



**Société anonyme au capital de 1.758.930,70 euros
réparti en 35.178.614 actions de 0,05 euro de valeur nominale chacune**

Siège social : 8 rue de la Croix Jarry

75013 Paris

428 859 052 RCS Paris

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

COMPTES CONSOLIDES ET COMPTES SOCIAUX

POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015

COMPTES CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2015

SOMMAIRE

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 2015 et clos le 31 décembre 2015 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 2015 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 2015, 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

Collectis S.A. (ci-après dénommée « Collectis », « la Société », ou « nous ») est une société anonyme domiciliée en France dont le siège social est situé à Paris. Nous sommes une entreprise spécialisée dans l'ingénierie du génome et nous employons nos principales technologies brevetées afin de développer des produits dans le domaine émergent de l'immuno-oncologie. Nos produits candidats, fondés sur des cellules T aux gènes sélectivement modifiés, et qui expriment des récepteurs antigéniques chimériques, ou CARs, visent à exploiter la puissance du système immunitaire pour cibler et éradiquer les cancers. Nos technologies de ciblage génique nous permettent de créer des cellules CAR T allogéniques, ce qui signifie qu'elles proviennent de donneurs sains plutôt que des patients eux-mêmes. Outre notre activité en matière d'immuno-oncologie, nous explorons également l'utilisation de nos technologies de modification ciblée des gènes dans d'autres applications thérapeutiques, et cherchons, par ailleurs, à développer des produits alimentaires plus sains pour une population en croissance.

Collectis est cotée depuis 2007 sur le marché Alternext d'Euronext à Paris. En mars 2015, nous avons réalisé un placement public de 5,5 millions d'American Depositary Shares sur le Nasdaq pour un produit brut de 228,2 millions de dollars.

Les états financiers de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 comprennent Collectis, ses deux filiales françaises, Collectis Bioresearch et Ectycell, ses trois filiales situées aux Etats-Unis, Collectis, Inc., Calyxt, Inc. (précédemment Collectis Plant Sciences, Inc.) et Collectis Bioresearch, Inc. Collectis, Inc. regroupe notre centre de recherche aux Etats-Unis et est en activité depuis avril 2015. Le 18 mai 2015, nous avons signé un accord avec la Caisse des Dépôts et Consignations pour l'achat des 25% de Collectis Bioresearch non encore détenus par Collectis SA. Collectis SA est donc devenue le seul associé de Collectis Bioresearch. Cette opération a diminué les capitaux propres du groupe pour un montant de 3,5 millions d'euros. De plus, le Groupe a procédé à la réorganisation interne suivante qui n'a eu aucun impact sur les états financiers consolidés.

- Ectycell a été absorbée par Collectis Bioresearch en août 2015, avec un effet rétroactif au 1er janvier 2015.

- Collectis Bioresearch a été absorbée par Collectis en décembre 2015, avec un effet rétroactif au 1er janvier 2015.

- Collectis Bioresearch Inc a été absorbée par Collectis, Inc. en septembre 2015.

Au 31 décembre 2015, le groupe inclut donc Collectis S.A., Collectis, Inc. et Calyxt, Inc.

Activité de l'ensemble du groupe au cours de l'exercice 2015

Production :

- Octobre 2015 – Une série de trois lots de UCART19, premier produit candidat ingénieré grâce à la technologie TALEN®, a été réalisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF »), confirmant l'implémentation du procédé de fabrication de la Société dans le respect des BPF.

Clinique :

- Décembre 2015 – Soumission d'une demande d'autorisation à l'effet d'effectuer un essai clinique de Phase I du produit candidat UCART19 pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) auprès de l'agence de régulation des produits médicaux, la MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency), au Royaume-Uni.

- Novembre 2015 – Des médecins du Great Ormond Street Hospital (GOSH) de l'University College London ont traité en juin 2015 une jeune patiente atteinte de leucémie en vertu d'une licence accordée par l'agence anglaise de régulation des produits médicaux, la MHRA. Les données encourageantes de cette première utilisation compassionnelle du

produit candidat UCART19 ont été présentées au cours de la 57ème conférence annuelle de l'American Society of Hematology (ASH) en décembre 2015.

Corporate :

- Novembre 2015 – Servier anticipe l'exercice de son option pour acquérir les droits exclusifs et mondiaux de UCART19 et annonce la signature d'un accord de collaboration et de licence exclusive avec Pfizer. Cellectis a reçu un paiement initial de 35,6 millions d'euros (38,5 millions de dollars) à la signature de l'avenant et pourrait percevoir, en plus de redevances sur les ventes et de financements pour la R&D, jusqu'à 895 millions d'euros (974 millions de dollars) sous la forme de paiements résultant d'exercices d'options, de paiements d'étapes de développement et de ventes.
- Avril 2015 – Ouverture de nouveaux bureaux et laboratoires à New-York aux États-Unis comptant 16 employés (Cellectis, Inc.).
- Mars 2015 – Introduction en bourse sur le Nasdaq, avec une levée de fonds de 228 millions de dollars.

Médical et R&D :

- Septembre 2015 – Conclusion d'un accord de collaboration, de recherche et de développement avec l'Université du Texas MD Anderson Cancer Center, visant à proposer aux patients atteints de différents types de tumeurs liquides de nouvelles immunothérapies cellulaires.
- Juin 2015 – Conclusion d'un accord de collaboration stratégique de recherche translationnelle avec Weill Cornell Medical College, afin d'accélérer le développement d'une immunothérapie ciblée pour des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Calyxt, Inc. (« Calyxt »)

- Décembre 2015 – L'USDA (U.S. Department of Agriculture) confirme le statut non réglementé du blé résistant à l'oïdium développé par Calyxt.
- Décembre 2015 – Accord de recherche et de licence signé avec Plant Bioscience Limited pour le développement de nouveaux traits dans le blé, le riz et le maïs. Cette nouvelle collaboration s'inscrit dans la continuité d'un précédent accord et renforce le pipeline de développement de traits de Calyxt pour le blé à teneur réduite en gluten. Il donne également accès à des traits de deux nouvelles cultures : le riz et le maïs.
- Novembre 2015 – Calyxt termine le premier essai en champs de ses pommes de terre pouvant être stockées à basse température, dans le Minnesota, le Wisconsin et le Michigan.

- Novembre 2015 – Récolte de plus d'une tonne de soja riche en acide oléique à l'issue de la deuxième année de l'essai en champs.
- Juillet 2015 – Licence exclusive et mondiale concédée par l'Université du Minnesota sur les droits de la famille de brevets PCT/US2013/046495 intitulée « Gene Targeting Using Replicating DNA Molecules ».
- Juillet 2015 – Calyxt classé parmi les « 50 entreprises les plus brillantes en 2015 » par le *MIT Technology Review*.
- Juin 2015 – Un nouveau programme portant sur un trait dans le blé qui offre une résistance endogène à l'oïdium du blé, est ajouté au portefeuille de produits candidats de Calyxt.
- Juin 2015 – Collaboration avec S&W Seed Company pour développer des semences de luzerne.
- Avril 2015 – Confirmation par l'USDA du statut non réglementé de deux traits développés par Calyxt dans le soja : faible teneur en acide linoléique et riche en acide oléique.
- Avril 2015 – Licence exclusive et mondiale concédée par l'Université du Minnesota sur les droits de la famille de brevets WO/2014/144155 intitulée « Engineering Plant Genomes Using CRISPR/Cas Systems ».

Alors que l'effectif moyen du Groupe était de 123 personnes au cours de l'année 2014, il a été de 116 personnes en décembre 2015.

Stratégie et perspectives d'avenir

Notre stratégie consiste à exploiter le potentiel transformant de nos technologies de modification génique ciblée et de notre expertise, par le biais de deux plateformes de produits : notre plateforme d'ingénierie cellulaire conçue pour délivrer des produits thérapeutiques et notre plate-forme d'ingénierie de plantes conçue pour fournir des aliments plus sains à une population croissante.

Les éléments clés de notre stratégie consistent à :

- Faire entrer en essai clinique le produit candidat d'immunothérapie allogénique, UCART19. En novembre 2015, nous avons signé avec Servier un avenant à notre accord de collaboration, portant notamment sur le candidat médicament UCART19, et selon lequel Servier a exercé son option pour acquérir les droits mondiaux exclusifs lui permettant de continuer le développement et de commercialiser UCART19, dont la Phase 1 de l'étude clinique est destinée pour la leucémie lymphoïde (CLL) et la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL). Servier a annoncé avoir conclu avec Pfizer un accord exclusif de collaboration et de licence visant à développer conjointement et à commercialiser UCART19. En vertu de cet avenant,

nous avons reçu un paiement initial de 35,6 millions d'euros (38,5 millions de dollars) à la signature et nous pourrions percevoir, en plus de redevances sur les ventes et de financements pour la R&D, jusqu'à 895 millions d'euros (974 millions de dollars) sous la forme de paiements résultant d'exercices d'options, et de paiements d'étapes de développement et de ventes

- Faire entrer en essai clinique d'autres produits candidats UCART. Nous avons un portefeuille important de produits candidats prometteurs en immunothérapie à différents stades de développement, que nous souhaitons faire entrer en essais cliniques. Sur la base des résultats précliniques obtenus jusqu'à présent, nous nous attendons à ce que plusieurs de nos produits candidats fassent l'objet d'essais cliniques au cours des années à venir.
- Tirer parti de nos alliances existantes et potentielles futures pour faire avancer notre recherche et commercialiser nos produits. Nos alliances stratégiques avec Pfizer et Servier pour le développement d'applications de cellules CAR T en oncologie nous apportent un financement pour les travaux de recherche et développement, et peuvent apporter des paiements à la complétion de jalons et des redevances sur les ventes. Nous pouvons instaurer des alliances stratégiques supplémentaires pour faciliter notre développement et la commercialisation d'autres produits d'immunothérapie par cellules CAR T.
- Étendre notre portefeuille de produits à d'autres indications thérapeutiques aux besoins médicaux non satisfaits. Nous entendons continuer d'utiliser nos technologies de modification génique ciblée dans des applications thérapeutiques au-delà de l'immuno-oncologie, telles que le traitement de maladies infectieuses chroniques, de maladies auto-immunes et de maladies allergiques.
- Développer des produits végétaux pour le marché de plusieurs milliards de dollars des biotechnologies agricoles en utilisant notre plate-forme de modification génique ciblée. Nous appliquons nos technologies de modification génique ciblée pour créer des produits alimentaires offrant des avantages pour la santé du consommateur, une capacité d'adaptation aux changements climatiques ou des améliorations nutritionnelles qui répondent aux besoins d'une population croissante. En sélectionnant et en inactivant les gènes cibles dans certaines cultures agricoles, nous pensons être en mesure de produire des variantes uniques avec des avantages pour le consommateur. Par exemple, nous développons une pomme de terre qui pourrait être stockée de manière sûre dans des conditions froides, de nouvelles variétés de soja avec une qualité d'huile et une teneur en protéine améliorées, et un blé à teneur réduite en gluten. Nous avons également l'intention d'intégrer des cultures supplémentaires dans notre portefeuille de produits, tels que le colza, le maïs et le riz.

2. Examen des comptes et résultats

a. Comptes annuels de Collectis

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2015 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 52.671.168 euros, soit une hausse de 231.97% par rapport au montant de 22.706.204 euros enregistré en 2014.

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 365.286 euros de subventions d'exploitation ; et
- 373.142 euros de reprises sur provisions et transfert de charges ; et
- 121.141 euros d'autres produits

En conséquence, nos produits d'exploitation s'élèvent à la somme globale de 53.530.736 euros contre 24.654.321 euros pour l'exercice précédent, soit une hausse de 217,12%.

