

CELLECTIS

Société anonyme au capital de 1.254.115,85 euros
Siège social : 8, rue de la Croix Jarry – 75013 Paris
428 859 052 R.C.S. Paris

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Exercice clos le 31 décembre 2013

Mesdames, Messieurs,

Nous vous présentons le rapport de gestion sur les activités de la Société et du groupe pendant l'exercice ouvert le 1^{er} janvier 2013 et clos le 31 décembre 2013 et soumettons à votre approbation les comptes annuels et consolidés de cet exercice.

Nous vous proposons en outre de procéder à l'affectation des résultats de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et d'approuver les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce conclues au cours de l'exercice écoulé.

Lors de l'assemblée, vous entendrez également la lecture des rapports des commissaires aux comptes.

Nous vous rappelons que les rapports des commissaires aux comptes, les rapports du conseil d'administration et les comptes annuels et consolidés ont été mis à votre disposition au siège social dans les conditions légales et réglementaires, afin que vous puissiez en prendre connaissance.

Les comptes au 31 décembre 2013, comportant le bilan, le compte de résultat et l'annexe, ont été établis suivant les normes, principes et méthodes du plan comptable.

RAPPORT DE GESTION

1. Situation de la Société et de ses filiales et activité au cours de l'exercice écoulé

La Société développe des produits permettant une ingénierie fine et précise du génome de toute cellule ou organisme biologique.

La technologie de la Société, protégée par un large portefeuille de brevets et demandes de brevets, s'appuie sur l'exploitation des mécanismes naturels mis en œuvre par tout organisme vivant pour réparer son ADN. Pour maintenir l'intégrité de leur génome, toutes les cellules utilisent un système de maintenance et de réparation de l'ADN (le réparosome). La technologie de la Société permet d'activer ce réparosome de façon précise et ciblée et, par là même, d'induire la reprogrammation de l'ADN de façon à le corriger.

Cette technologie ouvre la voie de l'ingénierie rationnelle des cellules et autres organismes vivants, ainsi que celle de la chirurgie du génome pour la thérapie humaine.

La Société conçoit des « ciseaux » protéiques capables de couper l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) à des endroits précis dans des cellules vivantes. Elle commercialise des « systèmes de recombinaison par endonucléases » Ces « ciseaux » (méganucléases et TalensTM) permettent de cibler un gène défectueux dans n'importe quel organisme vivant (homme, plante, microorganisme) ou cellule et de lui substituer un autre gène de façon précise et maîtrisée. Les variations de séquences d'ADN entre espèces (par exemple, entre le génome humain et celui du maïs) font que ces « ciseaux » n'opèrent que dans l'espèce et sur le gène pour lequel il a été conçu.

Au-delà de cette expertise historique, la société a progressivement développé de nouvelles expertises dans les domaines de l'ingénierie protéique et de l'ingénierie cellulaire lui permettant de concevoir et de commercialiser des produits à plus forte valeur ajoutée.

Collectis est cotée depuis 2007 sur le marché Alternext de NYSE Euronext. Affichant des objectifs de croissance ambitieux, la Société bénéficie d'une situation de trésorerie saine grâce à des revenus diversifiés provenant des ventes de produits, de services et de licences et à de fréquents appels aux marchés. Au 31 décembre 2013, la trésorerie du Groupe s'établissait ainsi à 7,6 millions d'euros. Depuis, la signature d'un accord de collaboration avec Servier et la réalisation d'une augmentation de capital de 20,5 millions d'euros auprès d'investisseurs institutionnels spécialisés basés aux Etats-Unis devraient lui permettre de financer ses activités opérationnelles sur les prochains dix-huit mois.

Au cours de l'exercice 2013, la société a poursuivi la mise en œuvre de sa stratégie de croissance basée sur le déploiement de ses technologies.

Collectis Bioresearch, filiale commerciale de Collectis créée en juin 2008, (« CBR ») est une société qui développe et commercialise des kits et des services à destination des chercheurs en biologie.

Ces kits et services (méganucléases et TALENsTM) visent à modifier de façon très précise des génomes pour :

- comprendre un mécanisme biologique ou le rôle d'un gène (génomique fonctionnelle),
- produire des protéines recombinantes à l'échelle des laboratoires,
- cribler des candidats médicaments.

Durant l'exercice 2013, Collectis Bioresearch a lancé de nouvelles gammes de produits : CanCELLTM, lignées cellulaires destinées à la recherche en oncologie et à la découverte de nouveaux médicaments, VizuCELLTM, lignées cellulaires qui, grâce à des marqueurs fluorescents, facilitent l'étude des modifications des cellules pour les chercheurs en biologie cellulaire et Compact TALENTM, un nouvel outil ultra-précis qui permet une vectorisation facilitée ainsi que l'édition du génome des cellules vivantes.

Au mois de décembre 2013, la société Collectis a apporté à Collectis Bioresearch l'ensemble des titres qu'elle détenait dans la société Ectycell et la Caisse de Dépôts et Consignations a souscrit à une augmentation de capital de la société Collectis Bioreserach à hauteur de 3,5 millions d'euros en numéraire. A l'issue de ces opérations, la société Ectycell est détenue à 100% par la société Collectis Bioresearch dont les deux actionnaires sont la société Collectis à hauteur de 75% et la Caisse des Dépôts et Consignations à hauteur de 25%.

Collectis Therapeutics, (« CTx »), créée en juin 2008, est dédiée au développement d'approches thérapeutiques innovantes utilisant les méganucléases pour traiter des maladies génétiques, des cancers et des infections virales persistantes.

Cette filiale s'emploie à proposer des moyens thérapeutiques novateurs pour soigner les patients atteints d'affections sévères résistant aux traitements classiques. Son approche thérapeutique prospective cible la séquence d'ADN responsable de la maladie, qui peut être d'origine innée (maladie génétique) ou acquise (infection virale, cancer).

CTx a pour mission de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. L'approche de la chirurgie du génome vise à s'attaquer à la cause d'une maladie et à guérir le patient, plutôt qu'à en traiter simplement les symptômes.

Collectis Therapeutics a poursuivi ses travaux de recherche et développement dans le domaine des thérapies immuno-adoptives en oncologie (Leucémie Lymphoïde Chronique, Leucémie Lymphoblastique Aigüe). Dans ce cadre, Collectis a établi la preuve de concept *in vivo* chez l'animal de son produit phare UCART19 comme traitement curatif de certaines leucémies.

Ectycell : Ectycell a été inaugurée en septembre 2009. Cette filiale de Collectis est dédiée à la recherche et à la commercialisation, à usage industriel, d'outils dérivés des cellules souches.

Les technologies clés d'ingénierie du génome de Collectis peuvent jouer un rôle majeur dans le domaine des cellules souches. Dans la mesure où les cellules souches, notamment induites (iPS) sont une découverte récente, les scientifiques ont encore à développer des moyens de contrôler leurs comportements et modalités de différenciation, de même que leur destin lorsqu'elles sont ré-administrées dans un organisme complet. Il convient en effet, pour envisager les applications des iPS, de bien les contrôler et de les sécuriser, tout en gardant leurs caractéristiques. Pour cela, les technologies d'ingénierie des génomes, qui permettent des interventions ciblées et contrôlées sur les génomes de toute espèce, vont être incontournables pour faire des iPS les outils cellulaires de demain pour la recherche et peut-être ouvrir un nouveau pan de la médecine réparatrice.

Collectis Plant Sciences Inc. (« CPS »), créée en mars 2010, est une filiale dédiée aux applications des méganucléases dans les plantes. Collectis plant sciences est une société basée à Minneapolis aux Etats-Unis et dont les activités sont concentrées au Minnesota.

En 2013, Collectis Plant Sciences a progressé dans ses partenariats et dans le développement de ses propres produits (huile de soja améliorée, réduction du développement d'agents toxiques dans la pomme de terre).

Collectis AB, société créée en 2001 à Göteborg (Suède), et acquise par Collectis SA en novembre 2011, est spécialisée dans les outils de R&D *in vitro* dérivés de cellules souches et destinés principalement à la recherche de nouveaux médicaments.

Le contrat de collaboration avec la société Novo Nordisk, dans le traitement du diabète s'est poursuivi en 2013 mais a évolué dans le sens où il n'incombe plus à Collectis qu'un rôle de prestataire de services.

Collectis SA, a continué à assumer ses missions d'animation du Groupe, de recherche amont (sur l'amélioration des technologies propriétaires ou la mise au point de nouvelles technologies d'ingénierie protéique, cellulaire, ou métabolique) et de prestations, techniques ou administratives, au profit de ses filiales.

Par ailleurs, l'office des brevets nord-américain (USPTO) a délivré à Collectis SA en mai dernier 3 nouveaux brevets portant sur les TALENTM (nucléases effectrices, permettant de couper de manière très ciblée n'importe quelle séquence d'ADN), renforçant ainsi la propriété intellectuelle de Collectis dans le domaine de la biologie synthétique.

En juillet, Collectis a lancé son offre grand public ScéilTM dédiée à la transformation de cellules adultes en cellules souches iPS et à leur stockage. Pour développer cette activité, Collectis a créé deux

filiales, Scéil PTE à Singapour et Scéil FZ à Dubaï qui pour l'instant n'ont pas encore d'activité significative mais qui vont permettre au Groupe de développer cette nouvelle offre.

En décembre 2013, Collectis a annoncé l'accélération de son recentrage stratégique sur les domaines thérapeutique et agro-industriel. Ceci implique des restructurations et notamment la réduction des coûts de fonctionnement de certains secteurs d'activité du Groupe, dont Collectis Bioresearch.

Ainsi, un plan social concernant les sociétés Collectis, Collectis Bioresearch et Ectycell et touchant 36 personnes a été mis en œuvre au cours du premier trimestre 2014. Ceci s'ajoute à la baisse des effectifs qui ont régulièrement décru au cours de l'exercice 2013, passant de 215 personnes en moyenne en janvier, à 178 en moyenne fin décembre.

L'objectif de la Société est de réduire de manière très significative les pertes d'exploitation des activités «outils et services», mais aussi de préparer la cession de tout ou partie des actifs de ce pôle, pour concentrer ses efforts sur les deux activités susceptibles de créer le plus de valeur actionnariale: le thérapeutique et les plantes.

Ainsi, la stratégie mise en place par le management de Collectis vise à constituer une société de biopharmaceutique innovante centrée sur le pôle thérapeutique et conservant un pôle agro-industriel, ces deux domaines ayant à l'origine en commun les technologies d'ingénierie génomique et cellulaire de Collectis.

2. Examen des comptes et résultats

2.1. Comptes annuels de Collectis

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013 que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

Compte de résultat

Notre chiffre d'affaires net s'est élevé à 11.683.480 euros, soit une baisse de 14% par rapport au montant de 13.572.995 euros enregistré en 2012.

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 2.522.275 euros de subventions d'exploitation ;
- 804.061 euros de reprises sur provisions et transfert de charges ; et
- 68.865 euros d'autres produits.

En conséquence, nos produits d'exploitation s'élèvent à la somme globale de 15.078.681 euros contre 15.291.412 euros pour l'exercice précédent, soit une baisse de 1%.

Nos charges d'exploitation se sont élevées à 28.261.666 euros, contre 26.097.255 euros pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

- Achats de matières premières et autres approvisionnements :	1.021.375 €
- Variation de stocks	100.704 €
- Autres achats et charges externes :	17.385.551 €
- Impôts et taxes :	285.995 €

- Salaires et traitements :	4.994.514 €
- Charges sociales :	2.289.675 €
- Dotations aux amortissements et aux provisions:	830.662 €
- Dotations aux provisions d'exploitation :	308.498 €
- Dotations aux provisions pour risques et charges :	-
- Autres charges :	1.044.692 €

Le résultat d'exploitation est déficitaire de 13.182.985 euros contre un résultat déficitaire de 10.805.843 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits financiers et nos charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 2.046.234 euros et de 57.320.062 euros, soit un résultat financier de – 55.573.828 euros contre 1.139.006 euros pour l'exercice précédent.

