












collectis

2012
RAPPORT D'ACTIVITÉ



Couverture réalisée par Collectis pour *The Journal of Biological Chemistry* - voir p. 11 Temps forts 2012

| | | |
|--|-----------|---|
| Collectis en bref | 04 |  |
| Le mot du Président-directeur général | 06 |  |
| Gouvernance | 07 |  |
| Fiche d'identité | 10 |  |
| Temps forts | 11 |  |
| Le Groupe Collectis | 14 |  |
| Nos activités | 15 |  |
| Nos produits thérapeutiques | 17 |  |
| Responsabilité sociale des entreprises | 21 |  |
| À l'écoute des actionnaires | 22 |  |
| États financiers | 25 |  |

Note de mise en garde

Le présent document et les informations qu'il contient ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription des actions Collectis dans un quelconque pays. Ce document contient des déclarations prospectives sur les objectifs de la Société qui reposent sur les estimations et anticipations actuelles des dirigeants de la Société et sont soumises à des facteurs de risques et incertitudes non prévisibles qui, s'ils se révélaient, pourraient remettre en question les objectifs ci-après évoqués.

Collectis

en bref

Collectis est un groupe de biotechnologie fondé sur un modèle économique novateur, l'ingénierie des génomes. Ses technologies sont basées sur des systèmes de reprogrammation très précis de l'ADN. Le Groupe développe des traitements totalement nouveaux contre le diabète et le cancer, commercialise des solutions de rupture pour les chercheurs du monde entier et conçoit des semences particulièrement innovantes.

Collectis est aujourd'hui un leader mondial de l'ingénierie des génomes. Spécialiste des cellules souches pluripotentes, Collectis développe une expertise en matière de découverte de médicaments, d'évaluation de leur toxicité ainsi qu'en médecine régénératrice.

Collectis possède un ensemble de technologies à la pointe de la R&D mondiale : l'ingénierie des génomes et l'ingénierie des protéines, l'ingénierie cellulaire et l'ingénierie métabolique comme nouvel axe de développement.

Revenus 2012

21 M€

Place de cotation

*Alternext de
NYSE Euronext,
Paris*

Dates clés

1999 : création de Collectis

2005 : mise au point d'un procédé de fabrication industrielle de nucléases

2007 :

- introduction en Bourse sur le marché Alternext de NYSE Euronext de Paris
- acquisition de technologies et création de filiales (2008-2010)

2011 : acquisition de la société suédoise Cellartis

Contact

Collectis – Relations Actionnaires
8 rue de la Croix Jarry – 75013 Paris – France
Tél : +33 (0)1 81 69 16 00
e-mails : investors@collectis.com,
actionnaires@collectis.com
www.collectis.com
Service Titres Collectis
Société Générale Securities Services (affilié 042)

Statut juridique : Société Anonyme à conseil d'administration

Code valeur : FR0010425595 – ALCLS

Date d'introduction : 06 février 2007

Indices boursiers : Alternext Allshare, Next Biotech, Oseo Innovation

Nombre d'actions au 31 décembre 2012 : 20 477 024

Capital social au 31 décembre 2012 : 1 023 813,15 €

Capitalisation boursière au 31 décembre 2012 : 143 M€

Reuters : ALCLS.PA

Bloomberg : ALCLS : FP



Collectis : les grands enjeux

Chers actionnaires,
Au 21^e siècle, les six piliers des sciences du vivant sont et seront l'accès à l'information génomique (lire l'ADN), l'ingénierie des génomes (écrire l'ADN), l'ingénierie des protéines (inventer de nouveaux gènes), l'ingénierie métabolique (composer de nouvelles fonctions), la synthèse d'ADN de grande taille (le design d'ADN) et enfin l'ingénierie cellulaire (modeler le vivant). Disposer de tout ou partie de ces bases de la biologie moderne confère, à ceux qui les maîtrisent, un fantastique potentiel de développement et de création de richesses dont on a du mal à percevoir le tarissement. Collectis maîtrise trois de ces piliers que sont l'ingénierie des génomes, l'ingénierie des protéines et l'ingénierie cellulaire. Aujourd'hui, notre nouvel axe de développement est l'ingénierie métabolique qui se construit dans le sillage de l'ingénierie des génomes et qui est la vocation naturelle du Groupe Collectis : la biologie de synthèse.

2012 : l'année de la focalisation

En 2012, nous avons focalisé notre activité en trois axes, thérapeutique, semences, outils et services. La biologie de synthèse est la composante forte de ces trois axes.

Collectis therapeutics a développé une plateforme pour lutter contre le cancer. Cette approche révolutionnaire, basée sur l'immunothérapie adoptive, vise à programmer et armer des cellules T pour détruire les cellules tumorales. En partenariat avec le Collège Universitaire de Londres, nous menons un programme ciblant la leucémie lymphoïde chronique. En outre, nous développons des solutions contre le diabète de type 1 en partenariat avec Novo Nordisk. Cette nouvelle approche, issue de la médecine régénératrice, aura pour vocation de pallier durablement le déficit en insuline en garantissant le confort et la sécurité des patients.

Collectis plant sciences, situé à New Brighton dans le Minnesota, développe de nouvelles semences innovantes dans le but de réduire la toxicité naturelle de certains aliments et d'améliorer les propriétés des huiles pour la santé et le bien-être des consommateurs. Ces produits sont issus d'une approche technologique ne nécessitant pas l'adjonction de gènes étrangers.

Collectis bioresearch propose des outils et des services aux chercheurs du monde entier tant dans le domaine académique qu'industriel. Première société au monde à commercialiser les TALEN™, une nouvelle catégorie de nucléases, les produits proposés à nos clients sont des kits d'ingénierie des génomes et des cellules répondant à des besoins de recherche, de développement de médicaments ou de production de biologiques. Collectis bioresearch dispose de trois plateformes de service.

Une plateforme de fabrication de nucléases à façon, une plateforme d'ingénierie cellulaire et une plateforme iPS : l'iPS Engineering Hub.