Nos charges d'exploitation se sont élevées à 53.041.959 euros, contre 27.886.173 euros pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

• Achats de matières premières et autres approvisionnements :	1.461.172 €
• Variation de stocks	-22.576 €
• Autres achats et charges externes :	16.475.049 €
• Impôts et taxes :	819.791 €
• Salaires et traitements :	6.547.826 €
• Charges sociales :	15.372.407 €
• Dotations aux amortissements et aux provisions:	1.055.286 €
• Dotations aux provisions d'exploitation :	9.067.791 €
• Autres charges :	2.265.215 €

Le résultat d'exploitation est bénéficiaire de 488.777 euros contre un résultat déficitaire de 3.231.853 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits financiers et nos charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 9.080.256 euros et de 1.853.080 euros, soit un résultat financier de 7.227.176 euros contre 44.586.146 euros pour l'exercice précédent.

En conséquence le résultat courant avant impôts s'élève à 7.715.954 euros contre 41.354.293 euros pour l'exercice précédent.

Nos produits exceptionnels et nos charges exceptionnelles se sont élevés respectivement à 1.036.084 euros et à 2.420.124 euros, le résultat exceptionnel s'élève à – 1.384.040 euros

contre – 42.295.025 euros pour l'exercice précédent. Ces très fortes variations (produits financiers et charges exceptionnelles) sont la conséquence de la comptabilisation de l'absorption-fusion avec Cellectis Therapeutics en 2014.

Compte tenu du Crédit d'Impôt Recherche qui s'élève à la somme de 5.038.754 euros, le résultat de l'exercice est un bénéfice de 11.370.668 euros contre bénéfice de 2.831.531 euros pour l'exercice 2014.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 10.594.614 euros.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 1.915.124 euros.

Le poste « immobilisations financières » s'élève au 31 décembre 2015 à la somme nette de 37.098.688 euros correspondant aux avances rattachées à des participations pour 36.376.000 euros et au contrat de liquidité pour 722.680 euros.

- L'actif circulant s'élève à la somme nette de 314.834.185 euros,
- Les disponibilités s'élèvent à la somme de 290.621.382 euros,
- Les charges constatées d'avance s'élèvent à 3.817.568 euros,
- Les écarts de conversion actif s'élèvent à 237.454 euros.

Passif :

Le capital social s'élève à la somme de 1.758.930,70 euros au 31 décembre 2015, contre 1.472.336 euros au terme de l'exercice précédent, et les primes d'émission et de fusion s'élèvent à la somme totale de 395.909.313 euros au 31 décembre 2015.

Le compte de report à nouveau est débiteur de 115.744.697 euros.

Le poste « Autres fonds propres » s'élève à la somme de 1.838.650 euros, contre 1.781.299 euros pour l'exercice précédent

Les provisions pour risques et charges s'élèvent à 1.190.307 euros contre 775.410 euros au 31 décembre 2014.

Les postes Dettes et Divers s'élèvent à la somme de 72.116.067 euros contre 69.366.002 euros pour l'exercice précédent), constitué principalement :

- | | |
|---|--------------|
| • d'emprunt et dettes financières pour : | - |
| • de dettes fournisseurs et comptes rattachés pour : | 5.292.019 € |
| • de dettes fiscales et sociales pour : | 10.251.866 € |
| • de dettes sur immobilisations et comptes rattachés pour : | - |
| • d'autres dettes pour : | 1.858.318 € |

- de produits constatés d'avance pour : 53.945.822 €
- écarts de conversion passif pour : 768.042 €

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 5.292.019 euros se décomposent selon les dates d'échéances comme suit :

	31-déc-2015	31-déc-2014
- non parvenues:	4.891.934 €	3.605.212 €
- moins de 30 jours:	245.552 €	1.995.678€
- de 30 à 60 jours:	24.563 €	162.923€
- de 60 à 90 jours:	9.210 €	9.749 €
- plus de 90 jours:	120.760 €	529.445 €

b. Comptes consolidés du groupe

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015 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 50.346 K€ contre 21.627 K€ pour l'exercice précédent. L'augmentation de 28.7 millions d'euros, soit 132.8 %, s'explique principalement par l'augmentation de 36,4 millions d'euros des revenus dans le cadre de nos accords de collaboration avec Servier et Pfizer, en partie compensée par une diminution des ventes de licences (- 5,3 millions d'euros), des services R&D (- 1,3 million d'euros) et des revenus des produits et services (- 1,1 million d'euros).

Il convient d'ajouter à cette somme :

- 1.000 K€ de subventions d'exploitation,
- 5.039 K€ de crédit d'impôt recherche,

L'augmentation des autres produits d'exploitation de 1.2 millions d'euros, soit 25.1 %, s'explique principalement par la hausse du crédit d'impôt recherche de 1,7 million d'euros qui a été partiellement compensée par la diminution des subventions de recherche de 0,5 million d'euros.

En conséquence, les produits d'exploitation du groupe s'élèvent à la somme globale de 56 385 K€ euros contre 26.453 K€ pour l'exercice précédent, soit une hausse de 113%.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 84.309 K€, contre 31.698 K€ pour l'exercice précédent, et comprennent les postes suivants :

- *Coût des redevances.* Sur 2014 et 2015, les dépenses de coût des redevances ont baissé de 0,5 millions d'euros passant de 3,0 millions d'euros à 2,5 millions d'euros.

Cela correspond essentiellement à une baisse des paiements avec les partenaires existants.

- *Frais de recherche et développement.* Entre 2014 et 2015 les frais de recherche et développement sont passés de 14,4 millions d'euros à 52,4 millions d'euros. L'augmentation de 38,0 millions d'euros en charges de recherche et développement s'explique par (i) le développement de nos programmes UCART pour le passage en phase 1, (ii) l'ouverture de nos bureaux à New York, (iii) les charges liées aux rémunérations fondées sur des actions sans impact sur la trésorerie pour 18,3 millions d'euros et (iv) les charges sociales sur les stock-options et les attributions gratuites d'actions pour 7,6 millions d'euros. Les charges de personnel ont augmenté de 29,1 millions d'euros, passant de 6,4 millions d'euros à 35,5 millions d'euros, et les achats et charges externes ont augmenté de 8,5 millions d'euros, passant de 6,8 millions d'euros à 15,3 millions d'euros, ceci en raison de l'accélération du développement de l'innovation et de la plate-forme. Les autres charges se rapportent à la location et aux autres engagements qui ont augmenté, passant de 1.2 millions d'euros à 1.7 millions d'euros.
- *Frais administratifs et commerciaux.* Pour 2014 et 2015 les frais administratifs et commerciaux s'élevaient à 13,1 millions d'euros et 27,2 millions d'euros respectivement. L'augmentation de 14,1 millions d'euros correspond principalement à (i) l'augmentation de 14,1 millions d'euros des charges du personnel, qui passent de 5,5 millions d'euros à 19,6 millions d'euros, qui s'explique notamment par les 11,4 millions d'euros de rémunérations en actions sans impact sur la trésorerie, 4,4 millions d'euros de charges sociales sur les stock-options et les attributions gratuites d'actions. Les achats et charges externes ont augmenté de 0,7 millions d'euros, passant de 5,4 millions d'euros à 6,1 millions d'euros, ceci notamment en raison d'une augmentation des frais d'honoraires, en lien avec l'introduction au Nasdaq réalisée en mars 2015. Les autres charges ont diminué de 0,7 millions d'euros, passant de 2,2 millions d'euros à 1,5 millions d'euros
- *Autres produits d'exploitation.* En 2015, les autres produits d'exploitation s'élèvent à 0.8 millions d'euros (contre 0 en 2014) et comprennent la reprise d'une provision de subvention, la reprise d'avantages sur loyer différés, et un gain lié au règlement d'un fournisseur.
- *Plan de sauvegarde de l'emploi.* Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, nous avons comptabilisé un revenu net de 0,2 million d'euros provenant de provisions du plan social non utilisées.
- *Autres charges d'exploitation.* En 2014 et 2015 nous avons respectivement reconnus 651.000 euros et 3,2 millions d'euros en autres charges d'exploitation. L'augmentation s'explique par des indemnités et par plusieurs augmentations de provisions.

Le résultat opérationnel est déficitaire de 27.924 K€ contre un résultat déficitaire de 5.245 K€ pour l'exercice précédent.

Les produits financiers et les charges financières se sont élevés respectivement à la somme de 9240 K€ et de -1.690 K€, soit un résultat financier de 7.550 K€ contre 7.095 K€ pour l'exercice précédent. L'écart est notamment dû au gain de change latent induit par notre trésorerie libellée en dollars.

En conséquence le résultat de la période s'élève à – 20.373 K€ contre -972 K€ pour l'exercice précédent.

Le résultat par action s'établit à -0,60 euros contre 0 euro pour l'exercice précédent.

Bilan

Actif

Les immobilisations incorporelles s'élèvent à la somme nette de 956 K€ contre 1.026 K€ au 31 décembre 2014.

Les immobilisations corporelles s'élèvent à la somme nette de 5.043 K€.

L'actif circulant s'élève à la somme nette de 334.218 K€, dont 314.238 K€ de trésorerie et équivalent de trésorerie.

Passif :

Le capital et les primes d'émission s'élèvent à la somme de 422.441 K€ 31 décembre 2015, contre 194.315 K€ au terme de l'exercice précédent, cette augmentation résultant principalement des augmentations de capital souscrites lors de l'introduction sur le Nasdaq (194,4 millions d'euros). Les réserves s'élèvent à – 137.188 K€, contre– 132.536 K€ à fin 2014. Les capitaux propres s'élèvent à 263.619 K€ dont 262.894 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 66 K€ (contre 2.824 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 6.611 K€ au 31 décembre 2015, contre 9.802 K€ l'année précédente.

Les produits constatés d'avance s'élèvent à 54.758 K€ au 31 décembre 2015, contre 59.492K€ l'année précédente.

3. 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 3 du présent rapport de gestion.

4. Activité en matière de recherche et développement

La politique de la Société en matière de recherche et développement figure en Annexe 4 du présent rapport de gestion.

5. Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social

Production :

- Janvier 2016 – Lancement du transfert de technologie pour la production selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de lots cliniques de UCART123, le produit candidat phare appartenant à Cellectis, ciblant la leucémie myéloïde aiguë et les tumeurs à cellules plasmocytoïdes dendritiques blastiques, à CELLforCURE qui est actuellement en charge de l'implémentation des BPF sur les procédés de production conçus et développés par Cellectis.

Medical et R&D :

- Janvier 2016 – Nomination du Docteur Loan Hoang-Sayag en qualité de directeur médical. Avant de rejoindre Cellectis, Loan Hoang-Sayag était directeur principal des affaires médicales de Quintiles Transnational.

- Janvier 2016 – Publication dans Scientific Reports, journal du groupe Nature Publishing, d'une étude portant sur la conception et le développement d'une nouvelle architecture de CAR comprenant un système d'activation intégré, qui permet de contrôler les fonctions des cellules CAR T.

Calyxt, Inc.

- Mars 2016 : Calyxt, Inc. a fait l'acquisition d'un terrain de 4 hectares (10 acres) à Roseville dans les environs de Saint Paul dans le Minnesota, pour y installer son nouveau siège social. Ce nouveau site, qui devrait être opérationnel vers la mi-2017, comprendra des bureaux, des laboratoires, des serres et des parcelles de terre pour y effectuer des essais.

6. 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 %.

7. Direction générale de la Société

Aucun changement n'est intervenu en 2015 au niveau de la direction générale de la Société. André Choulika cumule les fonctions de Président et de Directeur Général, depuis sa nomination à la présidence de la Société le 21 juin 2011. Monsieur David Sourdive est directeur général délégué.

