation. Les immunothérapies se positionnent en premier lieu comme des traitements de consolidation.
Traitement de première intention	Traitement appliqué au diagnostic de la maladie tumorale.
Traitement de seconde intention	Traitement appliqué en cas d'échec du traitement de première intention, ou en cas de rechute.
Validation	Au sens utilisé par la Société, une validation indirecte est apportée, antérieurement au développement clinique d'un candidat-médicament, par les études cliniques mettant en évidence l'efficacité de son mécanisme d'action dans une indication ou dans un groupe d'indications. Il peut notamment s'agir d'études rétrospectives de biologie clinique, ou d'un essai clinique de thérapie cellulaire. Les études précliniques d'efficacité, notamment en modèle animal, peuvent également fournir des éléments de validation préclinique directes pour un candidat-médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. D. Pende et al., J Exp Med 190, 1505 (Nov 15, 1999).
2. A. Pessino et al., J Exp Med 188, 953 (Sep 7, 1998).
3. M. Vitale et al., J Exp Med 187, 2065 (Jun 15, 1998).
4. A. Moretta et al., J Exp Med 178, 597 (Aug 1, 1993).
5. N. Wagtmann et al., Immunity 2, 439 (May, 1995).
6. K. Karre, H. G. Ljunggren, G. Piontek, R. Kiessling, Nature 319, 675 (Feb 20-26, 1986).
7. P. Constant et al., Science 264, 267 (Apr 8, 1994).
8. B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J. M. Reichhart, J. A. Hoffmann, Cell 86, 973 (Sep 20, 1996).
9. A. Poltorak et al., Science 282, 2085 (Dec 11, 1998).
10. R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C. A. Janeway, Jr., Nature 388, 394 (Jul 24, 1997).
11. M. Girardi et al., Science 294, 605 (Oct 19, 2001).
12. A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson, D. H. Raulet, Nature 413, 165 (Sep 13, 2001).
13. L. Ruggeri et al., Science 295, 2097 (Mar 15, 2002).
14. M. Hintz et al., FEBS Lett 509, 317 (Dec 7, 2001).
15. H. J. Gober et al., J Exp Med 197, 163 (Jan 20, 2003).
16. H. Sicard et al., J Immunol 175, 5471 (Oct 15, 2005).
17. M. C. Devilder et al., J Immunol 176, 1386 (Feb 1, 2006).
18. P. Fisch et al., Eur J Immunol 27, 3368 (Dec, 1997).
19. E. Sturm et al., J Immunol 145, 3202 (Nov 15, 1990).
20. I. Bank et al., Clin Immunol Immunopathol 67, 17 (Apr, 1993).
21. Y. Fujimiya et al., Clin Cancer Res 3, 633 (Apr, 1997).
22. D. Mitropoulos, S. Kooi, J. Rodriguez-Villanueva, C. D. Platsoucas, Clin Exp Immunol 97, 321 (Aug, 1994).
23. B. J. Zheng et al., Int J Cancer 92, 421 (May 1, 2001).
24. M. Ferrarini, S. Heltai, S. M. Pupa, S. Mernard, R. Zocchi, J Natl Cancer Inst 88, 436 (Apr 3, 1996).
25. H. Kobayashi, Y. Tanaka, J. Yagi, H. Toma, T. Uchiyama, Cancer Immunol Immunother 50, 115 (May, 2001).
26. E. Viey et al., J Immunol 174, 1338 (Feb 1, 2005).
27. M. Wilhelm et al., Blood 102, 200 (Jul 1, 2003).
28. C. Agrati et al., Int Immunol 18, 11 (Jan, 2006).
29. J. Wang, R. J. Homer, Q. Chen, J. A. Elias, J Immunol 165, 4051 (Oct 1, 2000).
30. L. Cohn, C. Herrick, N. Niu, R. Homer, K. Bottomly, J Immunol 166, 2760 (Feb 15, 2001).
31. W. K. Born et al., Respir Res 1, 151 (2000).
32. J. Pons et al., Eur Respir J 25, 441 (Mar, 2005).
33. E. Espinosa et al., J Biol Chem 276, 18337 (May 25, 2001).
34. K. Ogasawara et al., Immunity 20, 757 (Jun, 2004).
35. S. Akira, K. Takeda, Nat Rev Immunol 4, 499 (Jul, 2004).
36. B. Beutler, Nature 430, 257 (Jul 8, 2004).
37. L. A. O'Neill, Curr Opin Immunol 18, 3 (Feb, 2006).
38. J. Geisse et al., J Am Acad Dermatol 50, 722 (May, 2004).

39. Y. Horsmans et al., Hepatology 42, 724 (Sep, 2005).

40. C. L. Cooper et al., Aids 19, 1473 (Sep 23, 2005).

41. C. L. Cooper et al., J Clin Immunol 24, 693 (Nov, 2004).

42. N. Kemeny et al., Cancer 48, 2154 (Nov 15, 1981).

43. J. K. Youn et al., Int J Immunopharmacol 12, 289 (1990).

44. A. Laplanche et al., Breast Cancer Res Treat 64, 189 (Nov, 2000).

45. J. Lacour et al., Br Med J (Clin Res Ed) 288, 589 (Feb 25, 1984).

46. M. Pawlicki, M. Jonca, K. Krzemieniecki, B. Zuchowska-Vogelgesang, Wiad Lek 46, 912 (Dec, 1993).

47. J. Lacour et al., Eur J Surg Oncol 18, 599 (Dec, 1992).

48. B. Salaun, I. Coste, M. C. Rissoan, S. J. Lebecque, T. Renno, J Immunol 176, 4894 (Apr 15, 2006).

49. S. Giebel, F. Locatelli, T. Lamparelli, A. Velardi, S. Davis, G. Fuimento, R. Maccario, F. Bonetti, J. Wojnaz, M. Martinetti, F. Frassoni, G. Giorgiani, A. Bacigalupo, J. Holowiecki, Blood 102, 864-819 (August 2003).

50. 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).

51. J-D. Bouaziz, N. Ortonne, J. Giustiniani, V. Schiavon, D. Huet, M. Bagot, A. Bensussan, J. of investigative dermatology (Dec. 2005).

52. Conforti, R., Ma, Y., Morel, Y., Paturel, C., Terme, M., Viaud, S., Ryffel, B., Ferrantini, M., Uppaluri, R., Schreiber, R., et al.(2009), Cancer research 70, 490-500.

53. Rajagopal, D., Paturel, C., Morel, Y., Uematsu, S., Akira, S., and Diebold, S.S (2010), Blood. ahead of print 2010

54. Kröger N, et al., Br J Haematol. 2005 Jun;129(5):631-43.

55. H.M. Prince *et al.*, déc. 2009, Blood (114), pp 4337-4353

56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Practice Guidelines in Oncology – v.4.2009

your contacts / 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

For further information, visit / pour plus d'informations : **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, 2010 - Conception/Realisation: atcg PARTNERS / contact@atcg-partners.com - Design: Emmanuelle Atteia - Photos: Jean-Marie Huron