Les iPS

Dès 2009, Collectis s'est positionné sur les cellules pluripotentes induites ou « iPS », une découverte qui va révolutionner le monde de la médecine régénératrice. Le Professeur Shinya Yamanaka, qui est à l'origine de cette découverte, s'est vu décerner en 2012 le Prix Nobel de médecine. Cette technologie permet de faire perdre à une cellule adulte, par exemple une cellule de peau ou de sang, la mémoire de toutes ses caractéristiques adultes pour la ramener aux premiers stades de la vie. Quel que soit l'âge d'une personne, il est possible aujourd'hui de rebooter cette cellule à zéro. L'iPS Engineering Hub de Collectis offre à l'industrie pharmaceutique et aux grands centres de recherche dans le monde, comme les National Institutes of Health aux États-Unis, la possibilité de transformer tout type de cellules adultes en iPS. Grâce à l'acquisition de Cellartis AB en novembre 2011, Collectis a aujourd'hui la possibilité de différencier ces cellules iPS en cellules cardiaques, hépatiques ou pancréatiques pour optimiser le développement des nouvelles thérapies de demain. À travers ces technologies, c'est une nouvelle route qui se dessine pour la médecine de demain, une médecine personnalisée, adaptée à chacun.

Enfin, je souhaiterais rendre un hommage au Professeur François Jacob, Prix Nobel de médecine en 1965, et décédé le 19 avril dernier. Je voudrais lui témoigner ma grande admiration et ma reconnaissance pour son aide et son soutien sans lesquels Collectis ne serait pas Collectis. Il a été le Président emblématique de notre Conseil scientifique aux premiers jours de la Société et nous a toujours témoigné intérêt et soutien.

Le Professeur François Jacob est, avec Jacques Monod, assurément le père de la biologie moderne. Ils ont ouvert à eux deux un nouveau pan des sciences de la vie dont nous ne percevons pas encore l'impact pour les prochaines décennies.

Les enjeux qui nous font face sont grands, mais en 13 ans, Collectis s'est positionné comme un acteur majeur de son domaine dans le monde, fort de la confiance et de la fidélité que vous, chers actionnaires, nous témoignez. Ce sont sur ces bases fortes que nous nous attelons à construire des actifs à très forte valeur ajoutée. ■■■■■

ANDRÉ CHOULIKA
Président-directeur général



01



02



03



04

Comité **exécutif** au cœur de la stratégie

Le Comité exécutif conçoit et met en œuvre la stratégie de la Société tout en s'assurant de l'atteinte des objectifs, au bénéfice de nos clients, actionnaires et partenaires.



05



06



07

01. André Choulika, Président-directeur général

André Choulika, docteur ès sciences, Président-directeur général et fondateur de la Société. Il est l'un des pionniers de l'analyse et des applications des méganucléases visant à modifier les génomes complexes. Il a obtenu son doctorat en virologie moléculaire à l'université Pierre et Marie Curie - Paris VI, avant d'entreprendre des études post-doctorales dans le département de génétique de la Harvard Medical School. Au sein du service de médecine moléculaire du Boston Children's Hospital, il a mis au point les premières approches de l'application des méganucléases à la thérapie humaine. Il a également suivi une formation d'HEC (Challenge +).

02. David Sourdivé, Vice-Président exécutif Développement Corporate

David Sourdivé, Polytechnicien et docteur ès sciences, Vice-Président exécutif Développement Corporate et cofondateur de la Société. Après un doctorat à l'Institut Pasteur en virologie moléculaire, il rejoint un des laboratoires de pointe en immunologie antivirale à l'université d'Emory (Atlanta, États-Unis) où ses travaux portent sur la mémoire immunologique. Avant de fonder la Société, il a été directeur du laboratoire des biotechnologies du Centre d'études du Bouchet / DGA (ministère de la Défense). Il a également suivi une formation d'HEC (Challenge +).

03. Mathieu Simon, Senior Vice-Président

Diplômé de la Faculté de médecine de Paris en 1982, le Dr Mathieu Simon a réalisé une carrière internationale au plus haut niveau au sein du secteur pharmaceutique. Directeur Marketing & Sales chez Wyeth France, Mathieu Simon est ensuite devenu Group VP Marketing / Clinical Affairs pour Wyeth Pharmaceuticals aux États-Unis, puis directeur de plusieurs des plus importantes filiales régionales du Groupe Wyeth (Benelux, Italie, Grèce, région des Balkans). En 2010, Mathieu Simon a été nommé Senior Vice-President Pharma Global operations du Groupe Pierre Fabre Médicament. En 2012, il a rejoint le Groupe Collectis.

04. Xavier Champavère, Directeur général délégué Collectis bioresearch

Xavier Champavère, directeur général délégué de Collectis bioresearch, est titulaire d'un PhD en enzymologie obtenu à l'université de Compiègne et d'un Master en marketing pharmaceutique (École supérieure de commerce de Paris). En 25 années de carrière professionnelle à

l'international dédiée à l'industrie pharmaceutique (dont Serono FBL et Aventis Pasteur), il s'est fait reconnaître comme un spécialiste respecté du management de la croissance entrepreneuriale.

05. Jean-Charles Epinat, Directeur général délégué Collectis bioresearch

Docteur ès sciences, il a obtenu son doctorat en génétique moléculaire et cellulaire à l'université Paris VI après avoir travaillé à l'Institut Pasteur sur la régulation de la transcription. Jean-Charles Epinat a effectué son post-doctorat à l'Université de Boston (Massachusetts, États-Unis). Chez Collectis depuis 2000, il était Directeur de la plateforme de criblage haut débit et de production de nucléases du Groupe depuis 2005. Il a notamment développé des méthodes de sélection et de criblage de l'activité des méganucléases en levure qui sont aujourd'hui toujours en vigueur.

06. Luc Mathis, Directeur général Collectis plant sciences

Docteur ès sciences, Luc Mathis est titulaire d'un PhD obtenu à l'université Paris Sud - Paris XI et a effectué des études postdoctorales au sein du California Institute of Technology (Caltech). Il a débuté sa carrière au sein de l'Institut Pasteur avant de rejoindre Collectis en 2006.

07. Philippe Duchateau, Directeur scientifique

Docteur ès sciences, Philippe Duchateau a obtenu son doctorat en biochimie et biologie moléculaire à l'université de Lille / Institut Pasteur. Après neuf années passées au sein du Cardiovascular Research Institute - University of California (San Francisco, États-Unis), il a rejoint Collectis en 2001. Il dirigeait le département Recherche de Collectis depuis 2004.