8. 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 :

Administrateur	Salaire (Brut)	Rémunération	Honoraires (TTC)	Remboursement de frais ¹	Actions gratuites/ SO attribuées en 2015	Autres BSA et actions détenues au 31 décembre 2015
<i>Administrateurs Dirigeants</i>						
A. Choulika Déc-1999	NA	Total: 447.400	0	0	50.000/ 419.173	Actions : 1.061.867 BSPCE: 0
D. Sourdive Déc-2000	Total: 257.867	0	0	0	40.000/ 350.343	Actions: 1.004.076 BSPCE: 0
<i>Indépendants non-exécutifs</i>						
A. Godard Nov-2007	NA	0	30.000	2.403	0	Actions : 0 BSA ² : 100.000

L. Arthaud Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 0
A. Schwebig Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 1.940 BSA : 80.000
P. Bastid Oct-2011	0	0	0	0	0	Actions : 3.315.610 BSA : 100.000
JM Messier	0	0	0	0		BSA : 100.000

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 rappelons que, par décision en date du 4 septembre 2014, le conseil d'administration a décidé de la mise en place d'une indemnité de départ au profit de Messieurs André Choulika et David Sourdivé dans les conditions suivantes :

Monsieur André Choulika, président directeur général, et Monsieur David Sourdivé, directeur général délégué, percevront une indemnité égale à 24 mois de salaire (ou rémunération pour les dirigeants sociaux) fixe brut majoré d'un montant égal à 1,5 fois le bonus cible maximal auquel les intéressés pourraient le cas échéant prétendre au titre de l'année de leur départ, ou, à défaut d'un tel bonus cible, 1,5 fois le dernier bonus annuel leur ayant le cas échéant été versé par la Société au cours des 12 mois précédant leur départ. Cette somme s'ajouterait aux indemnités légales et conventionnelles le cas échéant dues aux intéressés. Elle leur serait versée par la Société en cas de révocation, non-renouvellement ou licenciement de leurs fonctions non motivée par une faute lourde au sens du droit du travail intervenant dans les 12 mois suivant un changement de contrôle de la Société (entendu comme le franchissement du seuil de 50% du capital ou des droits de vote par un acquéreur quelconque). Cette indemnité serait également due en cas de démission intervenant au cours de la même période de 12 mois et faisant suite à une réduction significative de leurs attributions ou de leur rémunération.

Nous vous précisons que la Société n'a pas mis en œuvre de régimes de retraites supplémentaires au profit de ses dirigeants.

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	Calyxt, Inc.	Président
	Collectis, Inc.	Président et CEO
David Sourdive Administrateur et Directeur Général Délégué	Néant	Néant
Alain Godard Administrateur	SARL Godard et CO	Gérant
Laurent Arthaud Administrateur	Adocia S.A.S.	Administrateur
	Emertec Gestion SA	Membre du conseil de surveillance
	TxCell	Administrateur
	Kurma Life Sciences	Membre du conseil de surveillance
	Scynexis Inc	Administrateur
Annick Schwebig Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Actelion Pharmaceuticals France S.A.S.	Consultant
Pierre Bastid Administrateur depuis le 28 octobre 2011	Société Hougou	Administrateur

9. 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 de commerce, nous vous informons que la Société n'a acquis, ni cédé, au cours de l'exercice, aucune participation, à l'exception de l'acquisition, le 18 mai 2015, de 25 % du capital de Collectis Bioreserch initialement détenus par la Caisse des Dépôts et Consignations ayant permis à Collectis de devenir le seul associé de Collectis Bioreserch. Par la suite, aucun intérêt minoritaire n'a été comptabilisé.

10. Activités des filiales et des sociétés contrôlées

- i. **Calyxt, Inc.**, filiale à 100% de Collectis S.A. a été créée en mars 2010, est enregistrée dans le Delaware, et est située dans le Minnesota (Etats-Unis). Elle a pour objet d'exploiter et d'adapter la technologie du groupe dans le domaine des plantes. Sur l'exercice clôturé le 31 décembre 2015, **Calyxt Inc.** a réalisé un chiffre d'affaires externe de 44 milliers euros et une perte de 5.068 milliers d'euros.
- ii. **Collectis, Inc.**, filiale à 100% de Collectis SA. a été créée en décembre 2014, est enregistrée dans le Delaware (Etats-Unis), et est située à New-York (Etats-Unis). Elle a pour objet de réaliser des activités de recherche et développement pour le Collectis. Sur l'exercice clôturé le 31 décembre 2015, Collectis Inc. n'a pas réalisé de chiffre d'affaires et a réalisé une perte de 4,1 millions d'euros.

Nous vous rappelons qu'à la suite des fusions intervenues au cours de l'exercice 2015, les sociétés Collectis Bioreserch SAS et Ectycell SAS ont été dissoutes de plein droit.

11. 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 Choulika : 2,7 % du capital social et 4,5% des droits de vote

M. David Sourdivé (foyer fiscal) : 2,7 % du capital social et 2,8% des droits de vote

Pierre Bastid : 9,4% du capital et 15,2% des droits de vote

Fonds Stratégique d'Investissement : 8,2% du capital et 13,5% des droits de vote

Pfizer : 8,1% du capital et 6,7% des droits de vote

Fidelity : 9,9% du capital et 8,2% des droits de vote

Dans le cadre du contrat de liquidité conclu en 2008 avec la société Natixis, Collectis détenait, au 31 décembre 2015, 4 287 actions propres, soit 0,01% du capital de la Société.

Nombre d'actions achetées et vendues au cours de l'exercice 2015

Dans le cadre du contrat de liquidité, au cours de l'exercice 2015 :

- 630.181 actions ont été achetées au cours moyen 29,51 euros par action, et
- 636.714 actions ont été vendues au cours moyen de 29,62 euros par action.

La Société a n'a pas procédé au rachat de ses propres actions pour d'autres motifs.

Nombre et valeur des actions propres détenues au 31 décembre 2015

Compte tenu des achats et ventes effectués au cours de l'exercice, le solde du contrat de liquidité était de 4 287 actions au 31 décembre 2015. A cette date, la valeur en portefeuille s'élevait à 119 693,04 euros, sur la base du cours de clôture au 31 décembre 2015, soit 27,92 euros.

La Société n'a pas donné avis à une autre société par actions qu'elle détient plus de 10% de son capital.

La Société ne détient pas de participations croisées et n'a donc pas procédé à l'aliénation d'actions.

12. 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	29.446.721	0,05	1.472.336,05
Actions émises au cours de l'exercice			
Conseil d'administration du 12 mars 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 1.107,65 euros par l'émission de 22.153 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 303.400,18 euros	22.153	0,05	1.473.443,70
Conseil d'administration du 24 mars 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 3.000 euros par l'émission de 60.000 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 303.400,18 euros	60.000	0,05	1.476.443,70
Conseil d'administration du 31 mars 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 275.000 euros par l'émission de 5.500.000 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 211.224.258 ,71 euros	5.500.000	0,05	1.751.443,70
Conseil d'administration du 18 mai 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 454,20 euros par l'émission de 9.084 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 124.450,80 euros	9.084	0,05	1.751.897,90
Conseil d'administration du 6 juillet 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 1.043,05 euros par l'émission de 20.861 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 285.795,70 euros	20.861	0,05	1.752.940,95

	Nombre	Valeur nominale (euros)	Capital social (euros) (après modification)
Conseil d'administration du 8 septembre 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 2.094,95 euros par l'émission de 41.899 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 434.717,55 euros	41.899	0,05	1.755.035,90
Conseil d'administration du 17 décembre 2015 : Augmentation de capital d'un montant nominal de 3.894,8 euros par l'émission de 77.896 actions d'une valeur nominale de 5 centimes chacune, assortie d'une prime d'émission de 2.113.716,45 euros	77.896	0,05	1.758.930,70
Actions composant le capital social en fin d'exercice	35.178.614	0,05	1.758.930,70

13. Evolution du titre – Risque de variation de cours

Le titre a débuté l'année 2015 à 12,3 € par action et a atteint un plus haut cours de 41,95 € le 6 novembre 2015 et un plus bas cours de 12,29€ le 2 janvier 2015. Le titre a fini l'année 2015 à 27,92 € par action.

Durant l'exercice 2015, il s'est échangé en moyenne 245.742 titres par jour, contre environ 223.804 titres par jour en 2014 sur Alternext.

14. 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

Les opérations suivantes ont été réalisées au cours de l'exercice 2015 par les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier :

Pierre Bastid, administrateur :

27 octobre 2014 : acquisition de 733.074 BSA Collectis 2011 pour un montant de 51.315,18 euros

28 octobre 2014 : cession de 733.070 BSA Collectis 2011 pour un montant de 1.319.526 euros.

15 décembre 2015 : cession de 3,298,944 actions pour un montant total de 82.636.042,20 euros – Reclassement de la participation de Pierre Bastid au sein de la SA ZAKA, société détenue à 99,99 % par Monsieur Pierre Bastid.

15 décembre 2015 : cession de bons de souscription d'actions pour un montant de 166.500 euros - Reclassement de la participation de Pierre Bastid au sein de la SA ZAKA, société détenue à 99,99 % par Monsieur Pierre Bastid.

Bpifrance Participations (personne liée à Laurent Arthaud) :

9 janvier 2015 : cession de 104.191 actions pour un montant total de 2.301.454,16 euros

5 novembre 2015 : cession de 50.000 actions pour un montant total de 1.811.560 euros.

6 novembre 2015 : cession de 118.639 actions pour un montant total de 4.449.093 euros.

David Sourdivé, directeur général délégué

10 avril 2015 : apport de 551.201 actions Collectis SA à une holding familiale, représentant un montant de 6.443.539,69 euros (cette opération ne constitue pas une opération de marché).

10 avril 2015 : Personne liée à David Sourdivé : apport de 174.340 actions Collectis SA à une holding familiale, représentant un montant de 2.038.034,60 euros (cette opération ne constitue pas une opération de marché).

14 décembre 2015 : mandat de gestion programmé de cessions d'actions portant sur un nombre maximal de 40.000 actions.

Mathieu Simon :

14 décembre 2015 : mandat de vente portant sur 3.975 actions à un prix minimum de 27 euros par action.

André Choulika :

14 décembre 2015 : mandat de gestion programmé de cessions d'actions portant sur un nombre maximal de 40.000 actions.

AFFECTATION DU RESULTAT

Nous vous proposons d'affecter le bénéfice de l'exercice clos le 31 décembre 2015, soit la somme de 11.370.668 euros, au compte « report à nouveau » débiteur qui sera ainsi porté à 104.374.029 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

Aucune dépense somptuaire et charge non déductible, visées à l'article 39-4 du Code monétaire et financier, n'ont été constatées sur l'exercice 2015.

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.

Nous vous informons par ailleurs qu'aucune convention n'a été conclue, au cours de l'exercice écoulé, entre un dirigeant ou un actionnaire significatif de la Société et une filiale de la Société.

