

DOCUMENT
DE RÉFÉRENCE
2007



REMARQUES GÉNÉRALES	2	15 RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	111
1 PERSONNES RESPONSABLES	3	15.1 Montant global des rémunérations et avantages en nature attribués aux dirigeants	112
1.1 Responsable du document de référence	4	15.2 Actions de la Société attribuées gratuitement aux mandataires sociaux	113
1.2 Attestation du responsable du document de référence	4	15.3 Options de souscription ou d'acquisition d'actions octroyées aux mandataires sociaux	113
1.3 Responsables de l'information	4	15.4 Conventions conclues par le Groupe avec ses dirigeants ou ses principaux actionnaires	114
1.4 Calendrier indicatif de la communication financière	4	15.5 Prêts et garanties accordés aux dirigeants	114
2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	5	16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	115
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	6	16.1 Organisation des organes d'administration et de direction de la Société	116
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	6	16.2 Contrats de service entre les membres des organes d'administration et de Direction et la Société	119
2.3 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe	6	16.3 Les comités du Conseil d'administration	119
3 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	7	16.4 Contrôle interne	121
4 FACTEURS DE RISQUES	11	17 SALARIÉS	132
4.1 Risques propres au Groupe et à son organisation	12	17.1 Ressources humaines	134
4.2 Risques liés à l'industrie pharmaceutique	18	17.2 Intéressement du personnel	142
4.3 Risques juridiques	22	18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	145
4.4 Risques financiers	23	18.1 Identification des actionnaires	146
4.5 Assurances et couvertures des risques	24	18.2 Droits de vote des actionnaires	147
5 INFORMATIONS RELATIVES À LA SOCIÉTÉ ET AU GROUPE	25	18.3 Pactes d'actionnaires, engagements de conservation et concert	147
5.1 Histoire et évolution de la Société et du Groupe	26	18.4 Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle de la Société	148
5.2 Investissements	29	18.5 Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	149
6 APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE	31	19 OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS	150
6.1 Principales activités	32	20 INFORMATION FINANCIÈRE CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ	151
6.2 Principaux marchés sur lesquels intervient le Groupe	43	20.1 Comptes consolidés 2007	152
6.3 Événements exceptionnels ayant influencé les informations mentionnées aux paragraphes 6.1 et 6.2	45	20.2 Comptes sociaux 2007	218
6.4 Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets, de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	47	21 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	239
6.5 Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de la Société concernant sa position concurrentielle	48	21.1 Capital social	240
6.6 Réglementation	48	21.2 Statuts	246
7 STRUCTURE JURIDIQUE DU GROUPE	51	21.3 Dividendes	248
7.1 Relations mère-filiales	52	21.4 Marché des actions Ipsen	249
7.2 Organigramme	52	22 CONTRATS IMPORTANTS	251
7.3 Restructurations	53	22.1 Accords dans les domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe	252
8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	55	22.2 Accords en médecine générale	260
8.1 Sites industriels, propriétés immobilières et équipements	56	22.3 Autres accords	262
8.2 Questions environnementales	57	23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	264
9 RAPPORT D'ACTIVITÉ DU GROUPE	61	24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	264
9.1 Événements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice	62	25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	264
9.2 Analyse du résultat	67	26 DOCUMENTS PRÉSENTÉS OU SOUMIS À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DES ACTIONNAIRES DU 4 JUIN 2008	265
10 TRÉSORERIE ET CAPITALAUX	77	26.1 Présentation du rapport du Conseil d'administration à l'assemblée générale	266
10.1 Analyse du tableau des flux de trésorerie	78	26.2 Ordre du jour et texte des résolutions proposées par le conseil d'administration	269
10.2 Analyse de la dette	80	26.3 Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007	272
11 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	81	26.4 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels	272
11.1 Recherche et Développement	82	26.5 Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007	272
11.2 Propriété intellectuelle	88	26.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	272
12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	91	26.7 Rapport des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées	273
12.1 Situation technico-réglementaire en France	92	26.8 Tableau des cinq derniers exercices	273
12.2 Autres mesures de réduction des dépenses de santé publique	92	26.9 Rapport des Commissaires aux comptes sur la réduction de capital par annulation d'actions (résolution à caractère extraordinaire)	273
12.3 Évolutions sur les produits	92	26.10 Rapport des Commissaires aux comptes sur le contrôle interne	274
12.4 Effort de productivité	92	26.11 Rapport spécial du Conseil d'administration sur le programme de rachat d'actions	274
12.5 Chiffre d'affaires du premier trimestre 2008	93	27 AUTRES DOCUMENTS	275
13 PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE RÉSULTAT	95	27.1 Descriptif du programme de rachat d'actions	276
13.1 Prévisions de résultat de la Société	96	27.2 Informations publiées ou rendues publiques au cours des douze derniers mois	277
13.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur des prévisions de résultat	97	27.3 Rapport financier annuel	280
14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	99	27.4 Montant des honoraires versés à chacun des commissaires aux comptes et aux membres de leurs réseaux	280
14.1 Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	100		
14.2 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la Direction générale	108		
14.3 Intérêts des dirigeants dans le capital de la Société et du Groupe au 31 décembre 2007	108		
14.4 Tableau de synthèse des opérations sur titres réalisées par les mandataires sociaux et les dirigeants au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007	109		