08. Pierre Schwich, Directeur financier

Diplômé de l'École des Mines de Paris, Pierre Schwich a occupé des fonctions allant du management opérationnel dans l'industrie (Corning, Danone, Hewlett-Packard) à la direction d'investissement en capital (3i, Siparex, Next Venture) pour enfin se spécialiser dans la gestion administrative et financière de sociétés cotées ou détenues par des Fonds (GeneSys Conferencing, Global DesignTechnologies à Los Angeles, États-Unis). Les compétences reconnues de Pierre Schwich s'étendent à la stratégie financière, notamment au service d'entreprises ayant une forte croissance, interne comme externe. Pierre Schwich a rejoint Collectis en 2011.



08



09

09. Philippe Valachs, Secrétaire général

Philippe Valachs, Secrétaire général de Collectis, était depuis 2003 associé-gérant du cabinet de communication d'influence Archimède Consultants et, entre 2004 et 2008, Directeur associé au sein du Cercle des Économistes. Économiste de formation, il a débuté sa carrière dans le conseil à l'international avant de rejoindre le cabinet du ministre de l'Industrie et du Commerce extérieur (1991-1993). Il a ensuite intégré la Compagnie Générale des Eaux (aujourd'hui Vivendi), où il fut nommé Chef de cabinet du Président en 1996. Il a ensuite poursuivi un projet entrepreneurial en participant, en 1999, à la création de la première WebTV en Europe, Canalweb.

Gouvernance



Conseil d'administration

Conseil **scientifique** *au cœur de la performance*

Le Conseil scientifique a pour mission de définir les grandes orientations scientifiques de Collectis. Il soumet à la direction du Groupe des stratégies et des méthodes visant à atteindre les objectifs technologiques de l'entreprise. Il évalue le travail réalisé et les résultats obtenus.

*Professeur François JACOB,
Président honoraire, MD, PhD, Collège de France, Paris (décédé le 19 avril 2013)*

Professeur Rodney J. ROTHSTEIN,
Président du Conseil scientifique, PhD, Columbia University, New York City, États-Unis

Professeur Frederick W. ALT,
PhD, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, États-Unis ; Harvard Medical School, Boston, États-Unis

Professeur Bernard DUJON,
PhD, Université Paris VI, Pierre et Marie Curie - Institut Pasteur, Paris

Professeur Alain FISCHER,
MD, PhD, Hôpital des enfants malades Necker, Paris

Professeur James E. HABER,
PhD, Brandeis University, Waltham, Massachusetts, États-Unis

Professeur Denis POMPON,
PhD, Centre de génétique moléculaire, CNRS, Gif-sur-Yvette

Professeur Luis SERRANO,
PhD, Centre pour la régulation génomique (C.R.G.), Barcelone, Espagne

Docteur Frédéric PÂQUES,
Normalien, PhD, Ancien directeur scientifique de Collectis, France

Conseil **d'administration** *veille aux intérêts de l'entreprise*

Le Comité exécutif soumet les décisions stratégiques au Conseil d'administration pour approbation. Son rôle principal est de veiller aux intérêts du Groupe, en s'assurant de sa pérennité avec comme objectif de créer de la valeur.

André CHOULIKA, Président du Conseil d'administration, Directeur général
David SOURDIVE, Administrateur, Vice-Président exécutif Développement Corporate
Alain GODARD, Administrateur Indépendant
KAMINVEST, Administrateur, représenté par Roger J. Hajjar
Pierre BASTID, Administrateur
Laurent ARTHAUD, Administrateur
Annick SCHWEBIG, Administrateur
INSTITUT PASTEUR, Censeur, représenté par Pascale Augé





LEADER
DE L'INGÉNIERIE
DES GÉNOMES



STATUT JURIDIQUE

**SOCIÉTÉ ANONYME
À CONSEIL
D'ADMINISTRATION**



PDG

**ANDRÉ
CHOULIKA**

APPLICATIONS



- /// Santé humaine
- /// Bioproduction
- /// Agriculture biotechnologique
- /// iPS / Cellules souches
- /// Recherche
- /// Biologie de synthèse

PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE



98 BREVETS DÉLIVRÉS

321 demandes de brevets en cours d'extension ou d'examen

(AU 31/12/2012)

REVENUS 2012

21 M€

DONT 70 % DU CA RÉALISÉ
À L'INTERNATIONAL



5 SITES DANS LE MONDE

- /// En France, à Paris et Évry
- /// En Suède, à Göteborg
- /// Aux États-Unis, à New Brighton (Minnesota) et Cambridge (Massachusetts)



PERSONNEL

228 PERSONNES

dont 82 PhDs (AU 31/12/2012)

9

Janvier 2012

Signature d'un accord de collaboration avec Total portant sur le développement de substituts pétroliers dérivés de microalgues. À long terme, l'exploitation des microalgues pourrait contribuer à pallier la raréfaction des énergies fossiles disponibles et réduire les impacts environnementaux.

16

Janvier 2012

Signature de deux partenariats avec des acteurs clés de l'agro-industrie : le premier avec Medicago, société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point de vaccins reposant sur des technologies de fabrication exclusives, visant l'amélioration de protéines thérapeutiques. La

seconde collaboration avec SESVanderHave, un des leaders mondiaux de l'industrie des semences de betterave sucrière, concerne le développement de nouvelles variétés commercialisables de betteraves sucrières.



30

Janvier 2012

Le management du Groupe évolue : **Philippe Duchateau** (à droite) devient Directeur scientifique de Collectis. **Luc Mathis** (à gauche) est, quant à lui, nommé Directeur général de Collectis plant sciences.

2

Avril 2012



Le Dr Mathieu Simon rejoint Collectis en qualité de Senior Vice-Président. Il prend la tête du développement des activités thérapeutiques du Groupe.

Mathieu Simon a déclaré : « *Collectis est une des entreprises les plus emblématiques du secteur des biotechnologies. C'est avec plaisir que je rejoins ses équipes, réputées pour leurs compétences scientifiques et leur dynamisme dans l'innovation.* »

Le **Dr Frédéric Pâques** quitte la direction opérationnelle du Groupe pour rejoindre son conseil scientifique. Nommé Directeur scientifique en 2002, Frédéric Pâques est à l'origine de la conception et du déploiement des outils de criblage de masse dont la contribution à la réussite scientifique de Collectis est discriminante.