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Au présent rapport est joint, en annexe 1, 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 2 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 1

TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES - COLLECTIS SA

	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013	31/12/2014	31/12/2015
Capital en fin d'exercice					
Capital Social	706 490,00	1 023 851,00	1 054 116,00	1 472 336,00	1 758 391,00
Nombre d'action ordinaire	14 129 790,00	20 477 014,00	21 082 320,00	29 446 721,00	35 178 614,00
Nombre d'action à dividende prioritaire sans droit de vote	-	-	-	-	-
Nombre d'action Créé :					
- par conversion d'obligation	-	-	-	-	-
- par droit de souscription	-	-	-	-	-
Opération et résultat					
Chiffres d'affaires (H.T)	13 330 850,00	13 572 995,00	11 683 480,00	22 706 204,00	52 671 168,00
Résultat avant impôts, participation, dotations nettes aux amortissements et provisions	- 15 209 322,00	- 8 364 794,00	- 11 552 344,00	- 35 568 313,00	15 886 122,00
Impôts sur les bénéfices (CIR)	- 3 918 698,00	- 3 078 102,00	- 2 980 191,00	- 3 772 262,00	- 5 038 754,00
Participations des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après impot, participation, dotations au amortissements et provisions	- 11 908 643,00	- 7 059 502,00	- 68 475 619,00	2 831 531,00	11 370 668,00
Résultat distribué	-	-	-	-	
Résultat par action					
Résultat après impôts, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	- 0,80	- 0,26	- 0,41	- 1,18	0,59
Résultat après impôts, participation, dotations aux amortissements et provisions	- 0,84	- 0,34	- 3,25	0,10	0,32
Dividende attribué	-	-	-	-	
Personnel					
Effectif moyen des salariés	78,00	84,00	76,00	67,00	80,00
Montant de la masse salariale	4 659 403,00	4 983 864,00	4 994 514,00	6 725 824,00	6 547 826,00
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Secu. Soc. Œuvres sociales)	-	-	-	3 362 441,00	16 575 854,00

ANNEXE 2

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 27 juin 2014			
<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 / 27 août 2016	625.000 €	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 / 27 août 2016	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 / 27 août 2016	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, avec suppression du droit préférentiel de souscription au</i>	18 mois / 27 décembre 2015	200.000 € ou sa contrevaletur en monnaie étrangère	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>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>			
<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 / 27 août 2016	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 / 27 août 2016	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 600.000 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 / 27 décembre 2015	600.000 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 600.000 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 / 27 décembre 2015	600.000 BSA donnant droit à 400.000 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
Délégations consenties par l'assemblée générale du 16 février 2015			
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 suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées : toute banque ou tout établissement de crédit s'engageant à garantir la réalisation de l'augmentation de capital ou de toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation,	18 mois / 16 août 2016	1.470.986 €	Le conseil d'administration a fait usage de cette délégation le 24 mars 2015 et décidé une augmentation de capital d'un montant nominal de 275.000 euros par l'émission de 5.500.000 actions nouvelles, représentant une souscription d'un montant total de 211.499.258,71 euros dans le cadre de l'introduction sur le Nasdaq.
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>Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 27 juin 2014.</i>	26 mois / 16 avril 2017	1.470.986 €	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. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 27 juin 2014.</i>	26 mois / 16 avril 2017	1.470.986 €	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</i>	26 mois / 16 avril 2017	735.493 € 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

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>financier. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 27 juin 2014.</i>			
<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, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de personnes suivante : tout établissement de crédit et tout prestataire de services d'investissement s'engageant à garantir la réalisation de la ou des augmentations de capital ou autres émissions susceptibles d'entraîner une ou plusieurs augmentations de capital à terme qui pourraient être réalisées en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres.</i>	18 mois / 16 août 2016	735.493 € ou sa contrevaletur 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 délégations ci-dessus. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 27 juin 2014.</i>	26 mois / 16 avril 2017	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 27 juin 2014.</i>	26 mois / 16 avril 2017	2.000.000 €	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 2.941.972 bons de souscription d'actions (i) de membres et censeurs du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité que le conseil d'administration</i>	18 mois / 16 août 2016	2.941.972 BSA donnant droit à 2.941.972 actions ordinaires	Le conseil d'administration a fait usage de cette délégation : - Le 27 mars 2015 et émis 200.000 BSA au profit de 4 administrateurs, chaque BSA permettant la souscription d'une action au profit de 38,45 euros - Le 28 mai 2015 et émis 50.000 BSA au

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix d'émission
<i>viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales. Cette délégation a remplacé la délégation ayant le même objet consentie le 27 juin 2014.</i>			profit d'un consultant, chaque BSA permettant la souscription d'une action au prix de 29,58 euros - 8 septembre 2015 et émis 274.200 BSA au profit d'administrateurs et consultants, chaque BSA donnant le droit de souscrire une action au prix de 28,01 euros.
<i>Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 5.883.994 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 27 juin 2014.</i>	18 mois / 16 août 2016	5.883.944 BSAAR donnant droit à 5.883.944 actions ordinaires	Le conseil d'administration n'a pas utilisé cette délégation au cours de l'exercice écoulé

ANNEXE 3

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 à la recherche, au développement et à la commercialisation des produits candidats de la Société

Hormis UCART19, nos produits candidats thérapeutiques sont toujours en phase de recherche ou en phase de preuve de concept préclinique et peuvent échouer.

Nos produits candidats sont fondés sur une technologie nouvelle, ce qui rend difficile la prédiction du délai et du coût du développement du produit candidat et de l'obtention de l'approbation réglementaire. Actuellement, aucun produit de thérapie génique n'a été approuvé aux États-Unis et seulement un produit de ce type a été approuvé en Europe.

Le paysage réglementaire qui va s'appliquer à nos produits candidats est encore incertain ; la réglementation relative à la thérapie génique et la thérapie cellulaire est encore en développement, et des changements de requis réglementaires pourrait entraîner des retards ou l'arrêt du développement de nos produits candidats, ou encore à des coûts inattendus liés à l'obtention de l'autorisation réglementaire.

Notre technologie d'ingénierie du génome est relativement nouvelle, et si nous ne sommes pas capables d'utiliser cette technologie dans toutes les applications souhaitées, nos opportunités de revenus pourraient être limitées.

Nous dépendons presque entièrement du succès de développement de nos produits candidats. Nous ne pouvons pas être certains que nous, ou nos collaborateurs, serons capables d'obtenir des autorisations réglementaires pour ces produits, ou de commercialiser avec succès ces produits.

Nous faisons face à une concurrence importante de la part de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques. Beaucoup d'entre elles ont considérablement plus de ressources et d'expérience que nous, ce qui pourraient les mener à faire d'autres découvertes, à développer, à obtenir des autorisations ou à commercialiser des produits avant nous ou avec plus de succès que nous.

Nous avons une expérience limitée dans la conduite ou la gestion d'essais cliniques nécessaires pour obtenir les autorisations réglementaires pour tout produit, et nous avons l'intention de confier ces tâches à nos collaborateurs ou d'autres tiers, tels que des

prestataires de services cliniques (Clinical Research Organisation, ou « CRO »), des institutions médicales ou des investigateurs cliniques. Notre dépendance à ces tiers pour les activités de développement cliniques réduit notre contrôle sur ces activités. Ces tiers pourraient ne pas conduire les activités qui leur sont confiées dans les temps ou pourrait ne pas conduire les essais cliniques en conformité avec les requis réglementaires ou l'essai clinique. Si ces tiers n'exécutent pas leurs obligations contractuelles avec succès ou ne répondent pas aux standards de performance requis ou ne respectent pas les délais, nous pourrions devoir les remplacer ou les données qu'ils ont produites pourraient être rejetées par les autorités réglementaires compétentes.

Nous pouvons rencontrer d'importants retards dans nos études cliniques ou nous pouvons échouer à démontrer l'innocuité et l'efficacité suffisante pour les autorités réglementaires. A ce jour, nous n'avons pas réalisé de tests précliniques sur certains de nos produits candidats, qui ne font pas encore l'objet d'essais cliniques autorisés. Les tests précliniques et les essais cliniques sont long, coûteux et sont des process imprévisibles, qui peuvent être sujets à des retards considérables. Nous ne pouvons pas garantir que toutes les études pré-cliniques ou les essais cliniques seront conduits comme planifiés ou terminés dans les temps, s'ils le sont. Cela peut rendre plusieurs années à terminer le test pré-clinique et le développement clinique nécessaire pour commercialiser un produit candidats, et les délais et les échecs peuvent apparaître à toutes les étapes. Les résultats intermédiaires des essais cliniques ne prédisent pas nécessairement les résultats finaux et le succès des tests pré-cliniques et les premières phases des essais cliniques n'assurent pas que la suite des essais cliniques sera performante. Un certain nombre de sociétés dans l'industrie pharmaceutique, biopharmaceutique et biotechnologique ont subi des échecs importants dans leurs essais cliniques avancés, même après des résultats prometteurs dans les essais précédents, et nous ne pouvons pas être certains que nos produits candidats ne seront pas confrontés à des échecs similaires. En outre, la conception d'une clinique peut déterminer si ces résultats supporteront l'approbation d'un produit et les défauts dans la conception d'un essai clinique peuvent n'apparaître que l'essai clinique bien avancé. Une issue défavorable dans un ou plusieurs essais cliniques serait un échec majeur pour nos produits candidats et pour nous et peuvent nous obliger ou obliger nos collaborateurs à réduire la portée de, ou éliminer un ou plusieurs programmes de développement de produits candidats, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise. Dans le cadre de tests et d'essais cliniques sur les produits candidats que nous développons pour nous-mêmes ou pour nos collaborateurs, nous pouvons faire face à un certain nombre de risques, y compris:

- les résultats pré-cliniques peuvent ne pas être représentatifs des résultats cliniques;
- un produit candidat peut être inefficace, inférieure aux médicaments ou des thérapies existantes approuvé, trop toxiques, ou peuvent avoir des effets secondaires inacceptables;
- des patients peuvent mourir ou souffrir d'autres effets indésirables pour des raisons qui peuvent ou peuvent ne pas être liés au produit candidat en cours de tests;
- les résultats peuvent ne pas confirmer les résultats favorables des tests ou essais ayant eu lieu plus tôt; et
- les résultats peuvent ne pas atteindre le niveau de signification statistique nécessaire par les autorités réglementaires compétentes pour établir l'innocuité et l'efficacité de nos produits candidats.

En outre, un certain nombre d'événements, notamment ceux qui suivent, pourrait retarder l'achèvement de nos futurs essais cliniques ou ceux de nos collaborateurs et nuire à la capacité d'obtenir l'approbation réglementaire pour commercialiser et vendre, un produit candidat particulier:

- les conditions qui nous sont imposées ou qui sont imposées à nos collaborateurs par les autorités réglementaires compétentes concernant la portée ou la conception des essais cliniques;
- les retards dans l'obtention, ou notre incapacité à obtenir les approbations nécessaires des comités d'examen éthiques chargés d'approuver les sites cliniques sélectionnés pour participer à nos essais cliniques;
- la fourniture insuffisante ou la qualité déficiente des produits candidats ou d'autres éléments nécessaires pour mener l'essai clinique;
- les retards dans l'obtention des accords nécessaires pour la conduite des essais cliniques;
- un recrutement et un taux de sélection des patients dans les essais cliniques plus faibles qu'anticipés, pour une variété de raisons, incluant la taille de la population, la nature du protocole clinique, la disponibilité des traitements approuvés, et la compétition d'autres essais cliniques sur des indications similaires.
- des effets secondaires graves et inattendus liés au médicament, rencontrés sur les patients inclus dans les essais cliniques; ou
- l'échec de nos sous-traitants ou de ceux de nos collaborateurs à respecter leurs obligations contractuelles dans les délais opportuns.
- les essais cliniques peuvent également être retardés ou suspendus à la suite de résultats intermédiaires ambigus ou négatifs. De plus, un essai clinique peut être suspendu ou arrêté par nous ou nos collaborateurs, la FDA, un comité d'examen éthique, ou d'un conseil de surveillance de la sécurité des données supervisant l'essai clinique, ou d'autres autorités de réglementation en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment:
- l'échec de la conduite de l'essai clinique en conformité avec les exigences réglementaires ou nos protocoles cliniques;
- une inspection des opérations des essais cliniques ou sites cliniques par la FDA ou d'autres autorités réglementaires entraînant une suspension de l'essai clinique;
- des interprétations défavorables, par la FDA ou les autorités réglementaires étrangères similaires, des données, où les plans de l'étude clinique prévoient une analyse intermédiaire des données;
- la FDA ou les autorités réglementaires étrangères similaires déterminent que le plan ou le protocole pour l'investigation est clairement déficient dans sa conception pour répondre à ses objectifs déclarés;
- l'absence de, ou l'échec dans la démonstration de l'efficacité;
- des problèmes d'innocuité imprévus; ou
- le manque de financement nécessaire pour continuer l'essai clinique.

En outre, des changements dans les exigences réglementaires et les orientations peuvent se produire et nous ou nos collaborateurs pourrions devoir modifier les protocoles d'essais cliniques pour refléter ces changements. De tels changements peuvent nous obliger ou obliger nos collaborateurs à soumettre à nouveau nos protocoles d'essais cliniques aux

comités d'examen éthiques pour réexamen, ce qui peut influencer sur le coût, le calendrier ou la réussite d'un essai clinique.