En conséquence le résultat courant avant impôts s'élève à – 68.456.813 euros contre – 9.666.836 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits exceptionnels et nos charges exceptionnelles se sont élevés respectivement à 365.000 euros et à 3.363.997 euros, le résultat exceptionnel s'élève à – 2.998.997 euros contre - 470.768 euros pour l'exercice précédent.

Compte tenu du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à la somme de 2.980.191 euros, le résultat de l'exercice est une perte de 68.475.619 euros contre une perte de 7.059.502 euros pour l'exercice 2012.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 1.214.863 euros.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 1.739.028 euros.

Le poste « immobilisations financières » s'élève au 31 décembre 2013 à la somme nette de 10.169.413 euros correspondant aux participations dans les filiales pour 9.659.546 euros, à des cautions données pour 333.781 euros, et au contrat de liquidité pour 176.085 euros.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 23.775.476 euros,

Les disponibilités s'élèvent à la somme de 1.159.080 euros,

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 70.936 euros,

Les écarts de conversion actif s'élèvent à 130.404 euros.

Passif :

Le capital social s'élève à la somme 1.054.116 euros au 31 décembre 2013, contre 1.023.851 euros au terme de l'exercice précédent, et les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 137.025.681 euros au 31 décembre 2013.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 50.100.609 euros.

Le poste Autres fonds propres s'élève à la somme de 2.576.350 euros, contre 2.776.350 euros pour l'exercice précédent

Les provisions pour risques et charges s'élèvent à 1.039.380 euros contre 213.606 euros au 31 décembre 2012.

Les postes Dettes et Divers s'élèvent à la somme de 13.912.820 euros contre 14.516.881 euros pour l'exercice précédent), constitué principalement :

- d'emprunt et dettes financières pour :	1.490.668 €
- de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour :	8.346.930 €
- de dettes fiscales et sociales pour :	2.054.271 €
- de dettes sur immobilisations et comptes rattachés pour :	3.699 €
- d'autres dettes pour :	11.434 €
- de produits constatés d'avance pour :	1.995.069 €
- écarts de conversion passif pour :	10.749 €

En application de l'article L. 441-6-1 du code de commerce, nous vous précisons que les dettes fournisseurs d'un montant total de 8 346.930 euros se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

	<u>31-déc-2013</u>	<u>31-déc-2012</u>
- non parvenues:	3.533.887 €	4.687.539 €
- moins de 30 jours:	3.644.291 €	0 €
- de 30 à 60 jours:	365.843 €	4.447.791 €
- de 60 à 90 jours:	89.888 €	0 €
- plus de 90 jours:	713.020 €	0 €

2.2. Comptes consolidés du groupe

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2013 que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par les normes IFRS.

Etat du résultat global

Le chiffre d'affaires consolidé s'est élevé à la somme de 7.706 K€ contre 11.301 K€ pour l'exercice précédent, soit une baisse de 32 %.

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 5.323 K€ de subventions d'exploitation,
- 3.494 K€ de crédit d'impôt recherche,

En conséquence, les produits d'exploitation du groupe s'élèvent à la somme globale de 16 523 K€ euros contre 21.032 K€ pour l'exercice précédent, soit une baisse de 21,4%.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 74.908 K€, contre 40.797 K€ pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

- Coût des ventes (redevances de licences) :	614 K€
- Frais de Recherche et Développement :	24.941 K€

- Frais commerciaux et administratifs :	22.080K€
- Dépréciation des écarts d'acquisition :	25.683K€
- Autres (produits) et charges opérationnels :	1.590 K€

Le résultat opérationnel est déficitaire de 58.384 K€ contre un résultat déficitaire de 19.792 K€ pour l'exercice précédent.

Les produits financiers et les charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 706 K€ et de 1.041 K€, soit un résultat financier de -335 K€ contre -1.325 K€ pour l'exercice précédent.

L'impôt sur le résultat, à la suite de la constatation d'une perte de valeur sur les impôts différés actifs du Pôle « Outils et Services », est une charge de 3.392 K€.

En conséquence le résultat de la période s'élève à - 62.111 K€ contre - 22.310 K€ pour l'exercice précédent.

Le résultat par action s'établit à - 2,96 euro contre -1.10 euro pour l'exercice précédent.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 6.621 K€ contre 37.821 K€ au 31 décembre 2012. Cette baisse significative est due à une dépréciation des actifs incorporels pour un montant total de 29.036 K€.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 3.869 K€.

Le poste « impôts différés actifs » s'élève au 31 décembre 2013 à la somme nette de 0€ contre 3.392 K€ pour l'exercice précédent.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 19.945 K€, dont 7.559 K€ de trésorerie et équivalent de trésorerie.

Passif :

Le capital et les primes d'émission s'élèvent à la somme de 134.298 K€ 31 décembre 2013, contre 131.985 K€ au terme de l'exercice précédent, cette augmentation résultant principalement de l'augmentation de capital souscrite par la Caisse des Dépôts et Consignations en fin d'année. Les réserves s'élèvent à - 68.232 K€, contre - 50.668 K€ à fin 2012. Les capitaux propres s'élèvent à 4.815 K€ dont 5.032 K€ attribuables aux propriétaires de la Société.

Situation d'endettement du Groupe

Le poste « Emprunt et dettes financières non courants » s'élève à la somme de 3.375 K€ (contre 3.303 K€ pour l'exercice précédent), constitué exclusivement d'avances remboursables et de dettes liées au retraitement des crédits-baux.

Les dettes d'exploitation s'élèvent à 20.174 K€ au 31 décembre 2013, contre 20.452 K€ l'année précédente.

3. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées

Voir paragraphe 1

4. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société

Les risques liés à l'activité de la Société, la couverture de ces risques et les assurances y afférentes sont décrits en Annexe C du présent rapport de gestion.

5. Activité en matière de recherche et développement

La politique de la Société en matière de recherche développement figure en Annexe D du présent rapport de gestion.

6. Evolution prévisible et perspectives d'avenir de la Société et du groupe

Les perspectives et la stratégie sont décrites en Annexe E du présent rapport ou de gestion.

7. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social

Plusieurs événements significatifs sont intervenus depuis la clôture :

- 17 février 2014 : signature d'un accord de collaboration avec Servier.
- 24 mars 2014 : réalisation d'une augmentation de capital de 20,5 millions euros souscrite par des investisseurs institutionnels spécialisés basés aux Etats-Unis.

De plus, le plan de sauvegarde de l'emploi décidé en 2013 portant sur un effectif de 17 personnes est en cours depuis le premier trimestre 2014.

8. Participation des salariés au capital

Au dernier jour de l'exercice, la participation des salariés de la Société au capital social, calculée conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce, était de 0 %.

9. Direction générale de la Société

Aucun changement n'est intervenu en 2013 au niveau de la direction générale de la société. André Chouluka cumule les fonctions de Président et de Directeur Général, depuis sa nomination à la présidence de la Société le 21 juin 2011

10. Informations concernant les mandataires sociaux

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce, nous vous rendons compte ci-après de la rémunération totale et des avantages de toute nature versés durant l'exercice écoulé à chaque mandataire social, tant par la Société que par des sociétés contrôlées par la Société au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce :

(Montants exprimés en euros)

Administrateur	Salaire (Brut)	Rémunération	Honoraires (TTC)	Remboursement de frais ¹	Actions gratuites attribuées en 2013	Autres BSA et actions détenues au 31 décembre 2013
<i>Administrateurs Dirigeants</i>						
A. Choulika Déc-1999	na.	Base: 309.200 Bonus: 19.200	0	0	14.000	Actions : 983.074 BSPCE: 0
D. Sourdive Déc-2000	Base: 214.400 Bonus: 34.400	0	0	0	13.000	Actions: 983.076 BSPCE: 0
<i>Indépendants non-exécutifs</i>						
A. Godard Nov-2007	na.		35.880	2.520	0	Actions : 0 BSA ² : 40.000
L. Arthaud Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 0
A. Schwebig Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 0
P. Bastid Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 0
<i>Représentants de fonds</i>						
KamInvest Holding SAL Rep: R. Hajjar Nov. 2000	na.	na.	0	0	0	Actions: 1.106.436

¹ Frais de déplacement et autres dépenses en lien direct avec la société et son objet social.

² Bons de Souscription d'Action, donnant droit à une action par bon

Nous vous précisons que la Société n'a pas mis en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social de ses dirigeants ni de régimes de retraites supplémentaires.

Par ailleurs, vous trouverez ci-après la liste des mandats et fonctions exercés par ces mandataires sociaux dans toute(s) société(s) :

Nom	Autres mandats actuellement en cours	
	Société	Mandat
André Choulika Président du conseil d'administration et directeur général	France Biotech (association)	André Choulika a démissionné de son mandat le 4 février 2014
	SCEIL Dubai	Administrateur
	SCEIL Singapour	Administrateur
David Sourdive Administrateur	Medils	Administrateur
Mathieu Simon Administrateur depuis le 19 mars 2013	Ectycell	Président
	Collectis Therapeutics	Président
	Collectis AB	Chairman of the Board
Alain Godard Administrateur	SARL Godard et CO	Gérant
Laurent Arthaud Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Adocia S.A.S.	Administrateur
	Emertec Gestion SA	Membre du conseil de surveillance
	TxCeIl	Administrateur
	Kurma Life Sciences	Membre du conseil de surveillance
	Scynexis Inc	Administrateur

Nom	Autres mandats actuellement en cours	
	Société	Mandat
Annick Schwebig Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Actelion Pharmaceuticals France S.A.S.	Président
Pierre Bastid Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Société Hougou	Administrateur
Kaminvest Holding SAL , représentée par Roger Hajjar Administrateur	Néant	Néant

11. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code du commerce, nous vous informons que la Société n'a acquis, ni cédé, au cours de l'exercice, aucune participation.

12. Activités des filiales et des sociétés contrôlées

- i) **Collectis Therapeutics**, filiale à 100% de Collectis SA créée en juin 2008 est entièrement dédiée au développement d'approches thérapeutiques innovantes utilisant les technologies développées ou acquises par le Groupe, pour traiter des maladies génétiques et des infections virales persistantes.

Cette société a clôturé son sixième exercice le 31 décembre 2013. Collectis Therapeutics a réalisé un chiffre d'affaires de 1.474k€ et une perte de 2.392k€.

- ii) **Collectis Bioresearch**, filiale à 75% de Collectis SA créée en 2008 a pour vocation le développement et la commercialisation de kits de recherche et de lignées cellulaires à l'ensemble de la communauté scientifique mondiale, tant publique que privée.
Cette société a clôturé son sixième exercice le 31 décembre 2013. Collectis Bioresearch a réalisé un chiffre d'affaires de 2.562k€ et une perte de 5.726k€.

- iii) **Ectycell**, filiale à 75% de Collectis SA a été créée en 2009 et a pour objet la recherche et le développement dans le domaine des cellules souches.
Cette société a clôturé son cinquième exercice le 31 décembre 2013. Ectycell a réalisé un chiffre d'affaires de 1.299k€ et une perte de 3.876k€.

- iv) **Collectis Plant Science**, filiale à 100% de Collectis SA a été créée en mars 2010 dans le Minnesota (Etats-Unis) et a pour objet d'exploiter et d'adapter la technologie du Groupe dans le domaine des plantes.

Cette société a clôturé son quatrième exercice le 31 décembre 2013. Collectis Plant Science a réalisé un chiffre d'affaires de 1.283k€ et une perte de 1.414k€.

- v) **Collectis Bioresearch Inc**, filiale à 100% de Collectis Bioresearch a été créée en décembre 2010 dans le Massachussetts (Etats-Unis) et a pour objet de commercialiser l'offre produit de Collectis Bioresearch sur le marché américain
Cette société a clôturé son quatrième exercice le 31 décembre 2013. Collectis Bioresearch Inc a réalisé un chiffre d'affaires de 1.121k€ et une perte de 1.395k€.
- vi) **Collectis AB**, filiale à 100% de Collectis SA depuis l'achat et l'apport de titres réalisés le 4 novembre 2011, est basée à Göteborg (Suède) et est spécialisée dans le domaine des cellules souches.
Cette société a réalisé, sur l'exercice 2013 un chiffre d'affaires de 2.956k€ et une perte de 4.428k€.

13. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce et compte tenu des informations reçues en application des articles L. 233-7 et L. 233-12 dudit code, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires détenant directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote aux assemblées générales de la Société :

M. André Chouluka : 4,7 % du capital social et 7,7% des droits de vote
M. David Sourdivé (foyer fiscal) : 4,7 % du capital social et 7,7% des droits de vote
Kaminvest : 5,2 % du capital social et 8,6% des droits de vote
Pierre Bastid : 15% du capital et 12,3% des droits de vote
Fonds Stratégique d'Investissement : 15% du capital et 12,3% des droits de vote

Dans le cadre du contrat de liquidité conclu en 2008 avec la société Natixis, Collectis détenait, au 31 décembre 2013, 58 787 actions propres, soit 0,3% du capital de la Société

14. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital

	Nombre	Valeur nominale (euros)	Capital social (euros) (après modification)
Actions composant le capital social au début de l'exercice	20.477.024	0,05	1.023.851,20
Actions annulées au cours de l'exercice			
Actions émises au cours de l'exercice			
Conseil d'administration du 19 septembre 2013 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 14,65 euros par l'émission de 293 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 2.622,35 euros, résultant de l'exercice de BSA 2011, de janvier à juin 2013	293	0,05	1.023.865,85
Conseil d'administration du 4 novembre 2013 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 30.250 euros par l'émission de 605.000 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 2.285.400 euros, résultant de l'exercice de 605.000 bons de souscription d'actions par la Société Kepler se décomposant comme suit - 80.000 BSA le 30 juillet 2013 - 300.000 BSA 5 août 2013 - 105.000 BSA le 7 octobre 2013 - 120.000 BSA le 17 octobre 2013	605.000	0,05	1.054.115,85
Actions composant le capital social en fin d'exercice	21.082.317	0,05	1.054.115,85

15. Evolution du titre – Risque de variation de cours

Le titre a débuté l'année à 6,97 € par action et a atteint un plus haut cours de 7,83 € le 25 février et un plus bas cours de 2,11 € le 17 décembre. Le titre a fini l'année 2013 à 2,30 € par action.

Durant l'exercice, il s'est échangé en moyenne 96.000 titres par jour contre environ 20.000 en 2012.

16. Etat récapitulatif des 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 réalisées au cours de l'exercice

Aucune opération de cession ou d'acquisition de titres n'a été réalisée au cours de l'exercice par les dirigeants.

AFFECTATION DU RESULTAT

Nous vous proposons d'affecter les pertes de l'exercice clos le 31 décembre 2013, soit la somme de 68.475.619 euros, au compte « report à nouveau » débiteur qui sera ainsi porté à 118.576.227 euros.

RAPPEL DES DIVIDENDES DISTRIBUES

Conformément à la loi, nous vous rappelons que la Société n'a pas versé de dividende au cours des trois derniers exercices.

DEPENSES NON DEDUCTIBLES FISCALEMENT

Aucunes dépenses somptuaires et charges non déductibles, visées à l'article 39-4 de ce code, n'ont été constatées sur l'exercice 2013.

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Vous entendrez lecture du rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce.

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Au présent rapport est joint, en annexe A, le tableau visé à l'article R. 225-102 du code de commerce faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices.

DELEGATIONS EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100, alinéa 4, du Code de commerce, vous trouverez joint au présent rapport en annexe B un tableau récapitulatif des délégations de compétence et de pouvoirs accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par application des dispositions des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 dudit code.

Les rapports complémentaires établis par le conseil d'administration et les commissaires aux comptes, lors de l'utilisation par le conseil des délégations qui lui ont été consenties, ont été mis à votre disposition en application des dispositions légales.

Le Conseil d'administration

ANNEXE A

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES - COLLECTIS SA

	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013
Capital en fin d'exercice					
Capital Social	582 272	583 697	706 490	1 023 851	1 054 116
Nombre d'actions ordinaire	11 645 436	11 673 936	14 129 790	20 477 024	21 082 320
Nombre d'actions à dividende prioritaire sans droit de vote	-	-	-	-	-
Nombre d'actions créé :					
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription	-	-	-	-	-
Opérations et résultat					
Chiffres d'affaires (H.T.)	10 467 403	10 590 879	13 330 850	13 572 995	11 683 480
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	-6 750 911	- 10 952 786	- 15 209 322	- 8 364 794	- 11 552 344
Impôts sur les bénéfices (CIR)	-1 254 618	- 4 952 079	- 3 918 698	- 3 078 102	- 2 980 191
Participations des salariés	-	-	-	-	-
Résultats après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	- 5 347 270	- 5 909 710	- 11 908 643	- 7 059 502	- 68 475 619
Résultat distribué	-	-	-	-	-
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	-0,43	-0,47	-0,80	-0,26	-0,41
Résultat après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	-0,46	-0,51	-0,84	-0,34	-3,25
Dividende attribué	-	-	-	-	-
Personnel					
Effectif moyen des salariés	46	69	78	84	76
Montant de la masse salariale	2 437 927	3 717 225	4 659 403	4 983 864	4 994 514
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. œuvres sociales)	-	-	-	-	-

ANNEXE B

Tableau des délégations consenties au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
Délégations consenties par l'assemblée générale du 22 juin 2012			
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription</i>	26 mois / 22 août 2014	500.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public</i>	26 mois / 22 août 2014	200.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier</i>	26 mois / 22 août 2014	200.000 € Dans la limite de 20 % du capital par an	Le conseil d'administration a fait usage de cette délégation le 11 décembre 2012 et décidé l'émission de 2.000.000 bons de souscription d'actions, au prix de 0,0001 euro par bon, au profit de Kepler Capital Markets S.A., dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres (<i>contingent equity line</i>) visant à répondre au souhait de la Société d'augmenter sa flexibilité financière aux côtés des autres moyens de financement déjà mis en place. Chaque bon donne le droit de souscrire une action de la Société.
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite d'un montant nominal global de 95.700 euros avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation n'excède pas, lorsqu'elles sont cotées, 500 millions d'euros) ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne ou en Suisse (en ce compris, notamment, tout FCPR, FCPI ou FIP), dans la limite d'un maximum de 20 souscripteurs et pour un montant de souscription individuel minimum de 500.000 euros (prime d'émission incluse)</i>	18 mois / 22 décembre 2013	200.000 € ou sa contre valeur en monnaie étrangère	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 4 délégations ci-dessus</i>	26 mois / 22 août 2014	15 % de l'émission initiale	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours

<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres</i>	26 mois / 22 août 2014	50.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions au profit des administrateurs non salariés ou dirigeants de la Société et des membres indépendants des comités mis en place par le conseil d'administration et personnes physiques ou morales liées à la Société par un contrat de consultant</i>	18 mois / 22 décembre 2013	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions ou bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions ordinaires remboursables (BSAAR) au profit des salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales</i>	18 mois / 22 décembre 2013	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation au conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise</i>	18 mois / 22 décembre 2013	30.600 euros	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
Délégations consenties par l'assemblée générale du 14 juin 2013			
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription.</i> <i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	26 mois / 14 août 2015	500.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre au public</i> <i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	26 mois / 14 août 2015	200.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier</i> <i>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	26 mois / 14 août 2015	200.000 € Dans la limite de 20 % du capital par an	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite d'un montant nominal global de 95.700 euros avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation n'excède pas, lorsqu'elles sont cotées, 500 millions d'euros) ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne ou en Suisse (en ce compris, notamment, tout FCPR, FCPI ou FIP), dans la limite d'un maximum de 20 souscripteurs et pour un montant de souscription individuel minimum de 500.000 euros (prime d'émission incluse)</i>	18 mois / 14 décembre 2014	200.000 € ou sa contrevaieur en monnaie étrangère	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 4 délégations ci-dessus Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	26 mois / 14 août 2015	15 % de l'émission initiale	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	26 mois / 14 août 2015	50.000 €	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice en cours
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions au profit des administrateurs non salariés ou dirigeants de la Société et des membres indépendants des comités mis en place par le conseil d'administration et personnes physiques ou morales liées à la Société par un contrat de consultant Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	18 mois / 14 décembre 2014	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 400.000 bons de souscription d'actions ou bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions ordinaires remboursables (BSAAR) au profit des salariés et mandataires sociaux de la Société et de ses filiales Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	18 mois / 14 décembre 2014	400.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé
<i>Délégation au conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 22 juin 2012</i>	18 mois / 14 décembre 2014	30.750 euros	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

ANNEXE C

Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société

FACTEURS DE RISQUE

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière et ses résultats (ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs) et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés ci-après.

Risques liés à l'activité du Groupe

Risques liés au développement clinique des produits de la Société

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation de solutions thérapeutiques d'améliorations des traitements du cancer par voie de radiothérapie. Le développement de tels produits est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases successives, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique (amélioration du ratio bénéfice/risques) apporté pour une ou plusieurs indications données.

A chaque phase de développement, la Société présentera les résultats de ses études cliniques aux autorités des différents pays selon son plan de développement clinique. Des exigences complémentaires concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement, de suivi post traitement, des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays, des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations spécifiques, pourraient apparaître.

De même, lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients n'est pas entièrement garantie, même si le choix des centres et des partenaires sera toujours effectué en fonction des possibilités de recrutement. En outre, certaines demandes des autorités réglementaires pourraient impacter le recrutement.

La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance, l'absence d'effets indésirables, immédiats ou à distance, ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits chez l'animal et chez l'homme. Tout échec lors d'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement. De la même manière, toute décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à retarder, voire interrompre, le développement des produits thérapeutiques concernés.

Par ailleurs, la survenance d'effets à distance ou le déclenchement ou l'aggravation de pathologies ou infections préexistantes ou non, que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier, pourraient retarder, voire interrompre le développement ou la commercialisation des produits concernés.

A ce jour, la Société ne peut garantir que ses développements de produits à base de nanoparticules, en cours ou futurs, aboutiront un jour, ni *a fortiori* dans des délais compatibles avec les besoins du marché. Tout échec ou retard dans le développement de ses produits thérapeutiques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Risques liés à la technologie

- La Société ne peut garantir que des produits issus de sa technologie seront commercialisés un jour, pas plus que le délai dans lequel cette commercialisation interviendra.

A ce jour, à l'exception du domaine de la recherche et développement, ainsi que de la bioproduction, les technologies développées par la Société n'ont pas encore abouti à la commercialisation de produits. Plusieurs années pourraient s'écouler entre la mise en œuvre des technologies du Groupe par ce dernier ou par ses partenaires et la mise à disposition de l'utilisateur final, principalement en raison des délais nécessaires au développement de produits et à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Le Groupe et ses partenaires industriels pourraient même échouer à mettre au point de tels produits pour les applications stratégiques du Groupe (thérapeutiques et plantes).

Les nucléases et/ou les produits cellulaires modifiés avec les nucléases, livrées aux clients et partenaires industriels ou académiques du Groupe pourraient, en outre, ne pas présenter une efficacité et/ou une innocuité justifiant leur commercialisation.

- Il existe déjà des produits thérapeutiques pour les pathologies visées par la Société et l'apparition de nouvelles technologies concurrentes ou de nouveaux produits thérapeutiques ne peut être exclue

Des produits ou des technologies concurrentes, qu'ils soient existants, en cours de développement voire même inconnues à ce jour pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, prendre des parts de marché significatives et restreindre la capacité du Groupe et de ses partenaires à commercialiser des produits intégrant la technologie du Groupe avec succès.

Les concurrents du Groupe pourraient également mettre au point de nouveaux produits ou de nouvelles technologies plus efficaces, plus sûres et/ou moins coûteuses que ceux développés par le Groupe.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives la Société à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

- Risque sur l'acceptation par les partenaires industriels de la technologie du Groupe comme technologie de référence

Les partenaires industriels du Groupe pourraient décider de poursuivre d'autres voies de recherche et mettre au point des produits ne faisant pas appel à la technologie du Groupe.