Société anonyme au capital de 84 043 183 euros
Siège social : 42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris
419 838 529 R.C.S. Paris

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2007



En application de l'article 212-13 de son règlement général, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 29 avril 2008 sous le numéro R.08-042. Il ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers.

Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement, effectué après examen de la pertinence et de la cohérence de l'information donnée sur la situation de la Société, n'implique pas l'authentification par l'Autorité des marchés financiers des éléments comptables et financiers présentés.

Incorporation par référence :
Conformément aux dispositions de l'article 28 du règlement européen n° 809/2004 du 29 avril 2004, le lecteur est renvoyé au document de référence de la société Ipsen enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 26 avril 2006 sous le numéro R06-0039, pour les informations financières en normes comptables françaises relatives à l'exercice 2005 : rapport de gestion, comptes consolidés historiques et *pro forma* (incluant les rapports des Commissaires aux comptes). Conformément

aux dispositions de l'article 28 du règlement européen n° 809/2004 du 29 avril 2004, le lecteur est renvoyé au document de référence de la société Ipsen enregistré par l'Autorité des marchés financiers le 23 mai 2007 sous le numéro R07-0076, pour les informations financières établies selon le référentiel IFRS (*International Financial Reporting Standard*) relatives à l'exercice 2006 : rapport de gestion et comptes consolidés historiques (incluant les rapports des Commissaires aux comptes).

REMARQUES GÉNÉRALES

Dans le présent document de référence, sauf indication contraire, les termes « Société » et « Ipsen » renvoient à la société Ipsen S.A. et le terme « Groupe » renvoie à Ipsen et ses filiales et participations.

Le présent document de référence contient des indications sur les objectifs et prévisions du Groupe, notamment dans le chapitre 13. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaite », « pourrait », etc. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment aux aléas de toute activité de recherche et développement ainsi qu'à l'environnement économique, financier, concurrentiel, réglementaire et climatique. En outre, la matérialisation de certains risques décrits au chapitre 4 – « Facteurs de risques » du présent document de référence est susceptible d'avoir un impact sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs et prévisions. Par ailleurs, la réalisation des objectifs et prévisions suppose le succès de la stratégie présentée au paragraphe 6.1.1.2 du chapitre 6 « Stratégie » du présent document de référence.

La Société ne prend aucun engagement ni ne donne aucune garantie sur la réalisation des objectifs et prévisions figurant dans le présent document de référence.

Les investisseurs sont invités à examiner attentivement chacun des facteurs de risques décrits aux paragraphes 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 et 4.5 du présent document de référence (présentés par ordre d'importance décroissante au sein des paragraphes 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4) avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou ses objectifs et prévisions. En outre, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par le Groupe, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent document de référence contient en outre des informations relatives aux marchés sur lesquels le Groupe est présent. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Compte tenu des changements très rapides qui marquent le secteur pharmaceutique en France et dans le monde, il est possible que ces informations s'avèrent erronées ou ne soient plus à jour.