Même si des essais cliniques d'un produit candidat sont réussis, ces résultats ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats des essais additionnels qui pourraient être nécessaires pour l'obtention de l'autorisation réglementaire. Bien qu'il existe un grand nombre de médicaments et produits biologiques en développement à l'échelle mondiale, seul un faible pourcentage obtiennent une autorisation réglementaire, encore moins sont approuvés pour la commercialisation, et seulement un petit nombre ont l'acceptation des médecins et des patients.

Si les résultats de nos essais cliniques ne sont pas concluants ou s'il y a des problèmes de sécurité ou des événements indésirables associés aux produits candidats que nous développons, nous pourrions:

- perdre les avantages compétitifs que de tels produits candidats pourraient avoir ;
- être retardés dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, s'il y en a ;
- obtenir une autorisation pour des indications ou des populations de patients qui n'est pas aussi large que planifié ou souhaité ;
- obtenir une autorisation qui incluerait des restrictions significatives de l'utilisation ou la distribution, des contre-indications ou des avertissements de sécurité ;
- être sujets à des changements sur la façon dont le produit est administré ;
- être contraints à conduire des essais cliniques additionnels pour supporter l'autorisation ou devoir mener des tests après commercialisation ;
- avoir les autorités réglementaires qui retirent leur autorisation sur le produit ou imposent des restrictions sur leur distribution ;
- être poursuivis en justice ;
- subir des dommages à notre réputation ;
- ne pas atteindre les échéances nous donnant droit à des paiements par nos collaborateurs.

Le processus d'approbation réglementaire de la FDA (Food and Drug Administration, autorité réglementaire aux Etats-Unis) est long et imprévisible, et si nous ne réussissons pas à obtenir des autorisations réglementaires pour nos produits candidats, notre activité en souffrira sensiblement.

Nous espérons que les produits candidats que nous développons seront disponibles en dernière ligne de traitement pour les patients qui n'ont plus d'autre option. Cela pourra limiter la taille initiale du marché pour ces produits candidats et nous ne pouvons pas prédire quand, si cela arrive, un produit candidat pourrait recevoir une autorisation réglementaire pour des indications visant une plus grande population de patients.

La fabrication des produits candidats que nous développons est extrêmement complexe. Tout problème qui pourrait arriver dans le processus de fabrication pourrait avoir des effets négatifs sur notre activité, notre situation financière ou nos perspectives financières.

Une opinion négative ou un contrôle réglementaire accru de la recherche génétique et les thérapies impliquant l'ingénierie génomique pourrait porter préjudice à la perception publique

sur nos produits candidats ou avoir des effets négatifs sur notre capacité à conduire nos activités ou obtenir des autorisations réglementaires pour nos produits candidats

Nous pourrions ou nos collaborateurs pourraient trouver difficile de recruter des patients dans les études cliniques sur les produits candidats que nous développons, ce qui pourrait retarder ou empêcher les études cliniques sur les produits candidats.

Les études d'innocuité de nos produits candidats pourraient échouer, ou nos produits candidats pourraient causer des effets secondaires indésirables qui pourraient retarder ou empêcher leur autorisation réglementaire, limiter le bénéfice commercial, ou entraîner des conséquences négatives importantes suivant leur autorisation commerciale, le cas échéant.

Si les produits candidats que nous développons n'atteignent pas le développement espéré et la commercialisation dans les délais annoncés et espérés, le développement ou la commercialisation de nos produits candidats pourraient être retardés et notre activité pourrait en souffrir.

La poursuite du développement et de la commercialisation de nos produits candidats va dépendre, en partie, des alliances stratégiques avec nos collaborateurs. Si nos collaborateurs ne sont pas diligents dans la poursuite du développement des produits candidats, nos progrès pourraient être retardés et nos revenus différés.

Même si nous ou nos collaborateurs achevons avec succès les essais cliniques sur nos produits candidats, ces candidats pourraient ne pas être commercialisés avec succès, pour plusieurs raisons notamment si nous ne recevons pas d'autorisation réglementaire nécessaire à la commercialisation desdits produits candidats, si les produits candidats sont sujets à des droits appartenant à des tiers, si nous échouons à être en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (« BPF » ou *Good Manufacturing Practices*, ou *GMP*), si la fabrication à échelle commerciale est trop difficile ou trop onéreuse, si des effets secondaires indésirables sur les produits candidats font leur utilisation moins désirable, si nous échouons à concurrencer efficacement avec les produits ou traitements existants ou nouveaux de nos concurrents, si nous échouons à démontrer sur le long terme des bénéfices suffisants pour compenser les risques associés.

Si nous obtenons une approbation réglementaire pour un produit candidat, nos produits resteront soumis à d'autres requis réglementaires.

Nous avons l'intention que nos produits candidats soient réglementés comme des produits biologiques, et par conséquent ils pourraient faire l'objet d'une concurrence plus tôt que prévu.

Même si nous ou nos collaborateurs obtennent ou maintiennent une autorisation pour les produits candidats aux Etats-Unis d'Amérique ou sur d'autres territoires, nous ou nos collaborateurs pourraient ne jamais obtenir, pour le même produit candidat, une autorisation pour un autre territoire, ce qui pourraient limiter les opportunités de marché et affecter sensiblement nos activités.

Nous avons l'intention d'obtenir le statut de médicament orphelin pour tout ou partie de nos produits candidats, mais nous pourrions ne pas être capables de l'obtenir ou de maintenir les bénéfices associés au statut de médicament orphelin, à savoir notamment une exclusivité de marché, ce qui pourraient réduire nos revenus, le cas échéant.

Nous pourrions chercher à obtenir une désignation « fast-track » pour tout ou partie de nos produits candidats. Il n'y a aucune assurance que la FDA nous délivre une telle désignation

et, même si elle le fait sur tous nos produits, une telle désignation pourrait ne pas mener à un développement, une revue réglementaire, ou un process approuvé plus rapide, et cela n'augmenterait pas les chances que nos produits candidats reçoivent une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique.

Nous pourrions chercher à obtenir une désignation « breakthrough » pour tout ou partie de nos produits. Si nous obtenons une telle désignation de la FDA ou de toute autre autorité réglementaire compétente dans les territoires où une telle désignation existe, une telle désignation pourrait ne pas mener à un développement, une revue réglementaire, ou un process approuvé plus rapide, et cela n'augmenterait pas les chances que nos produits candidats reçoivent une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique.

Même si nos produits candidats sont autorisés, ils pourraient ne pas être acceptés par les médecins ou la communauté médicale en général, et pourrait aussi devenir l'objet de conditions de marché qui pourraient porter préjudice à nos activités.

Les actions en justice sur la responsabilité du fait de nos produits pourraient détourner nos ressources, ce qui pourrait entraîner des passifs importants et réduire le potentiel commercial de nos produits candidats.

Les restrictions gouvernementales sur le prix et le remboursement peuvent impacter de façon négative notre capacité à générer des revenus si nous obtenons une autorisation réglementaire de commercialisation pour tout ou partie de nos produits candidats.

Notre rentabilité future, le cas échéant, dépend en partie de notre capacité à pénétrer les marchés globaux, où nous ne serons pas sujets à des obstacles réglementaires additionnels et autres risques et incertitudes.

Nous sommes soumis à des lois et réglementations de santé, qui nous exposent à de potentiels sanctions civiles, pénales, réglementaires, ou encore contractuelles.

Risques liés à notre dépendance envers les tiers.

Nous anticipons dépendre de tiers pour conduire tout ou certains aspects de la fabrication de nos produits candidats, du développement du protocole, de la recherche et du développement pré-clinique, des tests cliniques, de la distribution et ces tiers pourraient ne pas réaliser ces tâches de façon satisfaisante. De plus, dans certaines circonstances, ces tiers pourraient être autorisés à résilier leurs engagements avec nous. Si nous avons besoin d'entrer dans des relations contractuelles alternatives, cela pourrait retarder nos activités de développement des produits. Par ailleurs, nous anticipons contrôler uniquement certains aspects des activités qui seraient confiées à ces tiers. Notre dépendance vis-à-vis de ces tiers pour la fabrication de nos produits candidats, le développement du protocole, la recherche et le développement pré-clinique, les tests cliniques, et la distribution vont réduire notre contrôle sur ces activités, mais nous resterons responsables d'en assurer la conformité avec les réglementations et les protocoles d'études. Si ces tiers n'exécutent pas correctement leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les délais impartis ou s'ils ne réalisent pas nos études en conformité avec les requis réglementaires, ou avec nos plans et protocoles cliniques, ou s'il y a des désaccords entre nous et ces tiers, nous pourrions ne pas être capables de réaliser ou nous pourrions être retardés dans la réalisation des études pré-cliniques ou cliniques requis pour les futures soumissions réglementaires et approbation

des produits candidats que nous développons. Dans certains cas, nous pourrions avoir besoin d'établir une relation appropriée avec un tiers de remplacement, qui pourrait ne pas être facilement disponible à des conditions acceptables, ce qui pourrait entraîner un retard supplémentaire de l'autorisation des produits candidats et ce qui pourrait entraîner des effets négatifs importants sur notre activité, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives.

En outre, le recours à des fabricants et/ou des distributeurs comporte des risques auxquels nous ne serions pas sujet si nous avions fabriqué et distribué les produits candidats nous-mêmes, y compris:

- l'incapacité de négocier des accords de fabrication et/ou de distribution avec des tiers selon des termes commercialement raisonnables, parce que le nombre de fabricants et de distributeurs potentiels est limité et chacun doit être approuvé par la FDA ou les autorités réglementaires étrangères comparables et auraient besoin de développer des procédés agréés pour la production ou la distribution de nos produits;
- que nos fabricants ou distributeurs peuvent avoir peu ou pas d'expérience avec nos produits et peuvent donc avoir besoin d'un important soutien de notre part afin de mettre en œuvre, maintenir l'infrastructure et les process nécessaires à la fabrication ou la distribution de nos produits candidats;
- le contrôle réduit sur les activités de fabrication et de distribution et les process de contrôle qualité et la possibilité que nos fabricants et distributeurs ne soient pas en mesure d'exécuter notre process de fabrication ou de distribution et d'autres besoins de soutien logistique appropriés;
- que nos fabricants ne réalisent pas leurs obligations comme initialement convenu, qu'ils ne consacrent pas suffisamment de ressources à nos produits ou ne peuvent pas rester dans l'activité de fabrication pour le temps nécessaire à la livraison des produits pour nos essais cliniques ou de produire avec succès, stocker et fournir à nos produits une fois approuvés;
- que nous ne possédions pas ou n'ayons pas de droits équivalents nécessaires, dans les améliorations faites par nos fabricants dans le process de fabrication de nos produits ;
- la violation, la résiliation ou le non renouvellement de nos accords par les fabricants ou distributeurs à tout moment, qui peut nous être coûteux ou dommageable; et
- les interruptions de l'exploitation de nos sous-traitants ou fournisseurs causées par des conditions extérieures à nos activités ou opérations, notamment la faillite du fabricant, distributeur ou fournisseur.

Un de ces événements pourrait entraîner des retards sur les études cliniques, l'impossibilité d'obtenir les autorisations réglementaires, ou impacter notre capacité à commercialiser avec succès les futurs produits.

Nous et nos fabricants sommes soumis à d'importantes réglementations liées à la fabrication de nos produits. Les sites de fabrication dont nous dépendons peuvent ne pas être capables de remplir les requis réglementaires et avoir des capacités limitées.