- Risque sur la capacité à mettre en œuvre les technologies pour répondre à la demande de service

La mise en œuvre de ses technologies par la Société requière des savoir-faire spécifiques qui se déclinent dans chaque cas particulier, type de cellules ou organismes, et pour chaque application qu'amène un client nouveau. Les performances intrinsèques de ses technologies pour des types de cellules ou des opérations particulières pourraient être insuffisantes et ne pas permettre au Groupe de délivrer les services attendus par ces clients. En outre, le Groupe pourrait également ne pas parvenir à mettre en œuvre ses technologies pour certains types de cellules ou opérations particulières en raison de leur nature.

- Risque sur la capacité du Groupe à étendre le champ d'application de ses technologies, notamment au domaine thérapeutique

Les produits du Groupe dans le domaine des biotechnologies appliquées à la santé humaine et animale doivent faire l'objet d'essais cliniques afin d'être approuvés par les autorités réglementaires compétentes préalablement à leur mise sur le marché. Le processus d'approbation est un processus long et coûteux dont l'issue est incertaine, d'autant que l'agrément accordé par les autorités réglementaires d'un pays ne garantit pas l'obtention d'un agrément dans d'autres pays.

La Société ne peut être assurée qu'elle obtiendra les autorisations requises pour procéder aux essais cliniques nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de ses produits dans les pays visés. La réalisation des essais cliniques dépend en effet de différents facteurs tels que l'indication thérapeutique visée, la taille de la population affectée, la nature des protocoles cliniques, la proximité entre les patients et les sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, le recrutement des patients et la conformité aux normes réglementaires.

En outre, la Société ne peut garantir que les essais cliniques autorisés seront réalisés dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans mobiliser de ressources ou connaissances supplémentaires importantes, notamment dans la mesure où l'expérience du Groupe en matière de conduite d'essais cliniques est limitée. De plus, les données issues des essais cliniques peuvent donner lieu à des interprétations divergentes de nature à retarder, limiter et même empêcher l'obtention d'une autorisation réglementaire notamment si les données cliniques s'avèrent insuffisantes.

Enfin, à chaque étape d'avancement d'un produit dans les essais cliniques, il existe un risque important d'échec susceptible d'empêcher la poursuite du développement du candidat médicament tels que la mauvaise tolérance du produit, un bénéfice thérapeutique insuffisant ou des effets secondaires. La Société ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

L'incapacité du Groupe à mener à bien ses essais cliniques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité.

- Risque sur la capacité du Groupe à identifier des applications offrant le meilleur potentiel économique

Le modèle économique du Groupe repose sur la capacité de sa direction à identifier les cibles offrant le meilleur potentiel économique. La direction du Groupe ainsi que les conseils et experts dont elle s'entoure pourraient se tromper et orienter le Groupe sur des applications qui se révéleraient ultérieurement peu attractives et peu rémunératrices.

- Risque sur la capacité du Groupe à négocier la vente « sur étagère » à des partenaires industriels sans leur garantir d'exclusivité dans de larges domaines

Le modèle économique du Groupe repose en partie sur sa capacité à produire des applications « sur étagère » vendues au plus grand nombre de clients possible afin, notamment, d'optimiser le temps et le coût de développement de ces produits dans des domaines privilégiés par le Groupe (bioproduction, agronomie et recherche). Le Groupe pourrait être confronté à la demande de ses clients de signer des accords de licence exclusive dans de larges domaines, ce qui pourrait limiter le potentiel économique de ses produits.

Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

La Société pourrait ne pas être en mesure de signer les accords de partenariat sur lesquels repose sa stratégie à moyen terme.

Outre la vente de services ou d'outils de recherche et développement, la stratégie à moyen terme de la Société repose sur sa capacité à conclure des accords de partenariat durables avec des grands acteurs de l'industrie pharmaceutique, des biotechnologies ou des sociétés d'agro-biotechnologie, sur le fondement des résultats des études de faisabilité qu'elle conduit.

La Société n'envisage en effet ni de produire ni de commercialiser tous ses produits et ne dispose pas des moyens humains et matériels propres à la production et à la commercialisation de tous les produits élaborés à partir de sa technologie. La mise de tels produits sur les marchés pharmaceutiques, biotechnologiques ou encore le marché des plantes nécessite donc la conclusion d'accords de partenariats avec des industriels disposant des moyens humains, matériels et financiers permettant notamment de poursuivre et de mener à bien les essais requis par la réglementation.

La stratégie de développement de la Société est ainsi de licencier les produits issus de sa technologie (dans le domaine thérapeutique et dans le domaine agro-biotechnologique) à des partenaires industriels dès la preuve du concept. La Société entend signer à cet effet des accords de partenariat dans le cadre desquels son partenaire prendra en charge le développement ultérieur, la fabrication et la commercialisation d'un produit incorporant la technologie de la Société et s'engagera à reverser des redevances à la Société sur les ventes éventuelles de ce produit.

La Société ne peut toutefois garantir qu'elle réussira à trouver des partenaires industriels pour ses projets dans la mesure où elle ne maîtrise pas la décision finale de chaque partenaire susceptible de commercialiser sa technologie de mener ou non le développement du produit concerné à son terme.

La Société est donc structurellement dépendante de l'intérêt de ses partenaires pour sa technologie, de même que de leur diligence à poursuivre le développement de produits intégrant sa technologie et ce même s'ils signent un contrat de licence avec la Société.

Les actuels et futurs partenaires de la Société pourraient en outre rencontrer des difficultés dans les validations de la technologie de la Société. Les retards ou insuccès en découlant retarderaient voire hypothéqueraient la commercialisation des produits concernés.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits intégrant la technologie de la Société, étape indispensable à la réussite de sa politique commerciale.

Des conflits pourraient par ailleurs survenir entre le Groupe et certains de ses partenaires industriels. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne conçoive ou ne cherche à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle du Groupe ou tout ou partie de la technologie du Groupe, qui serait *de facto* concurrente de l'activité du Groupe.

La Société ne peut pas non plus exclure que certains des partenaires avec lesquels elle collabore ou collaborera dans le cadre de contrats de recherche, ou avec lesquels elle a signé ou entend signer dans le futur des contrats de licence, réduisent ou interrompent leurs relations avec elle. Un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines de leurs activités et celles qu'ils consacrent à la Société, privant cette dernière de leur expertise. Cela occasionnerait une perte de savoir-faire et

d'expertise pour la Société et pourrait même entraîner la divulgation d'informations confidentielles importantes dans le dispositif de recherche et développement de la Société alors même que les partenaires concernés seraient contractuellement tenus à une obligation de confidentialité envers elle.

Il n'est en effet pas exclu que ces accords n'assurent pas la protection attendue ou soient violés.

De tels lenteurs et/ou insuccès et/ou attitudes concurrentielles des partenaires du Groupe pourraient affecter significativement son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Risques liés à la concurrence

Les produits développés par le Groupe se positionnent sur des marchés très compétitifs. Des technologies concurrentes actuelles, émergentes ou non connues à cette date pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, prendre des parts de marché significatives, limitant ainsi les perspectives des produits du Groupe.

Le Groupe est confronté à la concurrence de sociétés qui développent des technologies similaires et pourraient gagner des parts de marché conséquentes empêchant ainsi le Groupe de commercialiser ses produits avec succès.

Les concurrents du Groupe pourraient disposer de moyens financiers ou industriels supérieurs à ceux du Groupe. Ils pourraient débaucher des employés du Groupe disposant d'un savoir-faire important. Ils pourraient également conclure des accords de partenariats avec des équipes de recherche académiques ou industrielles travaillant actuellement avec le Groupe. Les clauses de non-concurrence et de confidentialité insérées dans des contrats que signe le Groupe pourraient ne pas lui offrir une protection suffisante ou être violées. Ces concurrents pourraient par ailleurs conclure des accords de licence avec des organismes de recherche académiques ou industriels ayant des activités dans les domaines d'intervention du Groupe, limitant ainsi la capacité du Groupe à enrichir ses activités de recherche et développement.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives

Risques liés à l'organisation de la Société

- La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès du Groupe dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié.

Bien que la Société ait souscrit une assurance « hommes clés » concernant ses deux fondateurs, André Choulika et David Sourdivé et bien que la Société mène depuis plusieurs années des programmes de gestion de la connaissance (*knowledge management*), visant notamment à constituer ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs collaborateurs jouant un rôle important dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et développement ou de commercialisation pourrait affecter la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs et pourrait entraîner des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, d'autant plus forte en cas de transfert à la concurrence, ou des carences en termes de compétences techniques pouvant ralentir l'activité et pouvant affecter à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Le Groupe devra dans les prochaines années accélérer son recrutement de cadres dirigeants pour ses filiales et de personnel hautement qualifié capable de mener des activités de recherche et développement ou commerciales à haute valeur ajoutée. La concurrence avec les autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir ces personnes est intense dans le domaine d'activité du Groupe. Le Groupe pourrait ainsi ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions économiquement acceptables, nonobstant la mise en place de plans d'intéressement des salariés.

L'incapacité du Groupe à attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et par là-même avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

- Risques liés à la production

Le développement du Groupe dépend en partie de sa capacité à créer et à développer de nouveaux produits et services en nombre suffisant ainsi qu'à apporter des améliorations à ses produits et services existants. La Société ne peut garantir que le Groupe aura la capacité de créer et de mettre au point ces nouveaux produits ou améliorations de ses produits existants dans des délais acceptables par le marché. En outre, le Groupe ne peut garantir qu'il aura la capacité de manufacturer ou faire manufacturer ces produits dans des délais et conditions acceptables par le marché ou les puissances réglementaires.

- Risques liés à l'externalisation des études précliniques et des essais cliniques

Les études précliniques et les essais cliniques indispensables à l'obtention de la preuve de concept en vue du licensing de la technologie du Groupe sont confiés à des établissements autorisés et spécialisés, ce qui engendre des risques liés à la sélection de ces établissements. Des difficultés opérationnelles pourraient également survenir, en raison notamment de l'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques.

Risques juridiques

Risques liés à la propriété intellectuelle

Le Groupe conçoit, développe, fabrique et commercialise des produits de haute technologie.

Pour protéger ses technologies fondamentales, la Société s'appuie sur la protection offerte par des droits de propriété intellectuelle, tels que les demandes de brevets, brevets, marques et demandes de marques, mais également sur ses secrets commerciaux et son savoir-faire, protégés par des accords de confidentialité ou autres contrats. Cependant, ces moyens n'offrent qu'une protection limitée et pourraient ne pas empêcher une utilisation illicite des produits ou des technologies de la Société.

Les brevets et les demandes de brevets que le Groupe a déposés et qui protègent sa technologie sont relativement récents. Les premiers ont en effet été déposés depuis la création de la Société fin 1999. Ces brevets et ces demandes de brevets offrent une protection d'une durée variable d'un territoire à un autre : par exemple cette durée est de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets en France et en Europe. Le Groupe consacre d'importants efforts financiers et humains à la protection de sa technologie et met en œuvre des moyens communément utilisés dans l'industrie (tel que le dépôt de résultats complémentaires permettant d'étendre une ou plusieurs revendications d'un brevet) pour prolonger la protection de sa technologie au-delà de cette période sans pour autant qu'elle puisse en garantir le résultat. A la connaissance de la

Société, la technologie du Groupe est largement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'il a déposés.

- Risques liés aux accords de licence de brevets appartenant à des tiers.

Les brevets et demandes de brevets dont dispose le Groupe sont en partie licenciés par des tiers. Il s'agit principalement des brevets et demandes de brevet licenciés sur une base exclusive par l'Institut Pasteur, l'Université du Minnesota et l'Université de l'Iowa, ainsi que ceux licenciés sur une base non exclusive par iPS Academia Japan et Wisconsin Alumni Research Foundation (se référer au paragraphe 11.2 sur les droits acquis auprès de tiers).