18

Mai 2012

Le Groupe Collectis, premier fournisseur mondial de cellules de type hépatocyte créées à partir de cellules pluripotentes induites humaines, annonce le lancement de l'hiPS-HEP. L'élaboration de ces cellules de foie répond à une véritable attente des laboratoires pharmaceutiques qui, grâce à ce nouveau produit, disposent de modèles plus efficaces et plus pertinents sur le plan clinique dès le début du processus de mise au point des médicaments. André Choulika souligne que « *ce nouveau produit est le fruit de la stratégie de Collectis visant à s'imposer comme le leader mondial dans le domaine des cellules souches et des technologies associées.* »

10
Septembre 2012

Publication dans *Nature Methods*, un des journaux de biotechnologie les plus reconnus, d'une nouvelle approche mise au point par Collectis permettant une modification ciblée de

l'ADN adaptée à la production de cellules immunitaires résistantes au VIH.

Les équipes de Collectis ont réussi à améliorer les techniques actuelles de modifications ciblées sur l'ADN qui permettent d'augmenter le taux d'inactivation du gène ciblé tout en favorisant la réparation de l'ADN. Cette nouvelle stratégie constitue un atout majeur pour l'industrie thérapeutique.



2
Octobre 2012

***The Journal of Biological Chemistry*, une des revues scientifiques les plus respectées internationalement, met en lumière une nouvelle approche en matière de modification ciblée de l'ADN.**

Jusqu'à présent, les TALEN™ ne permettaient de cibler que certaines parties de l'ADN. Une équipe de chercheurs de Collectis est parvenue à surmonter cette restriction, ouvrant la voie à un plus grand nombre d'applications dont le développement de traitements contre le cancer et les maladies génétiques.

Cette première étude consacrée aux TALEN™ a été distinguée par le comité de sélection de la revue *JBC* comme "Paper of the Week" (Article de la Semaine).

Collectis bioresearch a signé, à quelques jours d'intervalle, deux contrats avec les National Institutes of Health (NIH) et se positionne comme un acteur de premier plan dans le domaine des cellules souches aux États-Unis. La prestation comprend d'un côté la production de lignées de cellules souches pluripotentes (iPS) de grade clinique et de l'autre la production de lignées de cellules souches pluripotentes (iPS) dédiées à la recherche.

16
Octobre 2012

Acquisition de deux licences exclusives auprès de l'Université de l'Iowa (États-Unis), couvrant l'ensemble des utilisations liées aux technologies TAL. « *L'accroissement du portefeuille de brevets de Collectis renforce notre position de leader dans le domaine de l'ingénierie des génomes. Ces nouvelles acquisitions vont nous permettre*

d'étendre notre offre à un plus large éventail de services qui répondent aux besoins du marché », a déclaré André Choulika.

25
Octobre 2012



Collectis a annoncé en avant-première lors du congrès ESGCT (European Society of Gene and Cell Therapy) avoir réussi à **programmer des cellules du système immunitaire, les cellules T, pour détruire les cellules cancéreuses**. Les résultats présentés par le Dr Andrew Scharenberg, Directeur scientifique de Collectis therapeutics, lors de ce congrès établissent la preuve de concept du protocole mis en place par Collectis et représentent un espoir thérapeutique pour certains types de cancer comme le cancer de la prostate, la leucémie, le cancer du poumon non à petites cellules (80 % des cas), ou le glioblastome.

29

Octobre 2012



12

Novembre 2012

La Ministre Fleur Pellerin représentait le gouvernement lors de la venue du Professeur Shinya Yamanaka, lauréat du prix Nobel de médecine 2012 pour sa découverte des cellules souches pluripotentes induites (iPS). Notre Groupe collabore depuis de nombreuses années avec le CIRA, laboratoire du Professeur Yamanaka de l'université de Kyoto.

Cette rencontre a permis de réaffirmer le rôle fondamental de la recherche sur les iPS pour l'avenir de l'industrie des sciences de la vie.



9

Novembre 2012



Visite des laboratoires parisiens de Collectis par le Premier Ministre, Jean-Marc Ayrault,

accompagné de Fleur Pellerin, ministre déléguée auprès du ministre du Redressement productif, chargée des Petites et Moyennes Entreprises, de l'Innovation et de l'Économie numérique.

À cette occasion, le Premier Ministre a manifesté un intérêt soutenu pour le modèle économique de Collectis et a rappelé son attachement à la revitalisation du tissu industriel français.

18

Décembre 2012

Signature d'un accord de collaboration avec le Collège Universitaire de Londres (UCL)

pour développer un programme thérapeutique destiné à lutter contre la leucémie. Cet accord s'appuie sur la technologie d'ingénierie des génomes développée par Collectis pour fabriquer des cellules T qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses et les détruisent. Avec cette approche, Collectis ouvre la voie au traitement d'un nombre important de patients atteints de cancer grâce à un produit thérapeutique standardisé et développé à grande échelle.

CELLECTIS

- DIRECTION DU GROUPE
- FONCTIONS SUPPORT
- VALORISATION EXTERNE DE NOS ACTIVITÉS
- RECHERCHE AMONT

PÔLE OUTILS & SERVICES

- OUTILS DE RECHERCHE
- OUTILS DE PRODUCTION
- OFFRE DE SERVICES
- MARKETING
- FORCE DE VENTE

**RENTABILITÉ
À COURT TERME**

PÔLE THÉRAPEUTIQUE

- CANCER
- MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE :
diabète, hémophilie
- THÉRAPIES ANTIVIRALES :
CMV (virus de la famille de l'herpès) et VIH

**RENTABILITÉ
À LONG TERME**

PÔLE PLANTES

- DÉVELOPPEMENT
 - DE TRAITS
 - DE PARTENARIATS STRATÉGIQUES
- PLATEFORME DE PRODUCTION

**RENTABILITÉ
À MOYEN TERME**

Organisation *structurelle*

Collectis, la maison-mère

Créé en 1999 par André Choulika, son Président-directeur général, et David Sourdivé, Vice-Président exécutif Développement Corporate, le Groupe Collectis est fondé sur une technologie d'intervention sur l'ADN, l'ingénierie des génomes. Collectis est capable d'intervenir sur le génome de tous les organismes vivants de manière très précise pour modifier, supprimer ou remplacer tout ou partie d'un ou de gènes. Les applications sont aussi nombreuses que prometteuses : lutte contre certaines maladies, conception de biomédicaments, création de nouvelles espèces de plantes, développement de bioénergies... Le potentiel est tout simplement illimité.