L'accès à la matière première et aux produits nécessaires à la conduite des essais cliniques et de la fabrication de nos produits candidats n'est pas garanti. Nous sommes dépendants de tiers pour la fourniture de divers matériels biologiques – tel que les cellules, les cytokines,

ou les anticorps- qui sont nécessaires pour fabriquer nos produits candidats. La fourniture de ces matériels pourrait être réduite ou interrompue à tout moment. Dans un tel cas, nous pourrions ne pas être capables de trouver d'autres fournisseurs satisfaisants ou de trouver des conditions acceptables. Si nous perdons nos fournisseurs ou fabricants clés ou si la fourniture des matériels est diminuée ou interrompue, nous pourrions ne pas être capables de développer, fabriquer, et commercialiser nos produits candidats dans les temps et d'une façon concurrentielle. De plus, ces matériels sont soumis à un processus de fabrication contraignant et à des tests rigoureux. Des retards dans la réalisation et la validation des sites de fabrication et du processus de fabrication de ces matériels pourraient affecter significativement notre capacité à réaliser les essais et commercialiser nos produits candidats.

Nous anticipons dépendre de tiers pour conduire, superviser et gérer nos études cliniques, et si ces tiers n'exécutent pas leurs obligations de façon satisfaisante, cela pourra porter préjudice à nos activités.

Nous pourrions entrer en relation contractuelle avec des tiers pour vendre, commercialiser les produits candidats que nous développons en propre et pour lesquels nous avons obtenu une autorisation réglementaire, ce qui pourrait affecter les ventes de nos propres produits et notre capacité à générer des revenus. Compte tenu de notre stade précoce de nos développements, nous n'avons pas d'expérience dans les ventes, le marketing et la distribution de produits biopharmaceutique. Cependant, si tout ou partie de nos produits candidats obtiennent une autorisation de mise sur le marché, nous avons l'intention de développer nos capacités de vente et de marketing, soit seul soit avec nos partenaires, en contractant avec eux ou en leur concédons une licence commerciale sur nos produits candidats. L'externalisation de nos ventes et de notre marketing pourraient nous confronter à une série de risques, tels que :

- notre incapacité à exercer un contrôle direct sur nos ventes et nos activités de marketing ;
- l'échec ou l'incapacité de la force de vente externalisée à obtenir l'accès à un nombre suffisant de médecins,
- les potentiels différends avec les tiers concernant les dépenses liées aux ventes et au marketing, le calcul des redevances, et les stratégies de ventes et de marketing, et
- les coûts et dépenses imprévisibles liées aux ventes et au marketing.

Si nous sommes incapables d'établir un partenariat avec un tiers qui possède les capacités adéquates de ventes, de marketing et de distribution, nous aurons des difficultés à commercialiser nos produits candidats, ce qui pourrait affecter nos activités, notre situation financière, et notre capacité à générer des revenus.

Notre dépendance vis-à-vis des tiers nous contraint à partager nos secrets d'affaires, ce qui augmente la possibilité qu'un concurrent les découvre ou que nos secrets d'affaires soient détournés ou divulgués.

En novembre 2015, le Great Ormond Street Hospital (GOSH) à University College London (UCL) a présenté des données encourageantes sur la première utilisation compassionnelle de UCART19 dans l'homme, laquelle utilisation était autorisée par une licence donnée au

GOSH. Ces résultats sont préliminaires par nature et doivent être confirmés par un essai clinique contrôlé. Ces résultats préliminaires pourraient ne pas être répétés ou confirmés dans d'autres essais compationnels ou dans les essais cliniques prévus pour UCART19 ou d'autres produits candidats UCART. Nous ou nos collaborateurs pourraient ne pas obtenir d'autorisation de commencer un essai clinique sur les produits candidats UCART, incluant notamment UCART19.

Les risques liés à nos activités sur les plantes

Le développement des produits végétaux requiert des plateformes intégrées de technologies complexes, et requiert beaucoup de temps et de ressources. Ces efforts peuvent ne pas être fructueux ou le taux d'amélioration du produit pourrait être plus lent que prévu.

Nos produits végétaux ne sont pas encore disponibles pour une utilisation commerciale. Nos produits végétaux sont à un stade précoce de développement et il n'existe pas encore de marché établi pour eux. Si nous ne sommes pas capables de commercialiser nos produits existants ou nos nouveaux produits à une échelle significative, nous pourrions ne pas réussir à construire une activité de sciences végétales durable et profitable. En outre, nous prévoyons que le prix de nos produits soit indexé sur notre évaluation de la valeur qu'ils apporteraient aux consommateurs, plus que sur le prix de production du produit. Si nos consommateurs attribuent une valeur plus faible à nos produits que nous, ils pourraient ne pas être prêts à payer un prix plus élevé que ce qu'ils seraient prêts à payer. Les niveaux de prix peuvent aussi être négativement affectés si nos produits ne parviennent pas à produire les rendements que nous attendons.

Le succès de la commercialisation de nos produits végétaux dépend de notre capacité à produire des plantes de haute qualité et des graines de façon rentable à grande échelle, et de prévoir avec précision la demande sur nos produits végétaux et nous pourrions être incapables de le faire.

Nous faisons face à une importante concurrence dans le domaine de la biotechnologie végétale et nombre de nos concurrents ont des moyens financiers, techniques et d'autres ressources bien plus importants que les nôtres.

Notre activité de sciences végétales est très saisonnière et est sujette aux conditions de temps et d'autres facteurs au-delà de notre contrôle, ce qui pourrait causer une fluctuation significative de nos résultats d'exploitation.

Le succès de la commercialisation de nos produits végétaux pourrait être remis en cause par la perception publique sur les produits génétiquement modifiés et des obstacles étiques, légaux, environnementaux et sociaux. De plus, nos produits pourraient devenir sujets à des réglementations gouvernementales.

Nous pourrions être poursuivis en responsabilité du fait de nos produits et si ces actions en justice n'étaient pas en notre faveur, nous pourrions devoir payer d'importants dommages et intérêts.

Certains de nos produits végétaux peuvent se retrouver dans des marchés ou des pays dans lesquels ils n'ont pas reçu d'autorisation, ce qui peut entraîner des poursuites réglementaires ou judiciaires.

Nos activités de sciences végétales sont actuellement menées dans un nombre limité d'endroits, ce qui nous rend susceptibles de subir des dommages causés par des catastrophes naturelles.

Risques liés à la propriété intellectuelle.

Notre capacité à être compétitifs pourrait décliner si nous ne nous protégeons pas de façon adéquate nos droits de propriété intellectuelle.

Les brevets et demandes de brevets impliquent des questions juridiques et factuelles complexe qui, si cela était déterminé de façon défavorable pour nous, pourraient avoir des impacts négatifs sur notre situation brevetaire.

Les développements réglementaires et légaux dans le domaine des brevets pourraient avoir un impact négatif sur notre activité.

Si nous ne sommes pas capables de protéger suffisamment la confidentialité de nos secrets des affaires, notre activité et notre position compétitive pourraient être affectées. Nous ne chercherons pas à protéger nos droits de propriété intellectuelle dans tous les territoires du monde et nous pourrions ne pas être capables de faire respecter nos droits de propriété intellectuelle même dans les territoires où nous cherchons la protection.

Des tiers peuvent revendiquer la propriété ou des droits commerciaux sur des inventions que nous développons.

Des tiers pourraient soutenir que nos salariés ou consultants ont utilisé à tort ou divulgué des informations confidentielles ou détourné des secrets des affaires.

Une dispute concernant la contrefaçon ou le détournement de droits de propriété intellectuelle ou des droits propriétaires ou autres pourrait être consommateur de temps et coûteux et en cas d'issue défavorable pourrait être préjudiciable à nos activités. Il y a des litiges significatifs dans l'industrie biopharmaceutique au sujet des brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Même si nous ne sommes pas, à ce jour, impliqués dans de tels litiges, nous pourrions dans le futur être poursuivis par des tiers sur le fondement que nos produits candidats, technologies ou nos activités contrefont les droits de propriété intellectuelle de tiers. Nous pourrions avoir besoin de recourir aux tribunaux pour faire respecter un brevet qui nous a été délivré, pour protéger nos secrets commerciaux, ou pour déterminer la portée et la validité des tiers des droits de propriété. Par exemple, il y a d'autres entités qui essaient de protéger par le brevet des produits thérapeutiques qui ciblent l'antigène CD19. Nous ne pouvons pas assurer que ces tiers ne revendiqueront pas la contrefaçon de leurs brevets ou le détournement de leur technologie sans autorisation, ou remettrons en cause nos brevets relatifs à UCART19. Si de telles parties se voyaient confirmées dans leurs allégations, nos activités pourraient être significativement et défavorablement affectées. De temps en temps, nous pouvons embaucher du personnel ou des consultants anciennement employés par d'autres sociétés impliquées dans un ou plusieurs domaines similaires à nos activités. Soit nous, soit ces personnes peuvent être sujets à des allégations de détournement de secret des affaires ou d'autres revendications qui résulteraient de leur ancienne affiliation. Si nous devenons impliqués dans un litige, cela pourrait être consommateur de temps et d'argent, au delà de savoir qui perd ou gagne. Nous pouvons ne pas être capables de supporter les coûts associés à ces litiges. Toute décision défavorable ou la perception d'une décision défavorable en nous défendant contre ces

réclamations pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre situation de trésorerie. Toute action en justice contre nous ou nos collaborateurs pourrait conduire à:

- au paiement de dommages-intérêts, y compris des triples dommages-intérêts (« treble damages ») si nous sommes trouvés d'avoir volontairement violé les droits de brevet d'une partie;
- des injonctions ou ordonnances d'autres qui peuvent bloquer efficacement notre capacité à développer, commercialiser et vendre des produits; ou
- nous ou nos collaborateurs pourrions être contraints à prendre une licence sur de la propriété intellectuelle de tiers, et cette licence pourrait ne pas être disponible à des conditions commercialement acceptables, voire pas disponible du tout, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur notre situation de trésorerie et d'affaires et la situation financière. Par conséquent, nous pourrions être empêchés de commercialiser des produits candidats actuels ou futurs.

Nous pourrions contrefaire des droits de propriété intellectuelle ou autres, ce qui pourrait empêcher ou retarder le développement de produits et pourrait empêcher ou accroître les coûts de commercialisation de nos produits candidats, s'ils sont approuvés.

Les brevets délivrés couvrant nos produits candidats pourraient être considérés comme invalides ou non applicables s'ils sont remis en cause devant une cour de justice.

Nous pourrions ne pas réussir à obtenir ou maintenir les droits nécessaires liés aux composés de produits de thérapie génique et aux process de développement de notre portefeuille via des acquisitions ou des concessions de licences.

Si nous échouons à respecter nos obligations des contrats en vertu desquels nous sommes licenciés de tiers, sur des droits de propriété intellectuelle, ou si les relations commerciales avec nos donneurs de licence sont autrement interrompues, nous pourrions perdre les droits de licence qui sont importants pour notre activité.

Risques liés à notre organisation, structure et fonctionnement

Nous aurons besoin de développer et élargir notre société, et nous pouvons rencontrer des difficultés dans le cadre de ce développement et élargissement, ce qui pourrait interrompre nos activités.

Nous dépendons d'un personnel managérial clé, de l'attrait et la rétention d'autre personnel qualifié, et si nous perdons notre personnel managérial clé ou que nous ne puissions pas attirer ou retenir d'autres personnes qualifiées, cela pourrait porter atteinte à nos activités.

Nous pouvons utiliser des produits chimiques et biologiques dangereux dans le cadre de nos activités. Toute revendication relatives à la détention, le stockage ou la possession de tel matériel pourrait être consommateur de temps et coûteux.

Notre système informatique interne, ou ceux de nos cocontractants ou consultants, pourrait échouer ou être victime de violation de sécurité, ce qui pourrait résulter dans l'interruption de nos programmes de recherche et de développement.

Nous pouvons acquérir des activités ou des produits, ou former des alliances stratégiques, dans le futur, et nous pouvons ne pas réaliser les bénéfices de telles acquisitions.