Même si le Groupe entretient de bon rapport avec ses donneurs de licence, il n'est pas exclu que ces accords fassent l'objet de renégociations susceptibles par exemple de limiter ou d'annihiler l'exclusivité du Groupe dans l'utilisation des technologies qui lui sont licenciées sur une base exclusive. Cela ne remettrait pas en cause la capacité par la Société à poursuivre ses activités, mais limiterait son avantage compétitif et ses sources de revenus de sous-licences.

Par ailleurs, les licences susvisées peuvent être résiliées par les donneurs de licence notamment pour les motifs suivants :

- en cas de changement de contrôle de la Société (pour les licences concédées par l'Institut Pasteur).
- en cas de manquement contractuel par la Société.

En cas de résiliation de ces accords de licence, la Société ne pourrait plus utiliser l'enseignement des brevets et demandes de brevet qui lui auraient été concédés en vertu du contrat résilié. Cela remettrait en cause la capacité du Groupe à poursuivre tout ou partie de son activité. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces événements pourrait significativement affecter son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

- Limite de la protection

Le succès commercial du Groupe dépend notamment de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets. Dans le domaine des biotechnologies où le Groupe exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes.

Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir une protection adéquate de ses droits de propriété intellectuelle et, par là-même, perdre son avantage technologique et concurrentiel.

Le Groupe pourrait connaître des difficultés dans l'obtention des demandes de brevets dont il dispose et qui sont actuellement en cours d'examen.

La délivrance d'un brevet n'en garantit pas la validité ni l'opposabilité. En effet, les concurrents du Groupe pourraient à tout moment contester avec succès la validité et/ou l'opposabilité des brevets et demandes de brevets devant un tribunal ou devant des offices nationaux ou internationaux de brevets.

Les brevets et demandes de brevets dont le Groupe dispose (qui lui appartiennent en propre ou qui lui sont concédés en licence par des tiers) ont été, sont et/ou peuvent être attaqués par des tiers en vue d'en limiter la portée voire de les invalider. De telles démarches surviennent fréquemment dans le domaine d'activité du Groupe et sont généralement menées par des groupes industriels du secteur, des institutions académiques, voire des personnes physiques. Elles pourraient avoir pour conséquence d'invalider une, plusieurs ou toutes les revendications d'un brevet dont le Groupe

dispose, pour une zone géographique donnée (États-Unis, tout ou partie de l'Europe, Japon ou monde entier).

Selon le fondement de l'invalidation, le Groupe pourrait être empêché de poursuivre l'activité couverte par les revendications de son brevet (par exemple si l'invalidation est fondée sur l'existence d'un brevet antérieur) ; ou, sans que l'invalidation ne l'empêche de poursuivre son activité, le Groupe pourrait perdre son avantage technologique et concurrentiel et devrait a minima limiter ses prétentions financières, voire renoncer à conclure certains accords commerciaux dans certaines zones géographiques.

Ainsi, la Société ne peut garantir que :

- les demandes de brevets dont elle dispose, qui sont en cours d'examen donneront lieu effectivement à des délivrances de brevets ;
- les brevets délivrés à la Société ne seront pas contestés ou invalidés.

Des tiers et/ou sociétés concurrentes du Groupe ont déposé des demandes de brevets ou pourraient tenter de déposer des demandes de brevets, de nature à restreindre la capacité d'action du Groupe. La Société a mis en place un dispositif de surveillance de la propriété intellectuelle via son département de propriété intellectuelle et ses conseils extérieurs. Le risque ne peut toutefois être écarté qu'une ou plusieurs demandes de brevets susceptibles d'avoir un impact négatif sur les activités du Groupe aient été ou soient en cours d'examen, voire même qu'un ou plusieurs brevets aient été délivrés par un office national ou international de brevets sans que le dispositif mis en place par la Société ne l'ait décelé.

Il peut ainsi exister des brevets et des demandes de brevets déposés - et d'autres qui pourraient l'être - susceptibles d'avoir un impact négatif sur les activités du Groupe, à savoir notamment qui l'empêcherait d'exploiter ses produits. Le Groupe pourrait alors perdre son avantage technologique et concurrentiel et devrait a minima limiter ses prétentions financières, voire renoncer à conclure certains accords commerciaux dans certaines zones géographiques.

Le Groupe ne s'interdit pas de mener à l'avenir des actions visant à invalider tout ou partie de ces brevets de tiers auprès des autorités compétentes. Une telle démarche entraînerait des frais très élevés augmentant de façon significative les charges du Groupe.

Il ne peut être exclu que le Groupe intente ou fasse l'objet d'actions judiciaires.

La Société ne peut garantir qu'il n'existe pas de brevets antérieurs appartenant à des tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à l'encontre de la Société.

La protection par le Groupe de ses droits de propriété intellectuelle représente un coût significatif lié, notamment aux frais de dépôt et de maintien en vigueur des brevets et demandes de brevets et la gestion de ses autres droits de propriété intellectuelle (tels que les marques), coûts qui pourraient augmenter si des actions en justice devaient être engagées par le Groupe pour faire valoir ses droits. Outre ces coûts, si une action en justice devait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits du Groupe, une telle action pourrait influencer négativement sur le résultat et la situation financière du Groupe et ne pas apporter la protection recherchée.

L'ensemble des résultats, méthodes, savoir-faire ou produits générés par la recherche et développement du Groupe ne fait pas systématiquement l'objet d'un dépôt de demande de brevet. Le dépôt d'une demande de brevet permet d'obtenir une protection des inventions concernées contre leur utilisation par un tiers. Toutefois, il suppose une publication de travaux, de résultats et/ou de voies de recherche que le Groupe peut temporairement ou à long terme souhaiter conserver secrets afin de ne pas donner d'indications sur ses grandes orientations en matière de

recherche, stratégique ou commerciale ou divulguer son savoir-faire. Le Groupe ne peut garantir que ses informations stratégiques et technologiques sont adéquatement protégées contre les concurrents et ne pourront pas être usurpées ou contournées par ces derniers. Le Groupe cherche à limiter la communication à des tiers collaborateurs aux seules informations strictement nécessaires à la collaboration qu'il entretient avec ces tiers, et il s'assure contractuellement, au moyen notamment de clauses de confidentialité, que ces tiers s'engagent à ne pas détourner, utiliser ou communiquer ces informations. La Société ne peut cependant garantir que ces tiers respectent ces accords, que la Société sera informée d'une violation de ces clauses ou encore que la réparation qu'elle pourrait éventuellement obtenir serait suffisante au regard du préjudice subi.

Par ailleurs, ces contrats de collaboration et de recherche exposent le Groupe au risque de voir ses cocontractants revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats du Groupe. Enfin, ces accords pourraient donner naissance à des droits de propriété intellectuelle détenus en copropriété ou à des concessions d'exclusivité d'exploitation dans des conditions qui pourraient être défavorables au Groupe.

Par ailleurs, le Groupe dépose des marques lui appartenant en propre. Ces marques sont enregistrées ou en cours d'examen. Les marques en cours d'examen ont fait, font et/ou pourront faire l'objet d'opposition à l'enregistrement. Le Groupe pourrait être empêché de poursuivre son utilisation du nom concerné par la marque objet de l'opposition. Comme pour les brevets et demandes de brevets, la délivrance d'une marque ne garantit pas sa validité ni son opposabilité. La Société ne peut non plus garantir qu'il n'existe pas de droits de marques antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à l'encontre du Groupe.

Ainsi, la Société ne peut garantir que :

- son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés ou contournés ;
- que les concurrents du Groupe n'ont pas déjà développé une technologie ou des produits semblables à ceux/celles de la Société ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets et demandes de brevets est suffisante pour permettre au Groupe d'exploiter sa technologie et/ou de se protéger face à la concurrence ;
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats de la Société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces événements, qui réduiraient l'avantage concurrentiel du Groupe, pourrait significativement affecter son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Risques potentiels avec des partenaires pouvant affecter les relations de la Société avec ses partenaires actuels ou potentiels

La stratégie de développement du Groupe est de licencier les technologies du Groupe à des sociétés pharmaceutiques, biotechnologique ou des sociétés d'agro-biotechnologie. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour le Groupe.

Or des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant au Groupe, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits intégrant la technologie du Groupe. Il pourrait s'agir de conflits

concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats.

Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits et services

La responsabilité du Groupe pourrait être engagée lors de l'exploitation de produits intégrant sa technologie. Le Groupe pourrait faire l'objet de poursuites judiciaires déposées ou engagées par des utilisateurs, les autorités réglementaires, distributeurs et tout autre tiers utilisant ou commercialisant des produits intégrant sa technologie.

La responsabilité du Groupe pourrait être engagée lors de l'exploitation des résultats de prestations de service qu'il serait amené à faire pour des tiers. Le Groupe pourrait faire l'objet de poursuites judiciaires déposées ou engagées par des utilisateurs, les autorités réglementaires, distributeurs et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ces résultats.

La responsabilité du Groupe pourrait également être engagée par des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux essais cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à ces essais alors même que les prescriptions prévues aux protocoles auraient été respectées.

A ce jour, le Groupe n'a jamais fait l'objet de telles mises en jeu de sa responsabilité. Il a par ailleurs souscrit des polices d'assurance spécifique pour couvrir le risque financier qui en résulterait (se référer au paragraphe 4.7 sur les assurances et couverture de risques).

Risques liés à l'environnement réglementaire

- Risques liés au retrait ou à la non délivrance des autorisations nécessaires à la commercialisation des produits et services actuellement commercialisés par le Groupe.

La commercialisation de certains produits par le Groupe est soumise à autorisation réglementaire, notamment en ce qui concerne le prélèvement, le stockage, la manipulation d'éléments issus du corps humains. Il est possible que les autorisations ne soient pas délivrées, ni renouvelées, ce qui empêcherait la commercialisation du produit concerné ou sa poursuite.

- Risques liés à un environnement réglementaire de plus en plus contraignant pour l'industrie pharmaceutique.

Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme la Société est de réussir à développer, avec l'aide de ses partenaires, des produits intégrant sa technologie dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

Les dispositions législatives et réglementaires définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), la Commission européenne, l'Agence Européenne des Médicaments (l'EMA), la Food and Drug Administration (la FDA), et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays encadrent les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments.

Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. Les autorités de santé, notamment la FDA et l'EMA imposent des exigences de plus en plus lourdes, notamment en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

Le processus d'autorisation est dès lors long et coûteux, pouvant prendre plusieurs années, son résultat restant imprévisible.

Ainsi, que ce soit aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays, ce cadre réglementaire contraignant est susceptible d'induire :

- une augmentation des coûts liés au développement, aux essais, à la fabrication et à la commercialisation des produits intégrant la technologie de la Société ;
- une limitation des indications pour lesquelles les produits intégrant la technologie de la Société pourront être commercialisés ;
- un retard significatif dans la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie de la Société et par voie de conséquence dans la génération de revenus courants pour la Société.
 - Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques utilisant la technologie du Groupe.

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits intégrant la technologie du Groupe. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche pré-clinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité du Groupe et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche pré-clinique et clinique et, en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires chargés de la mise en œuvre du protocole d'étude défini par le Groupe ou ses partenaires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptibles d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où le Groupe ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits intégrant la technologie du Groupe s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

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

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

L'obtention de l'AMM suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain.

Pour obtenir l'AMM d'un produit intégrant la technologie de la Société, le partenaire retenu par la Société pour le produit concerné pourrait être amené à réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques complets sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Dans le cas où des patients viendraient à être exposés à des risques imprévus et graves, le Groupe, le partenaire concerné ou les autorités réglementaires pourraient choisir de suspendre ou de mettre fin à ces essais cliniques.

En cas de non obtention par un partenaire du Groupe de l'AMM pour un ou plusieurs produits intégrant sa technologie, leur commercialisation serait compromise, ce qui aurait un impact certain sur les résultats et la rentabilité du Groupe. Une fois l'AMM obtenue, le Groupe court toujours le risque de la voir suspendue en cas de non respect des règles de fabrication ou de découverte d'un effet secondaire indésirable notamment.