S'inspirant du modèle des industries chimiques, le Groupe s'est développé en créant des pôles dédiés aux différents marchés ciblés. En s'appuyant sur sa logique d'industrialisation, il favorise les synergies pour étendre le spectre des applications de sa technologie et lui permettre de livrer tout son potentiel. À ce jour, Collectis est l'un des leaders mondiaux des biotechnologies et compte parmi ses clients des laboratoires pharmaceutiques de renom, des géants de l'agroalimentaire ou encore des industriels de premier plan.



collectis

Pôle thérapeutique : Collectis therapeutics

Créé en 2008, Collectis therapeutics développe des approches thérapeutiques innovantes intégrant les outils développés par le Groupe, les nucléases et les lignées cellulaires, pour traiter certains cancers, des maladies métaboliques telles que le diabète ainsi que des infections virales persistantes. L'organisation de cette unité biopharmaceutique s'articule autour de deux plateformes dédiées :

- médecine régénératrice à partir de l'application des cellules souches à visée thérapeutique ;
- immunothérapie adoptive avec la création de cellules lymphocytes T ingénierées pour combattre les tumeurs et les virus.

L'ingénierie des génomes pour lutter contre le cancer et les infections virales

La technologie d'ingénierie des génomes développée par le Groupe a permis d'isoler, à grande échelle, des cellules du système immunitaire de patients sains, d'intervenir sur leur ADN afin qu'elles ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses et les détruisent. Ces cellules T allogéniques (cellules provenant d'un autre organisme humain) sont ingénierées de sorte qu'elles ne s'attaquent pas aux tissus sains du patient receveur tout en les rendant résistantes aux chimiothérapies lymphodépétantes¹ les plus usitées. L'utilisation de cellules T allogéniques conçues par Collectis devrait permettre de dépasser les limites de l'immunothérapie adoptive non allogénique (autogreffe), ouvrant la voie au traitement d'un nombre important de patients atteints de cancer grâce à un produit thérapeutique standardisé développé à grande échelle.



collectis
therapeutics

1. Procédé visant à éliminer certaines cellules du système immunitaire pour favoriser l'acceptation de la greffe de cellules T ingénierées.

Cette nouvelle génération de thérapie immuno-adoptive en oncologie, élaborée en partenariat avec le Collège Universitaire de Londres, vise à traiter des patients atteints de leucémie. Elle pourrait également s'appliquer à d'autres formes de cancer, notamment le cancer du pancréas.

La chirurgie du génome pour lutter contre les infections virales

Collectis therapeutics a élaboré une enzyme pouvant inactiver un gène essentiel (CCR5) dans le processus d'infection des cellules immunitaires par le virus du SIDA. Le virus n'étant plus capable de pénétrer dans les cellules dès lors que l'expression du gène CCR5 est inactivée, la modification de ce gène pourrait permettre une meilleure défense de l'organisme contre l'infection du VIH. Cette approche de modification ciblée de l'ADN serait adaptée à la production de cellules immunitaires résistantes au VIH.

Soigner le diabète grâce aux cellules souches

Reprogrammer des cellules afin que les personnes souffrant de diabète de type 1 puissent à nouveau produire de l'insuline est le projet que le pôle thérapeutique mène en partenariat avec Novo Nordisk, le leader mondial du traitement du diabète. L'objectif de ce partenariat est de soigner les diabétiques de type 1 insulino-dépendants dans un premier temps, puis toutes les personnes atteintes de cette maladie. Cette thérapie innovante permettra d'obtenir, à partir de cellules souches, des cellules beta produisant de l'insuline. Elles seront ensuite encapsulées et greffées chez les patients. Le diabète est un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale : on recensait, en 2012, 370 millions de personnes concernées. Le diabète de type 1 touche, quant à lui, 10 % des diabétiques. Cette maladie auto-immune apparaît le plus souvent de manière brutale chez le jeune adulte. Compte tenu de la jeunesse des patients, la découverte et la commercialisation d'un traitement curatif est une priorité médicale.



Nos produits thérapeutiques

Oncologie

| Indication | Cible | Recherche et preuve de concept | Pré-clinique / réglementaire | Phase 1 |
|---|------------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| Cancer du sang Leucémie lymphoïde chronique | CD19 | | | 2015* |
| Tumeurs solides : poumon, pancréas, cancer colorectal, mélanome | 5T4 / CD20 | | | 2017 |

(*) 1^{er} essai clinique 2^e trimestre 2014 en partenariat avec le Collège Universitaire de Londres (UCL).

Médecine régénératrice

| Indication | Cible | Recherche et preuve de concept | Pré-clinique / réglementaire | Phase 1 |
|---|---|--------------------------------|------------------------------|---------|
| Diabète de type 1 Alliance Collectis / Novo Nordisk / Lund | Cellules beta produisant de l'insuline | | | 2015 |
| Autres applications Hémophilie | Cellules hépatocytes produisant facteurs VIII et IX | | | 2016 |

Virologie

| Indication | Cible | Recherche et preuve de concept | Pré-clinique / réglementaire | Phase 1 |
|---|-------|--------------------------------|------------------------------|---------|
| VIH | CCR5 | | | 2015 |
| Cytomégalovirus – CMV (virus à ADN du groupe herpès) | GR | | | 2015 |

Pôle plantes : Collectis plant sciences



Fondé en mars 2010, Collectis plant sciences est une filiale du Groupe Collectis, dédiée à l'implémentation de traits agronomiques dans les plantes, afin de mettre au point de nouvelles variétés à haute valeur ajoutée. Implanté à New-Brighton (Minnesota - États-Unis), Collectis plant sciences est le leader mondial de l'ingénierie des génomes appliquée aux plantes.

Les missions de ce pôle incluent la conception de nouvelles approches ainsi que l'augmentation du rendement et de la qualité de la production agricole à travers le ciblage génétique. Récemment, plusieurs organismes de réglementation à travers le monde indiquent que les traits développés de cette manière pourraient être considérés comme issus d'un processus de sélection et donc présenter un statut réglementaire simplifié.

S'appuyant sur l'expertise du Groupe, l'ingénierie des génomes, ainsi que sur le savoir-faire en biotechnologie végétale de ses équipes, Collectis plant sciences offre un service de modifications personnalisées applicable à toute espèce végétale. Ce pôle a développé une plateforme qui permet de s'associer à des groupes de semenciers de diverses tailles pour créer les variétés agricoles de demain en visant les principaux marchés.

La plupart des améliorations agronomiques peuvent bénéficier de la précision apportée par la technologie de Collectis. En voici quelques exemples : la tolérance à certains herbicides, qui permet leur utilisation en quantité réduite de façon plus sélective, une optimisation de la consommation d'eau, une résistance à certaines maladies ou à certains pathogènes, qui permettent une augmentation du rendement tout en limitant la nuisance environnementale, ou encore de meilleures propriétés nutritionnelles. Ces objectifs sont des enjeux majeurs du développement durable de l'agriculture.