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 2015, son déficit cumulé s'élevait à 97,4 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 2015, le groupe a généré 50,3 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 ; et
- les revenus liés aux litiges sur la propriété intellectuelle ;

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 2015, ces « autres produits » se sont élevés globalement à 6 ,0 millions d'euros.

Les revenus commerciaux du groupe sont susceptibles de variations significatives, tout particulièrement dans les domaines thérapeutiques et agronomiques. Ils sont en effet fonction de la validation des technologies développées par le Groupe ou par ses partenaires, 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 la description ses risques 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 prévoient des paiements liés à l'atteinte de certains jalons. Les partenaires 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.

Hormis UCART19 pour lequel une demande d'autorisation d'essai clinique est en cours, aucun de nos produit candidat UCART ne fait actuellement l'objet de demande d'essai clinique, ni n'est actuellement en cours d'étude clinique, et cela peut prendre plusieurs années, le cas échéant, avant d'obtenir des autorisations réglementaires pour la mise sur le marché des produits candidats. Même si nous ou nos collaborateurs obtenons ces autorisations de mise sur le marché, tous futurs revenus dépendront de la taille des marchés pour lesquels l'autorisation a été accordée, ainsi que la part du marché capturé par ces produits candidats, l'acceptation du marché de ces produits candidats et le niveau de remboursement des tiers payeurs.

Nous anticipons continuer à engager des dépenses significatives et des pertes d'exploitation dans le futur. Nous anticipons l'augmentation de ces dépenses si :

- nous continuons la recherche et le développement sur nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous continuons la recherche et le développement sur nos produits candidats dans le domaine agricole, actuels ou futurs,
- nous initions des essais cliniques sur nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous conduisons des essais en champs pour nos produits candidats dans le domaine agricole, actuels ou futurs,
- nous continuons à développer et améliorer le process de fabrication de nos produits candidats d'immun-oncologie, actuels ou futurs,
- nous changeons ou ajoutons des fabricants ou fournisseurs de matériels biologiques,
- nous cherchons à obtenir les autorisations réglementaires pour nos produits candidats,
- nous établissons des infrastructures de vente, de marketing et de distribution pour commercialiser nos produits pour lesquels nous avons obtenu des autorisations de mise sur le marché,
- nous cherchons à identifier et valider des produits candidats supplémentaires,
- nous acquérons la concession en licence, d'autres produits candidats, technologies, germplasma, ou autre matériel biologique,
- nous atteignons des jalons en vertu des accords de licences qui nous ont été concédés,

- nous maintenons, protégeons et étendons notre portefeuille de propriété intellectuelle,
- nous sécurisons des accords de fabrication pour la production commerciale,
- nous cherchons à attirer de nouveaux personnels spécialisés ou retenir les existants,
- nous créons des infrastructures additionnelles pour supporter nos opérations, en tant que société cotée,
- nous constatons du retard, ou rencontrons des problèmes dans tout ce qui précède.

Nos pertes nettes peuvent varier considérablement d'une année à l'autre et d'un trimestre à l'autre, de telle sorte qu'une comparaison de période à période de nos résultats d'exploitation peut ne pas être une bonne indication de notre future performance. Dans une période ou plusieurs périodes données, nos résultats d'exploitation pourraient être inférieurs aux attentes des analystes financiers.

Risque de change

Une partie de nos dépenses ainsi que de nos revenus est libellée dans des devises autres que l'euro. Par conséquent, nous sommes exposés au risque de variation du cours des devises étrangères qui peuvent potentiellement avoir un impact sur notre résultat d'exploitation ainsi que sur nos flux de trésorerie. La politique de la Société, en l'état, étant de ne pas recourir à des instruments de couverture, nous sommes ainsi exposés à la variation des taux de change et plus particulièrement à celle de l'euro par rapport au dollar américain. Ainsi, par exemple, une appréciation du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourrait avoir un impact négatif sur l'évolution de notre chiffre d'affaires ainsi que sur le résultat. Nous ne pouvons exclure que d'un accroissement significatif de notre activité résulte 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 nos résultats, notre situation financière ou nos perspectives. Au 31 décembre 2015, 17% de la trésorerie de la Société était en euros.

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 stratégie de la Société de focalisation des travaux de R&D sur des développements thérapeutiques notamment dans le cadre des accords signés avec Servier et Pfizer, 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 1.8 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 2015 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 2015, le Groupe disposait d'un montant de liquidités s'élevant à 314.2 millions d'euros.

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, des stock-options, des actions gratuites, ainsi que des bons de souscription d'actions. 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 est en revanche davantage dans le cadre de la gestion de ses liquidités (314.238 milliers d'euros au 31 décembre 2015). 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 les marchés de NYSE Alternext et Nasdaq

La Société est cotée sur Alternext depuis 2007 et sur le Nasdaq depuis mars 2015, 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 et Nasdaq 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 de la Société 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.

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.

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 4

Activité en matière de recherche et développement et positionnement du Groupe

Nous sommes une entreprise pionnière dans l'ingénierie du génome et nous employons nos principales technologies brevetées afin de développer les meilleurs produits dans leur catégorie, dans le domaine émergent de l'immuno-oncologie. Nos produits candidats, fondés sur des cellules T aux gènes sélectivement modifiés, et qui expriment des récepteurs antigéniques chimériques, ou CARs, visent à exploiter la puissance du système immunitaire pour cibler et éradiquer les cancers. Nous pensons que l'immunothérapie fondée sur les CARs est l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche sur le cancer, et qu'elle représente un nouveau paradigme pour le traitement du cancer. Nous concevons la prochaine génération d'immunothérapies par cellules CAR T avec des gènes modifiés de façon ciblée. Nos technologies de ciblage génique nous permettent de créer des cellules CAR T allogéniques, ce qui signifie qu'elles proviennent de donneurs sains plutôt que des patients eux-mêmes. Nous pensons que la production allogénique de cellules CAR T nous permettra de développer des produits rentables « sur étagère » pouvant être stockés et distribués dans le monde entier. Notre expertise en matière de modification ciblée des gènes nous permet également de développer des produits candidats qui présentent des attributs supplémentaires en matière d'innocuité et d'efficacité, y compris des éléments de contrôle conçus pour empêcher les cellules CAR T d'attaquer les tissus sains, pour leur permettre de tolérer des traitements de référence en oncologie, et de les équiper pour résister aux mécanismes qui inhibent l'activité du système immunitaire. Outre notre activité en matière d'immuno-oncologie, nous explorons également l'utilisation de nos technologies de modification ciblée des gènes dans d'autres applications thérapeutiques, et cherchons, par ailleurs, à développer des produits alimentaires plus sains pour une population en croissance.

L'immuno-oncologie vise à exploiter la puissance du système immunitaire dans l'organisme pour cibler et détruire le cancer. Un élément-clé de cette démarche est un type particulier de cellules blanches du sang, appelées cellules T, qui joue un rôle important dans l'identification et la destruction des cellules cancéreuses. Malheureusement, les cellules cancéreuses développent souvent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. Les CARs, récepteurs modifiés qui peuvent être exprimés sur la surface de la cellule T, lui confèrent un

mécanisme de ciblage spécifique, ce qui augmente sa capacité à rechercher, identifier, interagir avec et détruire les cellules tumorales portant un antigène sélectionné. Les travaux de recherche et développement sur les immunothérapies par cellules CAR T se concentrent actuellement sur deux approches : les thérapies autologues et les thérapies allogéniques. Les immunothérapies par cellules CAR T autologues modifient les propres lymphocytes T d'un patient pour cibler des antigènes spécifiques qui sont situés sur les cellules cancéreuses. Ce type de traitement nécessite un produit d'immunothérapie personnalisé pour chaque patient. Il est actuellement testé dans des essais cliniques par plusieurs sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. En revanche, une immunothérapie par cellules CAR T allogéniques est une approche selon laquelle on administre au patient atteint de cancer un produit d'immunothérapie disponible « sur étagère », produit en masse à partir de cellules T issues d'un donneur sain. Notre priorité initiale consiste à développer des traitements allogéniques, et nous pensons être leader sur cette approche.

La modification génique ciblée est un procédé d'ingénierie des génomes selon lequel l'ADN est inséré, effacé, réparé ou remplacé à un emplacement précis dans le génome. Le défi le plus fondamental de la modification génique est la nécessité de cibler spécifiquement et efficacement une séquence d'ADN précise dans un gène. Nos propres technologies de modification génique fondées sur des nucléases, combinées avec 15 ans d'expérience en ingénierie des génomes, nous permettent de modifier n'importe quel gène avec une insertion, une délétion, une réparation et un remplacement très précis des séquences d'ADN. Nos nucléases, comprenant une catégorie particulière de protéines dérivées d'effecteurs semblables aux activateurs de transcription, agissent comme des « ciseaux à ADN », pour modifier des gènes sur des sites cibles spécifiques et nous permettent de façonner des cellules CAR T allogéniques. Notre technologie brevetée d'électroporation, PulseAgile, nous permet d'introduire efficacement nos nucléases dans des cellules humaines tout en préservant la viabilité cellulaire, ce qui la rend particulièrement adaptée pour un processus de fabrication à grande échelle. Nous pensons que ces technologies permettront à nos produits d'être fabriqués, stockés, distribués largement et « sur étagère » pour être administrés aux patients.

Nous développons actuellement des produits en propre et par le biais d'alliances stratégiques conclues avec Pfizer Inc, ou Pfizer, et les Laboratoires Servier SAS, ou Servier. Nous avons développé UCART19 jusqu'à la soumission d'une demande d'autorisation d'effectuer un essai clinique de Phase I du produit candidat UCART19 pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) auprès de l'agence de régulation des produits médicaux, la MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency), au Royaume-Uni. Nous poursuivons le développement de six programmes que nous détenons en propre (UCART123, UCARTCS1, UCART38, UCART22 et deux programmes non divulgués). Nous poursuivons, en collaboration avec Pfizer et Servier indépendamment, treize programmes pré-cliniques et nous pouvons poursuivre jusqu'à douze cibles additionnelles, six d'entre elles seront pleinement propriétaires de Collectis. Notre objectif est de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique (Investigational New Drug aux États-Unis ou tout autre équivalent étranger) par an. Nos alliances stratégiques incluent des paiements à la signature et des paiements d'étapes pouvant aller jusqu'à 3,9 milliards de dollars, ainsi que des redevances à un chiffre élevé sur les ventes futures. Nous pensons que nos alliances avec Pfizer et Servier valident notre plate-forme technologique, notre expertise dans le domaine des cellules CAR T et la force de notre portefeuille de propriété intellectuelle.

Durant la 57^e réunion annuelle de la société américaine d'hématologie (ASH) le 5 décembre 2015, le Great Ormond Street Hospital (GOSH) à l'University College of London (UCL) a présenté des données encourageantes résultant de la première utilisation compactionnelle chez l'homme du produit candidat UCART19. Cette première application chez l'homme de notre produit candidat de cellules CAR T ingénérées avec des TALEN® représente un jalon dans l'utilisation de cette nouvelle technologie de modification génomique et fournit des données précoces pour la stratégie de cellule T prêtes à l'emploi qui seront testées dans des études cliniques.

En novembre 2015, nous avons signé avec Servier un avenant à notre accord de collaboration, portant notamment sur le candidat médicament UCART19, et selon lequel Servier a exercé son option pour acquérir les droits mondiaux exclusifs lui permettant de continuer le développement et de commercialiser UCART19, dont la Phase 1 de l'étude clinique est destinée pour la leucémie lymphoïde (CLL) et la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL). Servier a annoncé avoir conclu avec Pfizer un accord exclusif de collaboration et de licence visant à développer conjointement et à commercialiser UCART19, et selon lequel ils travailleront ensemble sur le programme de développement clinique de UCART19 en partageant les coûts. Pfizer serait responsable de la potentielle commercialisation de UCART19 aux Etats-Unis et Servier retiendrait les droits en dehors des Etats-Unis. Nous avons l'ambition d'exploiter le potentiel de la modification génique pour proposer des produits révolutionnaires qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits, ainsi que pour fournir des aliments plus sains à une population croissante dans le monde entier. Notre objectif initial consiste à utiliser notre position de leader dans l'ingénierie ciblée des génomes afin de développer et de commercialiser les meilleures cellules CAR T allogéniques dans leur catégorie, dans le domaine de l'immuno-oncologie.