Risques liés à l'éthique et à l'opinion publique

Certains produits du Groupe peuvent également être utilisés dans la mise au point de plantes génétiquement modifiées. Ces produits ne seront commercialisés qu'après un examen approfondi et long, mené par des instances de régulation indépendantes, tant à une échelle nationale qu'à une échelle internationale. Bien que la technologie des nucléases proposée par la Société apporte des réponses à de nombreuses questions posées dans les opinions publiques par la commercialisation de ce type de produits, il ne peut être exclu que ces mêmes opinions publiques influencent les instances de régulation dans le sens d'une augmentation des contraintes réglementaires et éthiques, limitant la capacité de commercialisation des produits finis faisant appel à la technologie du Groupe.

Certains produits développés par Collectis AB utilisent des cellules issues d'embryons humains, ou cellules souches embryonnaires humaines. L'utilisation de ce type de matériel biologique prête, dans certaines zones géographiques, à des débats au sein de comités d'éthique en charge de définir une politique nationale ou internationale, et font l'objet de restrictions dans plusieurs pays. La Société ne peut garantir qu'il n'y aura pas d'évolution des réglementations et conditions d'acceptation des différents territoires pour ce type d'activité ou de produit. De telles évolutions pourraient réduire la capacité du Groupe à développer ces activités et produits ainsi que les projets, relations commerciales ou développements y ayant recours.

Certains produits développés par le Groupe utilisent des cellules dérivées d'échantillons humains, dont le don est associé à un consentement qui peut, dans plusieurs territoires, être révoqué par le ou les donneurs dont ces échantillons sont issus, ce qui aurait pour conséquence d'interdire au Groupe d'utiliser ces échantillons ou leurs dérivés. La Société ne peut garantir qu'un ou plusieurs donneurs ne viennent à révoquer le consentement qu'ils auraient donné pour l'utilisation de leurs cellules, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la capacité du Groupe à développer ces activités et produits ainsi que les projets, relations commerciales ou développements y ayant recours.

Certains services proposés par le Groupe portent sur la transformation de cellules dérivées d'échantillons humains et leur stockage. Ces activités prêtent, dans certaines zones géographiques, à des débats au sein de comités d'éthique en charge de définir une politique nationale ou internationale, et font l'objet de restrictions dans plusieurs pays dans plusieurs territoires. La Société ne peut garantir qu'il n'y aura pas d'évolution des réglementations et conditions d'acceptation des différents territoires pour ce type d'activité. De telles évolutions pourraient réduire la capacité du Groupe à développer ces activités ainsi que les projets, relations commerciales ou développements y ayant recours.

En outre, le cadre juridique et réglementaire applicable à certaines activités du Groupe, relevant notamment de lois de bioéthique, est, dans certains pays, susceptible d'être révisé. La Société ne peut garantir qu'il n'y aura pas d'évolution de ce cadre juridique et réglementaire applicable à certaines activités du Groupe. De telles évolutions pourraient réduire la capacité du Groupe à développer ces activités et produits ainsi que les projets, relations commerciales ou développements y ayant recours.

Risques industriels et environnementaux

Les activités de recherche et développement en biologie exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société ait mis en place une politique adaptée à ce type de risques traditionnellement identifiés dans les laboratoires de recherche en biologie, elle ne peut exclure tout risque d'accident au sein de ses laboratoires de nature à entraîner une contamination ou des blessures au sein de ses équipes de recherche. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue pour responsable et se voir contrainte à verser d'importants dommages et intérêts aux personnels concernés.

De même, la réglementation actuellement en vigueur pourrait faire l'objet de profondes modifications entraînant d'importants frais de mise en conformité à la charge du Groupe.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives du Groupe à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

Risques financiers

Historique de pertes d'exploitation et risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis plusieurs années, la Société enregistre des pertes d'exploitation et n'a versé aucun dividende à ses actionnaires. Au 31 décembre 2013, son déficit cumulé s'élevait à 136,1 millions d'euros, résultant d'investissements importants dans les programmes de recherche et développement et de revenus limités. La Société ne peut garantir qu'elle dégagera le chiffre d'affaires nécessaire à l'atteinte de son seuil de rentabilité ou d'un seuil de rentabilité durable. La Société pourrait ainsi ne pas réussir à dégager des bénéfices à court, moyen ou long terme avec le risque de se trouver potentiellement dans l'impossibilité de poursuivre ses activités.

Il n'existe par ailleurs aucune garantie sur la possibilité pour la Société de procéder, à terme, à une distribution de dividendes.

Risques liés aux revenus du Groupe

En 2013, le Groupe a généré 7,7 millions d'euros de chiffre d'affaires. Ses sources de revenus comprennent:

- les produits de contrats commerciaux ou de licence signés avec des sociétés de biotechnologie et des laboratoires pharmaceutiques ;
- les produits de contrats signés avec des groupes du secteur de l'agronomie ;
- les revenus liés aux litiges sur la propriété intellectuelle ; et

- la vente de kits de recherche, de services et de contrats R&D.

En complément de ces quatre sources de revenus, le Groupe reçoit des aides publiques telles que des subventions du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche ou de l'Union Européenne, et bénéficie par ailleurs du dispositif de Crédit d'Impôt Recherche. En 2013, ces « autres produits » se sont élevés globalement à 8.8 millions d'euros.

Les revenus commerciaux du Groupe sont susceptibles de variations significatives, tout particulièrement dans les domaines pharmaceutiques et agronomiques. Ils sont en effet fonction de la validation des technologies développées par le Groupe ou par ses partenaires académiques ou industriels, puis de la conclusion de contrats et de l'atteinte d'objectifs et de jalons par les clients ou partenaires du Groupe, la Société ne disposant pas actuellement et n'ayant pas vocation à disposer à moyen terme, des moyens humains et matériels nécessaires au développement complet en interne de produits à partir de sa technologie à destination des marchés pharmaceutique et agronomique (voir paragraphe sur les risques liés aux partenariats de recherche conclus par le Groupe ci-dessus).

Les contrats actuels que le Groupe a conclus avec des sociétés de biotechnologie, des sociétés d'agronomie et des laboratoires pharmaceutiques pourraient ne pas générer les revenus attendus. Ces contrats de licence ou d'évaluation portant sur une partie du portefeuille technologique du Groupe prévoient des paiements liés à l'atteinte de résultats scientifiques et techniques par le client ou le partenaire industriel mettant en œuvre la technologie du Groupe. Les clients ou partenaires industriels du Groupe pourraient ne pas atteindre les résultats attendus malgré l'assistance des équipes techniques et scientifiques du Groupe, limitant ainsi les revenus de ce dernier. Il en ira de même pour les contrats que le Groupe entend conclure dans les prochaines années avec ses clients ou partenaires industriels actuels ainsi qu'avec de nouveaux clients ou partenaires industriels.

Les revenus commerciaux du Groupe pourraient être également affectés si ses efforts commerciaux se révélaient infructueux et s'il ne parvenait pas à conclure des accords industriels ou des accords de licences à l'échelle souhaitée, ou encore en cas de retard dans la conclusion de tels accords. Le Groupe pourrait en outre être contraint de limiter ses efforts de recherche et développement afin de limiter ses pertes.

Risque de change

Une part des produits du Groupe – 62% en 2013 - provient de pays dans lesquels l'euro, devise de reporting du Groupe, n'est pas la monnaie transactionnelle

La stratégie de la Société est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats. Seuls quelques accords sont signés en dollars US. De même, la trésorerie de la Société est investie dans des produits de placement en euros exclusivement. Au 31 décembre 2013, 79% de la trésorerie de la Société était en euros.

La politique de la Société, en l'état, étant de ne pas recourir à des instruments de couverture, la Société est ainsi exposée à la variation du taux de change euro-dollar US et euro-couronne suédoise.

La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité résulte dans une plus grande exposition au risque de change et que des variations significatives et durables des taux de change puissent avoir un impact défavorable significatif sur les résultats du Groupe, sa situation financière ou ses perspectives. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risques liés aux subventions reçues par le Groupe

Depuis sa création, la Société et ses filiales françaises ont obtenu des subventions et des avances remboursables du gouvernement français, d'organisations publiques ou privées françaises d'aide à la recherche et de l'Union européenne. La Société continuera dans le futur à participer à des appels d'offres pour obtenir de nouvelles subventions et avances remboursables (notamment mais pas exclusivement auprès de l'ANR et de la BPI). De même, Collectis AB a reçu des subventions provenant de l'Union Européenne, du Royaume de Suède et d'institutions Ecossaises, et est susceptible de recevoir davantage de subventions de la Suède ou de l'Europe. La stratégie mise en place en 2013, de focalisation des travaux de R&D sur des développements thérapeutiques, et corrélativement d'effort moindres sur les travaux de recherche des deux autres pôles, pourrait entraîner des demandes de remboursement de certaines subventions si la société ne pouvait renégocier des amendements sur les projets initiaux. La société évalue globalement ce risque à environ 2 m€.

Le montant et la date de versement des subventions et avances remboursables promises ou à venir dépendent de nombreux facteurs non maîtrisés par le Groupe, notamment d'éventuelles décisions de non distribution ou de gel des crédits. Le retard, voire la remise en cause de ces versements qui financent une partie de sa croissance pourrait significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives du Groupe.

Risques liés au crédit d'impôt recherche

Pour financer ses activités la Société a recours au Crédit d'Impôt Recherche (CIR). Le CIR consiste à concéder un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements du personnel affecté à des activités de recherche et développement, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les dépenses relatives à la protection de la propriété industrielle.

Concernant 2013 et les années à venir, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses correspondantes. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives du Groupe.

Risque de liquidités

Historiquement, la Société a financé sa croissance en renforçant ses fonds propres, par augmentation de capital ou émission d'obligations remboursables en actions (ORA). La dernière émission d'ORA date du 3 octobre 2011 et elle a été remboursée le 3 février 2012. La société n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires, elle bénéficie toutefois d'avances remboursables obtenues dans le cadre de ses projets de recherche, mais ces avances ne sont remboursables qu'en cas de succès commercial des projets financés. En conséquence, 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.

Les activités du Groupe ont été globalement déficitaires sur les 3 dernières années et pourraient continuer à l'être à court terme.

Au 31 décembre 2013, le Groupe disposait d'un montant de liquidités s'élevant à 7,6 millions d'euros. Depuis, deux événements marquants sont venus renforcer la solidité financière de Collectis :

- 17 février 2014 : signature d'un accord de collaboration avec Servier. Cet accord prévoit le versement d'un montant de 7,55 millions d'euros à la signature et jusqu'à 105 millions d'euros pour chacun des six candidats médicaments potentiellement développés.

- 24 mars 2014 : réalisation d'une augmentation de capital de 20,5 millions euros souscrite par des investisseurs institutionnels spécialisés basés aux Etats-Unis.
Hors événement exceptionnel, la société estime que le montant actuel de ses liquidités devrait lui permettre de financer ses activités opérationnelles sur les prochains dix-huit mois.

Risque de dilution lié à l'émission de titres donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la Société

La Société a émis des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises ainsi que des bons de souscription d'actions, notamment lors de l'augmentation de capital de novembre 2011 au profit des actionnaires historiques et, en décembre 2012 lors de la mise en place d'une « Equity Line » au profit de la société Kepler. L'exercice de ces instruments donnant accès au capital, ainsi que toutes émissions ou attributions nouvelles de titres donnant accès au capital, entraîneraient une dilution, potentiellement significative, des actionnaires de la Société.

La participation des actionnaires de la Société serait également diluée si la Société devait lever des capitaux par émission de nouveaux titres de capital ou valeurs mobilières donnant accès au capital.

Risques de taux d'intérêt

A ce jour, le Groupe n'a contracté aucun emprunt, en dehors d'avances remboursables ne portant pas d'intérêt. Le Groupe n'est donc pas exposé au risque de taux en ce qui concerne son passif.