Collectis plant sciences a conçu une technique d'inactivation de gène fiable, capable de supprimer l'expression du ou des gènes ciblés dans le but de développer de nouveaux traits. À titre d'exemple, l'acrylamide est une substance chimique qui se forme naturellement dans certains aliments à haute teneur en amidon, notamment la pomme de terre, pendant la transformation ou la cuisson à température élevée. Inactiver le gène responsable de la création d'acrylamide permet de développer un nouveau trait avec un bénéfice avéré pour les agriculteurs, les industriels et les consommateurs.

L'insertion ciblée de gène permet l'intégration stable d'améliorations génétiques à un endroit choisi dans le génome de la plante tout en garantissant une expression stable et maîtrisée. Au-delà de la prouesse technologique, l'objectif est de pallier le manque de précision lié à l'insertion aléatoire de modifications génétiques, apportant ainsi une réponse aux critiques formulées contre cette méthode. Cette nouvelle génération de produits issus de la biotechnologie végétale, qui garantit un bénéfice réglementaire et une meilleure stabilité des produits générés, est considérée comme très attractive par les acteurs du secteur. Nombreux sont les producteurs de semences qui ont adopté la technologie de pointe développée par Collectis plant sciences.

Parmi les clients de Collectis plant sciences : Limagrain, SESVanderhave, Medicago, Monsanto, Bayer...



Pôle outils et services : Collectis biosearch

Créé en 2008, Collectis biosearch est un expert reconnu dans la fourniture d'outils et de services pour les acteurs du secteur des sciences du vivant en combinant deux expertises, la modification ciblée de l'ADN et les cellules souches. Implanté en France (Paris et Évry), en Suède et aux États-Unis, ce pôle propose à ses clients une offre globale en s'appuyant sur un solide leadership technologique dans les domaines de l'ingénierie des génomes, l'ingénierie des protéines et l'ingénierie cellulaire.

Une offre globale qui répond aux besoins du marché

Collectis biosearch propose une offre globale : des outils de recherche, des outils de production ingénierés à façon ainsi que des services personnalisés.

Les outils de recherche, notamment les TALEN™ et les méganucléases, sont des « ciseaux moléculaires » faciles d'utilisation et prêts à l'emploi qui permettent de générer des cellules et des organismes ayant les performances souhaitées. Ces outils autorisent l'insertion ciblée ou la délétion ciblée d'un gène, la correction ou encore l'inactivation d'un gène.

Collectis biosearch conçoit également des outils de production ingénierés à façon en réponse aux besoins spécifiques de ses clients. Ces produits de personnalisation des génomes visent la mise au point de médicaments, l'étude du fonctionnement des gènes et la production de protéines. Collectis biosearch dispose d'une solide expérience dans la manipulation de cellules souches à grande échelle, jusqu'à la différenciation en cellules souches matures et fonctionnelles, ce qui lui confère une position forte en matière de découverte de médicaments, de toxicité ainsi qu'en médecine régénératrice.

Parmi les solutions proposées par Collectis biosearch figurent les services. À partir d'un cahier des charges transmis par le client, des prestations répondant précisément à la demande énoncée sont réalisées. Les projets complexes de modification du génome ou encore d'ingénierie cellulaire bénéficient ainsi d'une réponse sur mesure.

Collectis biosearch propose une large gamme de produits et services pour répondre à tous les projets d'ingénierie cellulaire.



Parmi les clients de Collectis biosearch : NIH, Stemgent, Bayer, Servier, Novo Nordisk, Novartis, Merck and Co, iPS Academia Japan, Lonza, CNRS, Pfizer...





Responsable envers tous ses interlocuteurs

En tant qu'entreprise cotée en Bourse, Cellectis affirme une volonté claire de définir sa politique RSE, son engagement éthique et ses responsabilités vis-à-vis de tous ses interlocuteurs : collaborateurs, actionnaires, fournisseurs, clients, partenaires ainsi que la société en général.

Attentif aux enjeux du développement durable, Cellectis déploie depuis plusieurs années une démarche qui consiste à prendre en compte les impacts sociaux et environnementaux de son activité pour adopter les meilleures pratiques et contribuer ainsi à l'amélioration de la société et à la protection de l'environnement. Ce faisant, Cellectis cherche à associer logique économique, responsabilité sociale et éco-responsabilité.

La formation : un investissement dans le capital humain du Groupe

Notre plan de formation témoigne de notre engagement en matière de développement des compétences de nos collaborateurs. Il traduit nos priorités et garantit l'égalité de traitement de chacun quant à l'accès à la formation. Nous avons pensé nos choix de formations, les moyens à mettre en œuvre, les profils cibles que nous souhaitons former en priorité et la place que nous réservons aux besoins exprimés par les salariés du Groupe. Ce plan est porteur d'un dialogue social avec tous les acteurs de la Société.

Attentif à l'environnement

Le Groupe a mis en place différentes actions contribuant à la préservation de l'environnement. Nous soutenons également les initiatives visant à promouvoir une meilleure responsabilité environnementale.

5 valeurs

qui nous font avancer

Améliorer la santé de tous

Le Groupe est guidé par un respect profond de l'être humain. Nous plaçons la santé au cœur de nos préoccupations afin d'améliorer la vie de tous. Nos activités thérapeutiques se focalisent notamment sur un programme de lutte contre plusieurs types de cancers (leucémie, cancer de la prostate, glioblastome — tumeur primitive du cerveau, la plus fréquente et la plus agressive — ou encore le cancer du poumon dit « non à petites cellules » — près de 80 % des cas), ainsi que sur une collaboration visant à soigner les patients souffrant de diabète de type 1.

Une solide charte éthique

Se conduire avec éthique implique que chacun se conforme aux lois et aux réglementations en vigueur. Cela signifie également que nous respectons les valeurs de l'entreprise et les principes édictés dans notre charte éthique. Ces grands principes concernent la gouvernance du Groupe, le droit du travail et la protection des actifs de l'entreprise.

Nous maintenons un environnement de travail favorisant la diversité et l'intégration, mettons en œuvre des pratiques commerciales responsables et respectons les normes d'éthique les plus élevées à toutes les étapes, de la recherche et développement jusqu'à la commercialisation.