Immunothérapie

La promesse de l'immuno-oncologie repose sur la capacité à entraîner le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules tumorales qui, sinon, échappent à la surveillance immunitaire. De récentes avancées en immuno-oncologie ont montré que l'exploitation de la capacité du système immunitaire à combattre des cellules tumorales pouvait potentiellement guérir certains cancers.

En se fondant sur ces avancées, l'immuno-oncologie est devenue une nouvelle frontière pour les traitements, et nous pensons qu'elle constitue l'un des domaines de développement les plus prometteurs en oncologie.

Nos plateformes et portefeuilles de technologies propriétaires

TALEN® – Technologie propriétaire de modification génique ciblée

La structure de nucléase phare que nous utilisons pour la modification génique ciblée est fondée sur une catégorie de protéines tirées d'effecteurs de type activateur de transcription, ou « TALE ». Les produits TALEN® sont conçus en fusionnant le domaine de coupure de l'ADN d'une nucléase aux domaines des TALE, qui peuvent être façonnés sur mesure pour reconnaître spécifiquement une séquence d'ADN unique. Ces protéines de fusion servent de

« ciseaux à ADN » faciles à cibler pour les applications d'ingénierie des génomes et nous permettent de réaliser des modifications génomiques ciblées comme l'insertion, la délétion, la réparation et le remplacement de séquences dans les cellules vivantes.

Nous pensons que les avantages clefs de la technologie TALEN® sont :

- *La précision.* Il est possible de concevoir un TALEN® qui coupera spécifiquement l'ADN dans n'importe quelle région sélectionnée au sein de n'importe quel gène choisi, pour obtenir le résultat génétique souhaité sur n'importe quel gène de n'importe quelle espèce vivante.
- *La spécificité et la sélectivité.* Les TALEN® peuvent être conçus pour limiter leur clivage d'ADN à la seule séquence souhaitée et pour éviter de couper ailleurs dans le génome. Ce paramètre est essentiel, en particulier pour des applications thérapeutiques, car des modifications génomiques indésirables pourraient potentiellement provoquer des effets dommageables pour le patient. En outre, la modification génique ciblée nécessite uniquement une présence transitoire de TALEN®, préservant ainsi l'intégrité et la fonctionnalité du génome des cellules T.
- *L'efficacité.* Un grand pourcentage de cellules T traitées par TALEN® porte la modification génomique souhaitée. Par exemple, dans nos tests de routine, environ 70% des cellules traitées par TALEN® pour inactiver un gène portent la modification génomique souhaitée. Nous pensons que la très grande efficacité de TALEN® sera importante pour la rentabilité d'un processus de fabrication impliquant la génération de cellules T génétiquement modifiées.

PulseAgile – Technologie d'électroporation

Afin de procéder à des modifications géniques ciblées, nous utilisons notre propre technologie d'électroporation, PulseAgile, pour introduire des nucléases à l'intérieur de cellules T où elles peuvent accéder à l'ADN de la cellule. L'électroporation permet aux molécules d'ARN messager, ou « ARNm », codant la nucléase, d'entrer dans la cellule, où elles sont traduites en protéine nucléase qui peut couper dans l'ADN cellulaire. Les molécules d'ARNm sont rapidement dégradées par la cellule, ce qui signifie que la nucléase est exprimée uniquement pendant un court laps de temps.

L'électroporation PulseAgile utilise une forme unique d'onde de champ électrique qui, en combinaison avec une solution tampon propriétaire, permet aux molécules, comme les nucléases, d'entrer efficacement dans la cellule tout en maintenant un pourcentage élevé de cellules viables. La technologie PulseAgile est particulièrement efficace du fait de la forme du champ électrique qui inclut des pics à haute tension qui sont optimisés pour créer des ouvertures transitoires dans la membrane cellulaire, suivis d'impulsions à tension plus basses qui aident l'ARNm à migrer vers l'intérieur des cellules. En outre, PulseAgile est optimisée pour préserver une viabilité cellulaire élevée et est donc adaptée à une fabrication à grande échelle.

Notre portefeuille en immuno-oncologie

Nos principaux produits candidats en immuno-oncologie, que nous appelons « UCARTs », sont tous des cellules CAR T allogéniques modifiées afin d'être utilisées pour le traitement de tout patient souffrant d'un type particulier de cancer. Chaque produit candidat UCART cible un antigène tumoral sélectionné et porte des attributs spécifiquement façonnés, comme la compatibilité avec des traitements spécifiques que les patients souffrant de cancer peuvent recevoir. UCART est la première ligne de produits thérapeutiques que nous développons avec notre plateforme de modification génique ciblée pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits dans le domaine de l'oncologie. Hormis UCART19 pour lequel une demande d'autorisation d'entrer en étude clinique a été soumise auprès de la MHRA (Royaume-Uni) en décembre 2015, nos produits candidats sont actuellement en phase préclinique. En cas de succès des essais cliniques, un produit candidat peut atteindre le marché 5 ans après le début de la Phase I. Le tableau suivant met en lumière certains de ces produits candidats qui devraient faire l'objet d'une demande d'essai clinique ou entrer en phase précliniques :

Pipeline

Our lead immuno-oncology product candidates

Product name Targeted Indication	Product development	In Vitro Studies	In Vivo Studies	Manufacturing	CTA/IND filing	Alliance
UCART19 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)						Servier
UCART123 Acute Myeloid Leukemia (AML) / Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)						Wholly-Owned
UCARTCS1 Multiple Myeloma (MM)						Wholly-Owned
UCART38 Multiple Myeloma (MM) / T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL)						Wholly-Owned
UCART22 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)						Wholly-Owned

Calyxt

Notre filiale américaine, Calyxt, Inc. a été fondée en 2010 et met actuellement l'accent sur le développement et la commercialisation de produits végétaux. Alors que la population mondiale continue d'augmenter, le marché alimentaire mondial suit la même tendance. En exploitant notre plateforme d'ingénierie dédiée aux plantes et le potentiel transformant de la modification génique ciblée, nous visons à créer des produits alimentaires présentant des avantages pour la santé du consommateur, pour l'adaptation aux changements climatiques ou portant des améliorations nutritionnelles qui répondent aux besoins d'une population croissante. Nous pensons avoir l'opportunité unique de développer des produits à un coût bien inférieur à celui des plantes transgéniques actuellement développées et dans des délais plus courts.

Nos forces

Nous pensons que notre position de leader dans le domaine de la modification génique ciblée est fondée sur les atouts concurrentiels suivants :

- ***Une technologie propriétaire de modification génique ciblée offrant une précision et une efficacité élevées.*** Associés à 16 ans d'expérience dans le domaine de l'ingénierie des génomes, nos outils phares, TALEN® et PulseAgile, nous permettent de modifier ou d'inactiver efficacement n'importe quel gène cible de manière très efficace, spécifique et précise.
- ***Une nouvelle approche des CAR T : des traitements par cellules CAR T allogéniques, « sur étagère », et portant des modifications géniques ciblées.*** Nous concevons nos produits candidats pour leur conférer des attributs cliniques souhaités. À travers la modification et l'ingénierie des génomes des cellules T, nous avons pu développer des cellules CAR T intelligentes qui peuvent posséder les propriétés suivantes :
 - *Allogéniques et non-alloréactifs avec un gène suicide.* Nous pensons être capables d'inhiber le mécanisme qui provoque l'attaque, par les cellules T dérivées de donneur, des tissus sains d'un patient receveur, tout en préservant leur capacité à attaquer les cellules tumorales. Nous modifions également des produits candidats fondés sur des cellules T pour inclure un gène suicide qui nous permet de provoquer leur élimination en administrant un médicament au patient.
 - *Compatibilité avec les traitements oncologiques simultanés.* Nous concevons nos produits candidats fondés sur des cellules T pour qu'ils soient compatibles avec les traitements de référence en oncologie, y compris les stéroïdes et des médicaments comme l'alemtuzumab, la fludarabine et la clofarabine, qui, sans cette ingénierie, altèrent ou détruisent les fonctions des cellules T ou agissent comme des agents lympho-déplétant ciblant les cellules cancéreuses du patient et affaiblissant le système immunitaire.
 - *Capacité à contourner les régulateurs de contrôles immunologiques.* Nos produits candidats fondés sur des cellules CAR T sont conçus pour contourner certains éléments du système immunitaire qui limitent son activité, autrement connus sous le nom de régulateurs de checkpoints immunologiques. Les régulateurs de checkpoints immunologiques peuvent protéger la tumeur du système immunitaire et restreindre de façon excessive – ou réguler négativement – la réponse immunitaire.
 - *Nouvelle architecture CAR multi-chaîne.* Nous développons actuellement une nouvelle architecture de CAR qui ajoute de multiples domaines fonctionnels extracellulaires ou intracellulaires. Cette approche multi-chaîne est destinée à créer des CARs ayant une activité et une spécificité améliorées et donc une gamme d'applications étendue.
 - *Production commercialement extensible selon un processus de fabrication compatible avec les normes cGMP.* Nous développons actuellement un processus de fabrication très rentable et robuste. Nos produits candidats sont conçus pour être congelés, « sur étagère », et destinés à faire l'objet d'une production commercialement extensible selon de bonnes pratiques de fabrication, qui sont compatibles avec les réglementations de la *Food and Drug Administration*

américaine, ou « FDA », ou avec des normes comparables dans d'autres juridictions.

- *Validation à travers des alliances stratégiques avec Pfizer et Servier en oncologie.* Nous avons conclu une alliance avec Servier pour le développement de UCART19 et d'autres candidats produits. En novembre 2015, nous avons signé avec Servier un avenant à notre accord de collaboration, portant notamment sur le candidat médicament UCART19, et selon lequel Servier a exercé son option d'acquérir les droits mondiaux exclusifs pour continuer le développement et commercialiser UCART19, dont la Phase 1 de l'étude clinique est destinée pour la leucémie lymphoblastique aiguë (ALL). Servier a annoncé avoir conclu avec Pfizer un accord exclusif de collaboration et de licence visant à développer conjointement et à commercialiser UCART19. En vertu de cet avenant, nous avons reçu un paiement initial de 35,6 millions d'euros (38,5 millions de dollars) à la signature et nous pourrions percevoir, en plus de redevances sur les ventes et de financements pour la R&D, jusqu'à 895 millions d'euros (974 millions de dollars) sous la forme de paiements résultant d'exercices d'options, et de paiements d'étapes de développement et de ventes.
- *Notre alliance avec Pfizer vise à développer d'autres immunothérapies par cellules CAR T dans le domaine de l'oncologie.* Conformément aux dispositions de cette alliance stratégique, nous pouvons recevoir des paiements de Pfizer pouvant atteindre 2,9 milliards de dollars, incluant un paiement initial de 80,0 millions de dollars et jusqu'à 2,8 milliards de dollars au titre de paiements potentiels de jalons cliniques et commerciaux. Dans le cadre de cette collaboration, Pfizer a également acheté 10 % de nos actions ordinaires pour 25,8 millions d'euros (35,3 millions de dollars). Nous pensons que ces deux opérations stratégiques nous confèrent un bon positionnement concurrentiel dans le domaine prometteur de l'immuno-oncologie et ajoutent des ressources financières et cliniques supplémentaires à nos programmes.
- **Vaste portefeuille de brevets.** Nous possédons 103 familles de brevets (qui comprennent environ 66 brevets délivrés et 302 demandes de brevets), et avons des licences une trentaine de familles de brevets. Notre portefeuille de propriété intellectuelle protège de façon significative nos produits candidats et les plateformes technologiques dont nous sommes propriétaires.