Il l'est en revanche davantage dans le cadre de la gestion de ses liquidités (7.559 K€ au 3/12/2013). La politique de placement du Groupe, très prudente, repose exclusivement sur des produits liquides, à capital garanti et donnant droit à une rémunération classique tels que les SICAV monétaires.

Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière pour le Groupe dans le cas où l'un de ses clients ou autre partenaire viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. Ce risque proviendrait essentiellement des créances clients, de la créance de Crédit d'Impôt Recherche, et des titres de placement.

Compte tenu de la qualité des partenaires concernés (banques et clients), le risque de crédit peut être considéré comme faible.

Risques de marché

- Risque de liquidité des actions sur le marché de NYSE Alternext

La Société est cotée sur Alternext depuis 2007 et le volume de transactions sur son titre fluctue de manière considérable et imprévisible. En raison de la taille de sa capitalisation boursière actuelle et de son flottant, le marché des actions de la Société est peu liquide mais néanmoins actif. La Société ne peut garantir que le marché de ses actions restera actif ou se développera.

Le défaut de marché actif sur Alternext pourrait affecter la valeur des actions de la Société et la possibilité pour les actionnaires de céder leurs titres au moment souhaité. Un marché peu actif pourrait en outre, dans le futur, affecter la capacité de la Société à lever des fonds par émission de nouvelles actions et à acquérir des sociétés, produits ou technologies par échange d'actions.

- Risque de volatilité du cours de l'action

Les actions des sociétés de biotechnologie sont particulièrement volatiles et il est possible que cette situation perdure. Les facteurs suivants, s'ajoutant aux autres facteurs décrits dans le présent document de référence, pourraient avoir une influence significative sur la volatilité et le cours de l'action de la Société :

- les communiqués de presse publiés par la Société ;
- les résultats des études précliniques et essais cliniques du Groupe ou ceux des sociétés partenaires ou concurrentes et plus généralement les résultats publiés concernant les produits de transfert de gènes ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité des produits de la Société et/ou de ses concurrents ;
- l'annonce par le Groupe ou ses concurrents d'innovations technologiques ou de la commercialisation de nouveaux produits ;
- les décisions réglementaires ;
- les développements avec des sociétés partenaires ;
- les développements concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle du Groupe ou ceux de ses concurrents, y compris sur le plan contentieux ;
- les conditions de marché propres au secteur d'activité du Groupe et plus généralement celles des secteurs de la santé et des biotechnologies ; et
- le contexte politique, économique et monétaire.

- Risques liés à la couverture par les analystes financiers

Le marché des actions de la Société est fortement influencé par la recherche et les rapports que le secteur ou les analystes financiers peuvent publier sur la Société, ses marchés ou ses concurrents. En particulier, si un ou plusieurs analystes financiers qui suivent ou suivront la Société revoyaient leur prix cible à la baisse ou abaissaient leur recommandation, le cours de l'action serait susceptible de baisser significativement et les volumes échangés pourraient également baisser. De même, si la publication de rapports de recherche était limitée et irrégulière ou si un ou plusieurs analystes cessaient de couvrir la Société, le cours et les volumes pourraient chuter et être durablement affectés.

- Risques liés à la volatilité des résultats

Les résultats opérationnels de la Société ont été volatiles dans le passé et pourraient continuer à l'être au cours des prochains exercices. Ces fluctuations sont susceptibles de faire varier significativement le cours de l'action, notamment à la baisse. Les facteurs qui pourraient avoir un impact importants sur les résultats opérationnels de la Société incluent, en plus des autres facteurs mentionnés dans le présent document de référence, la capacité du Groupe à :

- conclure de nouveaux accords commerciaux et partenariats ;
- transformer en succès commercial ses produits et innovations technologiques ; et
- maintenir ses avantages compétitifs en restant à la pointe de l'innovation.

Par ailleurs, les charges du Groupe sont majoritairement constituées de frais fixes et en particulier de frais de recherche et développement internes (charges de personnel) ou externalisés (autres charges opérationnelles). Il n'y a donc pas de lien direct entre la base de coûts et le niveau de revenus du Groupe. En conséquence, si ses revenus venaient à décliner brutalement ou à croître moins rapidement que prévu, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de réduire ses coûts opérationnels avec pour conséquence d'accroître ses pertes opérationnelles.

- Risques liés à l'actionnariat

Certains actionnaires détiennent une part significative du capital de la Société et il est donc possible que le cours de ses actions soit affecté de manière significative en cas de cession de leur participation. La possibilité pour ces actionnaires de céder librement tout ou partie de leur participation dans le capital de la Société est ainsi susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le cours des actions de la Société.

- Risque de taux d'intérêt

A ce jour, le Groupe n'a pas contracté d'emprunts significatifs et n'est donc pas exposé à un risque de taux.

Assurances et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques avec des montants de garanties qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie.

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé à 52.580 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Au niveau du Groupe le total des primes a été de 78.185 euros.

Les polices d'assurance sont principalement les suivantes :

– Police dite « Dommages aux biens » qui couvre classiquement les risques d'incendie, explosion, foudres, dommages électriques, risques spéciaux, risques informatiques, vols, et bris de machine.

– Police d'assurance « Responsabilité Civile » qui couvre les risques liés à l'exploitation pour un montant de garantie maximum annuel, tous dommages confondus y compris corporels, de 6.000.000 euros par sinistre, et les risques liés aux produits, pour un montant de garantie maximum, tous dommages confondus, de 3.000.000 euros par an.

– Police d'assurance « Garantie Homme Clé » en cas de décès des deux fondateurs de la Société.

– Police d'assurance « Responsabilité des dirigeants et administrateurs sociaux » qui couvre la responsabilité civile des dirigeants de la Société, lorsque leur responsabilité est mise en cause dans l'exercice de leur fonction, avec un plafond annuel garanti de 5.000.000 euros.

La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques sera couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour ces essais dépend notamment du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre de patients à inclure dans l'essai.

La Société estime que les polices d'assurance mentionnées ci-dessus couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et susceptibles d'être assurés et que sa politique d'assurance est

cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

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

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

ANNEXE D

Activité en matière de recherche et développement

Développement de nouvelles méthodes visant la réduction des coûts et des temps de production, et l'amélioration de la qualité des produits

La rentabilité de la Société est donc fonction de l'amélioration du temps de développement et de la probabilité de succès de chaque projet. Les scientifiques de la Société s'investissent pour réduire le temps de production des nucléases en diversifiant le type de nucléases, en optimisant les étapes de fabrication, de criblage et de mise au point et en poursuivant l'automatisation de la production. Pour garder son avantage compétitif, la société se doit de garder une veille scientifique et une activité de recherche fortes.

Un apport d'innovation constant pour garder notre leadership

Nous avons créé et développé des outils permettant la manipulation des génomes. Ces outils sont basés sur l'utilisation d'endonucléases hautement spécifiques.

Historiquement, Collectis s'est développée autour d'une plateforme de production de meganucleases. Aujourd'hui, de nouveaux outils apparaissent. Ainsi nous avons développé de nouvelles endonucléases basées sur la technologie TALENTM. Cette recherche nous a permis de déposer plusieurs brevets protégeant la synthèse et le design de ces nouvelles molécules. De plus, parallèlement, notre équipe de recherche a mis au point une plateforme de production à haut débit.

1/ méganucléases:

Les méganucléases sont des protéines naturelles. Elles font partie de la famille des homing endonucléases, protéines qui coupent l'ADN en fonction d'un motif spécifique. Les méganucléases se fixent par l'interaction de leurs acides aminés avec les molécules qui constituent leur ADN cible. Plus la taille, mais aussi, la spécificité du site de reconnaissance d'une endonucléase sont grands, plus la probabilité de sa présence au hasard dans un génome est faible. Ce qui différencie les méganucléases des autres endonucléases est leur capacité à reconnaître une cible ADN de très grande taille avec une très grande spécificité. Cette spécificité est donc le garant de la sécurité du produit. D'autre part, la probabilité de succès de l'opération de chirurgie génomique est proportionnelle à la vitesse et donc à l'efficacité de la méganucléase.

Le travail de recherche des années précédentes a permis des nouveaux travaux de recherche aboutissant au développement de nouvelles méthodes prédictives, permettant de produire des méganucléases plus rapidement, et à moindre coût. Ces méthodes, comme celles décrites plus haut pour l'amélioration de l'efficacité de la spécificité des méganucléases font de plus en plus appel aux approches bioinformatiques. D'une part, les chercheurs effectuent une analyse rétrospective statistique de la base de données qui compte plus de 40 000 protéines accumulées par Collectis au cours d'années de criblage sur sa plateforme. D'autre part, des approches de biologie computationnelle, basées sur des calculs de niveaux d'énergie permettent d'avoir une perspective nouvelle. Ces 2 approches sont combinées à Collectis mais dépendent de la disponibilité de données structurales. La Société continue donc son programme d'obtention de structures tridimensionnelles de plusieurs dizaines de méganucléases. Cette approche combinant études statistique et structurale permet de développer des connaissances en ingénierie rationnelle des méganucléases et a porté ses fruits en termes de production puisque les meganucleases sont maintenant générées selon cette approche *in silico*. Ce travail de l'équipe de recherche en bio-informatique est actuellement l'objet d'une publication. Outre, la qualité des méganucléases produites, le temps de production se trouve considérablement raccourci car faisant appel à la synthèse de gènes.

Le résultat de ces recherches est protégé par la Société et génère des connaissances et un savoir-faire uniques sur la relation entre la structure et la fonction des méganucléases.

2/ TALENTM

Les TALENsTM, découverts récemment sont des endonucléases hybrides résultant de la fusion de deux peptides hétérologues. L'un est basé sur une protéine de type TALE (Transcription Activator-Like Effector), codée par des bactéries du genre *Xanthomonas*, et possède la faculté de se lier à l'ADN de façon très spécifique. L'autre est un domaine catalytique permettant de cliver l'ADN. L'avantage des TALENsTM est que le domaine de liaison à l'ADN a une structure modulaire : il est constitué d'une série de motifs quasi identiques entrant chacun en contact avec une paire de base de la cible. En conséquence, la spécificité d'un TALENTM peut être modifiée de façon rationnelle. Les TALENsTM constituent aujourd'hui une alternative aux méganucléases, et permettent à Collectis de diversifier les outils qu'elle utilise et offre à ses clients.

Cette technologie nouvelle devait cependant être améliorée. Les chercheurs de la société ont mené une recherche active pour optimiser ces nucléases et définir leur potentiel et leurs limites. De gros efforts ont été engagés par Collectis pour devenir un des leaders mondiaux en tant que fournisseur de TALENsTM. Le travail effectué par ses chercheurs permet ainsi à Collectis d'acquérir l'expertise qui garantit la satisfaction de nos clients.

En étudiant les molécules sur des systèmes modèles, nous avons pu définir leur spécificité et sommes actuellement capable de prédire leurs sites de coupures potentielles à travers le génome. Ceci nous permet de sélectionner le meilleur TALENTM actif sur un gène particulier.

Un travail de recherche important a aussi été mené sur la protéine qui nous a permis de définir la plus petite molécule active. Ce squelette protéique propriétaire nous sert maintenant de base pour notre production.

Les TALENsTM « classiques » sont hétérodimériques. Cela peut poser des problèmes de vectorisation car deux molécules doivent être présentes dans la cellule pour former une enzyme active. Nos chercheurs ont donc travaillé au design de nouvelles formes de TALENsTM plus compacts. Ceci nous a conduits au « compact TALENTM ». Dans ce cas un seul domaine TALE est suffisant. Nous avons montré que la fusion d'un tel domaine avec la tête catalytique d'une homing endonucléase I-TevI, elle-même apportant une spécificité supplémentaire, permettait de générer des endonucléases hautement spécifiques. Ces Mini TALENsTM présentent l'avantage qu'une seule molécule est alors nécessaire dans la cellule pour couper l'ADN.