À l'écoute des *actionnaires*



Collectis attache une grande importance à informer régulièrement ses actionnaires sur l'actualité du Groupe, ses activités, sa stratégie et ses résultats en expliquant avec pédagogie ses technologies et leurs champs d'application. Tout au long de l'année 2012, Collectis a œuvré pour renforcer cette relation, notamment au travers de rencontres.

Soucieux d'améliorer constamment la qualité et l'accessibilité de sa communication financière, le Groupe a mis en œuvre en mars 2012 une enquête de perception. Cette enquête nous a permis de cibler les attentes et les besoins de nos actionnaires afin de mieux y répondre. En outre, plusieurs actionnaires ayant participé à notre enquête ont été invités à visiter nos laboratoires après avoir rencontré la direction.

L'année 2012 a été ponctuée par des rencontres avec nos actionnaires individuels lors de conférences-débats menées par les dirigeants du Groupe en collaboration avec des partenaires experts de la Bourse (la F2iC, Fédération des Investisseurs Individuels et des Clubs d'investissement, le CLIFF Association française des Investors Relations...).

En juin 2012, Collectis participait à une conférence organisée à Bordeaux par la F2iC et le CLIFF, qui a réuni 200 actionnaires. Fort de ce succès, nous avons participé, en décembre 2012, à une seconde



conférence-débat organisée, cette fois-ci, à Paris. André Choulika, Président-directeur général de Collectis, a eu l'occasion de présenter le Groupe Collectis, d'expliquer nos technologies, puis de répondre aux nombreuses questions posées par l'assemblée.

Collectis a diffusé 25 communiqués de presse au cours de l'année 2012. Ces communiqués rendent compte en toute transparence des actualités et des événements qui ont rythmé la vie de la Société.

Nous tenons à la disposition de nos actionnaires plusieurs supports dédiés, sur simple demande : le rapport annuel d'activité, la lettre aux actionnaires (semestrielle) et le livret actionnaire.

N'hésitez pas à nous adresser toute question, remarque ou suggestion par le biais de notre service Relations Actionnaires.

**Collectis –
Relations Actionnaires**

**8 rue de la Croix Jarry
75013 Paris – France**

**Tél. : +33 (0)1 81 69 16 00
E-mail : actionnaires@collectis.com**



Les comptes présentés dans ce document sont des éléments synthétiques extraits des comptes consolidés du Groupe, établis selon les normes IFRS. Les comptes 2012 ont été arrêtés par le Conseil d'administration du 29 avril et certifiés – sans réserve – par les commissaires aux comptes. ■■■■■

Bilan - Actif

| Montants exprimés en milliers d'euros | 31 décembre 2012 | 31 décembre 2011 |
|---|---------------------|---------------------|
| Immobilisations incorporelles* | 37 821 | 35 202 |
| Immobilisations corporelles | 5 484 | 6 619 |
| Immobilisations financières | 1 422 | 960 |
| Impôts différés actifs | 3 392 | 4 483 |
| Actifs non courants | 48 119 | 47 265 |
| Stocks | 707 | 626 |
| Créances d'exploitation | 16 400 | 11 483 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 21 808 | 42 384 |
| Actifs courants | 38 916 | 54 492 |
| TOTAL DE L'ACTIF | 87 036 | 101 757 |

Une trésorerie
significative.

(*) Le poste « immobilisations incorporelles » est essentiellement constitué du goodwill lié à l'acquisition de Cellartis AB en novembre 2011 (27,6 M€) et de frais de développement immobilisés (6,2 M€). ■■■■■

Bilan - Passif

| Montants exprimés en milliers d'euros | 31 décembre 2012 | 31 décembre 2011 |
|---|---------------------|---------------------|
| Capital et primes d'émission* | 131 985 | 80 397 |
| Réserves | (50 449) | (27 996) |
| Résultat net part du Groupe | (21 856) | (23 838) |
| Capitaux propres attribuables aux propriétaires de la Société | 59 680 | 28 564 |
| Capitaux propres attribuables aux participations ne donnant pas le contrôle | 2 086 | - |
| Capitaux propres | 61 766 | 28 564 |
| Emprunts et dettes financières non courants* | 3 303 | 52 088 |
| Provisions non courantes | 525 | 305 |
| Total des passifs non courants | 3 828 | 52 393 |
| Emprunts et dettes financières courants | 988 | 1 213 |
| Dettes d'exploitation | 20 452 | 19 587 |
| Provisions courantes | - | - |
| Total des passifs courants | 21 441 | 20 800 |
| TOTAL DU PASSIF | 87 036 | 101 757 |

(*) L'augmentation significative du poste « capital et primes d'émission » et la diminution concomitante du poste « Emprunts et dettes financières non courants » proviennent du remboursement, en février 2012, des ORA émises lors de l'acquisition de Cellartis AB.

Des fonds
propres
renforcés.



Compte de résultat

| Montants exprimés en milliers d'euros | 2012 | 2011 |
|--|-----------------|-----------------|
| Chiffre d'affaires | 11 301 | 9 928 |
| Autres produits d'exploitation | 9 731 | 6 065 |
| Produits d'exploitation | 21 032 | 15 993 |
| Coût des ventes | (1 535) | (2 515) |
| Marge brute | 19 497 | 13 478 |
| Frais de recherche et développement | (18 981) | (12 306) |
| Frais administratifs et commerciaux | (19 528) | (20 589) |
| Autres produits et charges opérationnels | (753) | (110) |
| Résultat opérationnel | (19 764) | (19 526) |
| Résultat financier | (1 312) | 133 |
| Impôts sur le résultat | (1 193) | (4 445) |
| RÉSULTAT DE LA PÉRIODE | (22 270) | (23 838) |

Croissance
des produits
d'exploitation.

- Le chiffre d'affaires progresse de 14 % en 2012, essentiellement grâce au développement des ventes de produits et services du Groupe (kits et lignes cellulaires).
- Les autres produits proviennent des subventions et du Crédit d'Impôt Recherche.
- Le coût des ventes est constitué de l'ensemble des coûts annuels des licences achetées par le Groupe pour pouvoir exercer ses différentes activités.

Tableau des flux de trésorerie

Strict
contrôle de la
consommation
de cash.

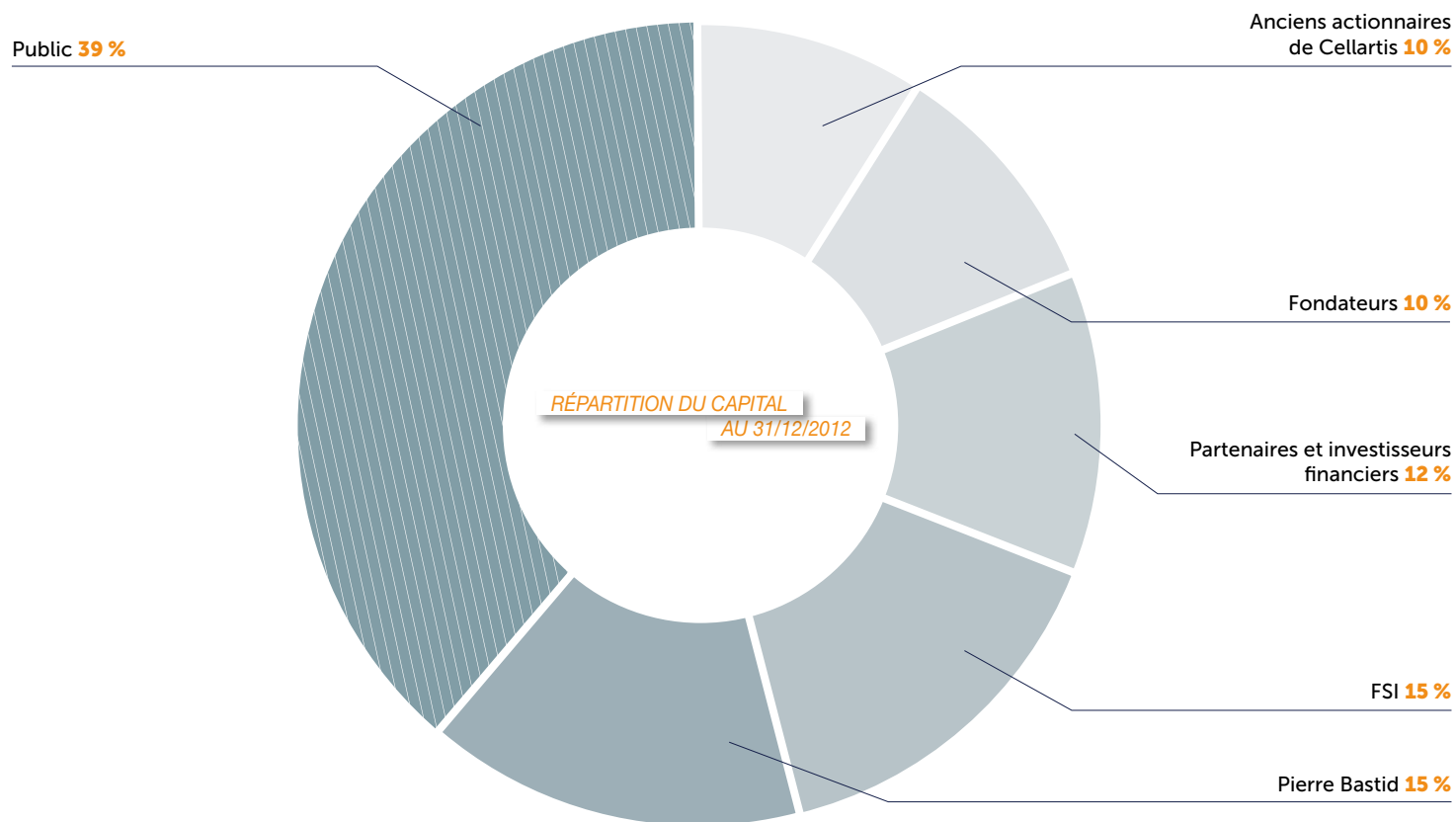
| Montants exprimés en milliers d'euros | 2012 | 2011 |
|---|-----------------|-----------------|
| Résultat de la période | (22 270) | (23 838) |
| Éléments sans impact sur la trésorerie | 7 344 | 9 121 |
| Capacité d'autofinancement | (14 926) | (14 717) |
| Variation du besoin en fonds de roulement | (5 041) | 3 984 |
| Intérêts reçus / (payés) | 224 | 555 |
| Flux nets de trésorerie des activités opérationnelles | (19 743) | (10 178) |
| Décaissements au titre des frais de développement capitalisés | (3 391) | (2 763) |
| Acquisition d'autres immobilisations incorporelles | (250) | (332) |
| Acquisition d'autres immobilisations corporelles | (507) | (2 945) |
| Acquisition d'autres actifs non courants | (462) | (383) |
| Impact des variations de périmètre | - | (16 271) |
| Flux nets de trésorerie sur investissements | (4 610) | (22 694) |
| Augmentation de capital* | 2 704 | 1 717 |
| Encaissements résultant d'opérations de cession bail | 764 | 520 |
| Emprunts et avances remboursables | 282 | 51 097 |
| Vente et rachat d'actions propres | (25) | (15) |
| Coût d'émission des ORA | - | (2 099) |
| Flux nets de trésorerie sur opérations de financement | 3 725 | 51 221 |
| Incidence des variations des taux de change | - | (54) |
| Variations de trésorerie nette | (20 628) | 18 295 |
| Trésorerie nette en début de période | 42 384 | 24 048 |
| Écart de change sur trésorerie en devises | 53 | 41 |
| Trésorerie nette en fin de période | 21 808 | 42 384 |

(*) La ligne « augmentation de capital » correspond à l'augmentation de capital souscrite par la Caisse des Dépôts et Consignations au sein de la filiale Ectycell (2,5 M€) et à l'exercice de BSA.

Cours de bourse et structure du capital

Dans un marché toujours difficile et volatil, le cours de l'action a fluctué du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012 entre 6,45 € et 6,97 € avec un plus haut cours de clôture de 8,24 € le 6 février et un plus bas cours de 4,80 € le 30 juillet. Le nombre moyen journalier de titres échangés a été de 19 804, en progression de 27 % par rapport à 2011.

20,5 MILLIONS D'ACTIONS*



(*) Capital entièrement dilué : 25,5 millions d'actions

Collectis

8 rue de la Croix Jarry
75013 Paris
E-mails : media@collectis.com
actionnaires@collectis.com
Site internet : www.collectis.com

Crédits photos
David Morganti
Tim Rummelhoff
Aurélia Blanc
Collectis
Martin Carlsson MKMedia

Graphistes
Agence avantmidi.fr
Visuel de la couverture : Johann Goutard

Imprimeur
Stipa

RÉALISÉ PAR COLLECTIS