Utilisant nos connaissances accumulées durant nos recherches antérieures sur les méganucléases, nous avons pu montrer que la fusion d'une TALE avec une méganucléase augmentait l'activité et la spécificité de la nucléase résultante.

Enfin, nos équipes de biologie computationnelle, ont identifié de nouvelles protéines fixant l'ADN spécifiquement. Ces domaines, comme les TALEs classiques, une fois fusionnés à une tête catalytique nucléase non spécifique type FokI, permettent l'obtention d'endonucléases permettant la modification des génomes. Ces protéines sont maintenant protégées par nos brevets.

Finalement, comme beaucoup de protéines fixant l'ADN, la modification des bases de l'ADN telles que la méthylation est susceptible d'interférer avec l'activité de nos enzymes. Une recherche sur les effets de la méthylation de l'ADN sur les méganucléases et TALENTM nous a permis de mieux comprendre ces phénomènes et d'aboutir à des solutions qui nous permettent aujourd'hui de nous affranchir de ces effets délétères.

Evaluation de l'activité des endonucléases en cellules vivantes

Que la nucléase soit une meganucléase ou un TALENTM, il est important de savoir quel type d'événement peut être induit par une nucléase donnée, et surtout, avec quelle fréquence. En effet, les clients internes et externes de la plateforme de Collectis sont en droit d'avoir la possibilité d'évaluer quelle sera l'efficacité du produit qui leur est livré.

Une des activités du groupe de recherche est donc d'évaluer la capacité des endonucléases produites par Collectis à induire des événements de recombinaison ou mutagenèse ciblée. Collectis travaillant constamment à améliorer la qualité de ses produits, il est indispensable de savoir quel est le gain obtenu sur les applications potentielles.

Amélioration de l'efficacité de recombinaison de l'ADN induite par des cassures de l'ADN :

L'augmentation de la fréquence d'apparition de l'événement désiré est une quête constante de la société. Nous avons donc mené un travail de recherche visant à améliorer la mutagenèse induite par les nucléases. En effet, cette application de la technologie est aujourd'hui la plus utilisée. Nous avons pu montrer que l'association d'une exo nucléase ou d'une polymérase augmentait considérablement les fréquences d'obtention de mutagenèse induite. De plus grâce à nos équipes d'ingénierie des protéines, une exo nucléase artificielle a pu être créée et fusionnée directement à la meganucléase. Ce nouvel outil est aujourd'hui proposé à nos clients.

Concernant la recombinaison homologue, nous avons pu identifier de nouveaux gènes impliqués dans ce mécanisme cellulaire. Des recherches sont toujours en cours pour finaliser notre connaissance.

Recherche Amont :

Au niveau de la recherche amont, Collectis entretient plusieurs partenariats dont notamment une collaboration avec le Pr. G. Montoya du CNIO (Madrid, Espagne) sur l'étude des interactions entre meganucléases ou TALENTM et ADN.

Diverses collaborations avec des laboratoires académiques (Université Pierre et Marie Curie, Institut Pasteur) sont également en cours. Ces collaborations étant majoritairement centrées sur de nouvelles applications de notre technologie.

La recherche sur de nouvelles meganucleases est aussi en cours, cette recherche se fait en collaboration avec une société américaine PreGenEn.

PreGenEn est un essaimage du Northwest Genome Engineering Consortium, un groupe qui réunit des chercheurs de renommée internationale de l'Institut de recherche du Seattle Children, le Hutchinson Cancer Research Center Fred (Seattle) et l'Université de Washington. Cette start-up spécialisée dans le développement de nouvelles méthodes de réparation des gènes et des approches innovantes dans la thérapie génique.

L'accord de collaboration entre Collectis et PreGenEn, nous permet de combiner notre expertise et des avancées technologiques pour produire de meilleurs outils de haute performance ingénierie des génomes, notamment des meganucléases, pour une utilisation dans des applications thérapeutiques clés.

Agrobiotechnologie :

Dans le domaine de l'agrobiotechnologie, outre des programmes internes visant à diminuer le contenu en acrylamide (composé toxique) des pommes de terre, ou à améliorer la qualité de l'huile issue du soja, plusieurs collaborations sur l'application des meganucléases dans l'agrobiotechnologie avec des acteurs majeurs du secteur sont en cours.

Thérapeutique :

Jusque là, Cellectis s'était concentrée sur 3 axes majeurs : les leucémies chroniques, l'infection au virus HIV et le diabète de type 1.

A la fin de l'année 2013, Cellectis a réorienté ses travaux de recherche et développement principalement dans le domaine des thérapies immuno-adoptives en oncologie (Leucémie Lymphoïde Chronique, Leucémie Lymphoblastique Aigüe).

Dans ce cadre, Cellectis a établi la preuve de concept in vivo chez l'animal de son produit phare UCART19 comme traitement curatif de certaines leucémies.

En collaboration avec les Drs. Martin Pule, Dr. Karl Pegg de l'University College London, Cellectis développe les nouvelles technologies d'avenir du traitement des cancers dites d'immunothérapie adoptive. Il s'agit de rediriger les cellules T pour cibler et détruire les cellules cancéreuses d'un patient. L'utilisation des nucléases permettra en outre de créer des cellules « allogéniques » pouvant être greffées chez tous les patients sans risque de rejet.

ANNEXE E

Evolution prévisible et perspectives d'avenir

Etapes clés du développement à horizon 3 ans au niveau du groupe

Visant un statut de leader, le Groupe a adopté une organisation fondée sur des filiales d'application de ses technologies mises au point et licenciées par la maison-mère. Les filiales ont pour mission de s'intégrer en aval de la chaîne de valeur ajoutée et d'aller le plus loin possible jusqu'à la commercialisation des produits, partant du principe que l'augmentation de la valeur créée est exponentielle lorsqu'on se rapproche du client final.

Le plan stratégique et les étapes de développement sont ainsi définis :

Applications thérapeutiques

Le Groupe va, dans les 3 ans, déployer son modèle économique pour les applications thérapeutiques des technologies d'ingénierie cellulaire qu'il a su développer. Sa stratégie passe par un positionnement de ses produits comme les plus performants dans leur classe (« best in class »). Ce déploiement passe par :

- la conclusion d'accords de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques pour l'utilisation de sa plate-forme d'ingénierie des génomes et d'ingénierie cellulaire dans un large spectre d'indications : oncologiques, antivirales, désordres immunitaires ou auto-immuns, etc. Les programmes portent sur la mise au point et le développement de produits, depuis les étapes les plus précoces. Le partenaire finance le développement du programme et, dans ce modèle de partenariat, peut également apporter des composants du produit dont il serait propriétaire (e.g. ligand pour un CAR).
- la conclusion d'accord de partenariat avec des sociétés pharmaceutiques pour le développement, dans de multiples indications oncologiques, de produits déjà avancés par la Société jusqu'en phase pré-clinique, ou en phase clinique (phase I ou preuve de concept chez l'homme).

Dans les 3 ans, le Groupe constituera son portefeuille de produits, dont un sous ensemble, sélectionné pourra être, à moyen terme, développé plus avant en propre par la Société pour progresser davantage dans la chaîne de valeur.

Développement de traits dans les plantes

Le Groupe va, dans les 3 ans, déployer son modèle économique pour les applications, dans les plantes, des technologies d'ingénierie génomique et cellulaire qu'il a su développer. Celui-ci passe par :

- la conclusion d'accords de partenariat donnant accès à sa plate-forme d'ingénierie génomique et cellulaire à des sociétés dans les domaines agro-biotechnologiques ou agro-alimentaire, (grands semenciers ou acteurs positionnés sur des cultures de spécialité (e.g. betterave, pomme de terre, tabac, etc.). Le partenaire finance le programme et assure le développement aval de produits issus de ce type de partenariat. Ce type d'accord permet au partenaire d'externaliser ces phases de R&D en les confiant à la Société. Il permet aussi ou de sceller des alliances sur des produits très innovants (cas de l'accord déjà signé avec Medicago/Mitsubishi pour l'ingénierie du tabac pour la production de médicaments dans cette plante).
- la conclusion d'accords de partenariat portant sur la création et le développement de traits et conclus avec des acteurs capables d'assurer un accès au marché pour ces applications de la plate-forme d'ingénierie génomique et cellulaire de la Société. Dans

ce schéma, le partenaire assume le développement aval du produit et la Société est rémunérée selon l'atteinte de jalons et sur les ventes du produit.

- la conclusion d'accords de partenariat portant sur les traits développés et validés par le Groupe, notamment dans le domaine de la production d'huiles. Les principaux points d'inflexions jusqu'auxquels la Société développe ses traits pour les valoriser selon cette modalité sont : la démonstration au laboratoire et la preuve « au champ » ou en culture pilote.

Enfin, dans les 3 ans, le Groupe constituera son portefeuille de traits et produits dans le domaine des huiles. La Société amorcera la combinaison de ses premiers traits au sein d'une variété de culture à haut rendement en vue de constituer son premier produit.

Outils et services

Le Groupe va faire évoluer son offre d'outils et services *in vitro*, en mettant l'accent sur des services d'ingénierie de tests ou solutions fondées sur des cellules et sur la mise en œuvre de ses technologies d'ingénierie génomique et cellulaire. La Société va, en outre, déployer son offre, essentiellement vers les acteurs des industries pharmaceutique et cosmétique (plutôt que vers les laboratoires académiques), et ce, selon plusieurs axes :

Un service d'ingénierie cellulaire capable de couvrir des lignées « classiques » usitées dans les modèles *in vitro* de l'industrie pharmaceutique

Un service de fabrication et d'ingénierie de cellules souches induites, permettant un accès à un large spectre de types de tissus pour des applications en recherche ou de grade clinique. Cette offre de service est également accessible aux particuliers (sous la marque Scéil) pour la génération et le stockage de cellules souches induites.

Une gamme de cellules ingénierées et de services d'ingénierie de lignées pour des applications en bio-production

Une offre pour la médecine ciblée, avec des programmes pour la sélection ou le criblage de candidats médicament, fondés sur l'accès à la diversité génétique humaine pertinente *in vitro* à travers des panels de lignées cellulaires cohérents et ciblés pour chaque application visée.

Enfin, le Groupe structurera les partenariats lui permettant de compléter son offre vers les acteurs désireux d'externaliser des activités de recherche et de développement précoce.

Orientations du groupe

Au cours du 2^{ème} semestre 2013, la forte baisse du marché des outils d'ingénierie des génomes s'est confirmée avec l'arrivée et le déploiement très rapide de nouvelles technologies moins chères et bien adaptées aux besoins des laboratoires académiques, cible initiale de Collectis pour ses TALENTM. Le « business model » du Groupe, considéré jusqu'alors, et qui consistait à développer les ventes d'outils (TALENTM) pour générer du cash au profit des activités « plantes » et surtout thérapeutiques, s'est avéré inadapté au nouvel environnement industriel. La Société a donc réagi en lançant dès la fin du premier semestre un important plan de réduction de dépenses et en annonçant le 5 décembre 2013 un projet de restructuration significatif concernant essentiellement les activités « outils et services » ainsi que les activités de support exercées par Collectis SA. Ainsi, un plan social été mis en œuvre au cours du premier trimestre 2014.

A très court terme l'objectif de la Société est de réduire extrêmement significativement les pertes d'exploitations des activités « outils et services », mais aussi de préparer la cession de tout ou partie

des actifs de ce pôle, pour concentrer ses efforts sur les deux activités susceptibles de créer le plus de valeur actionnariale : le thérapeutique et les plantes.

Ces activités ne seront pas profitables avant quelques années. Le Groupe a donc pris les mesures permettant de réduire de moitié, dès 2014, sa consommation de trésorerie par rapport à 2013 et, comme mentionné précédemment dans ce rapport, a sécurisé sa trésorerie pour les 18 mois à venir grâce aux deux opérations réalisées au cours du premier trimestre 2014:

- signature d'un accord de collaboration avec Servier.
- réalisation d'une augmentation de capital de 20,5 millions d'euros auprès d'investisseurs institutionnels spécialisés basés aux Etats-Unis.