Les déclarations prospectives, les objectifs et prévisions figurant dans le présent document de référence peuvent être affectées par des risques connus et inconnus, des incertitudes et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations du Groupe soient significativement différents des objectifs et prévisions formulés ou suggérés. Ces facteurs peuvent inclure les évolutions de la conjoncture économique et commerciale, de la réglementation, ainsi que les facteurs exposés dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence.

1

PERSONNES RESPONSABLES

1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	4
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE	4
1.3	RESPONSABLES DE L'INFORMATION	4
1.4	CALENDRIER INDICATIF DE LA COMMUNICATION FINANCIÈRE	4

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Monsieur Jean-Luc Bélingard, Président-Directeur général d'Ipsen.

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant au chapitre 26 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières historiques et prévisionnelles présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en pages 97, 217, 234 et 235 du présent document de référence.

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2005 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux figurant au chapitre 20.3.4 du Document de référence 2005. Ces comptes et le rapport des contrôleurs légaux sont incorporés par référence conformément à l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004. Sans remettre en cause l'opinion qu'ils ont exprimée sur ces comptes, les contrôleurs légaux, dans leur rapport général sur les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2005 attirent l'attention du lecteur sur les changements de méthode comptable survenus suite à la première application des règlements CRC n° 2002-10 concernant l'amortissement et la dépréciation des actifs et CRC n° 2004-06 relatif à la définition, la comptabilisation et l'évaluation des actifs.»

Jean-Luc Bélingard,
Président-Directeur général

1.3 RESPONSABLES DE L'INFORMATION

Claire Giraut

Directeur administratif et financier

David Schilansky

Directeur des relations avec les investisseurs

Ipsen

42, rue du Docteur Blanche

75016 Paris

Téléphone : +33 (0)1 44 30 43 43

Télécopie : +33 (0)1 44 30 43 21

investor.relations@ipsen.com

www.ipsen.com

1.4 CALENDRIER INDICATIF DE LA COMMUNICATION FINANCIÈRE

29 avril 2008 : Chiffre d'affaires du premier trimestre 2008

4 juin 2008 : Assemblée générale annuelle

31 juillet 2008 : Chiffre d'affaires du premier semestre 2008

29 août 2008 : Résultat du premier semestre 2008

30 octobre 2008 : Chiffre d'affaires des neuf premiers mois de 2008

2

CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	6
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS	6
2.3	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE	6

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

Deloitte & Associés

Représenté par M. Christophe Perrau
185, avenue Charles de Gaulle
B.P. 136
92524 Neuilly-sur-Seine Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 10 avril 2002, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2009.

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.
Représenté par Mme Catherine Porta
1, cours Valmy
92923 Paris-La Défense Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 18 juin 2005, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2010.

2.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS

B.E.A.S.

Représenté par M. Alain Pons
7-9, villa Houssay
92524 Neuilly-sur-Seine Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 10 avril 2002, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2009.

M. Jean-Paul Vellutini

1, cours Valmy
92923 Paris-La Défense Cedex

Première nomination lors de l'Assemblée générale du 18 juin 2005, mandat venant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2010.

2.3 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE

(en milliers d'euros)	Deloitte & Associés				KPMG Audit			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
Émetteur	130	121	26 %	22 %	188	364	29 %	32 %
Filiales intégrées globalement	329	420	67 %	78 %	366	619	57 %	55 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes								
Émetteur								
Filiales intégrées globalement	33		7 %		15		2 %	
Sous-total	492	541	100 %	100 %	569	983	88 %	87 %
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
Juridique, fiscal, social					73	147	12 %	13 %
Autres								
Sous-total	0	0	0 %	0 %	73	147	12 %	13 %
Total	492	541	100 %	100 %	642	1 130	100 %	100 %

3

INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Le chiffre d'affaires du Groupe a atteint 920,5 millions d'euros, en hausse de 6,8 % par rapport à 2006, tirée par la performance des médicaments des domaines de l'endocrinologie et des désordres neuromusculaires, en hausse de 19,7 % et 13,6 % respectivement sur la période, ainsi que par la bonne performance des produits en gastroentérologie à l'international, en hausse de 9,2 % d'une année sur l'autre. Ces hausses ont été partiellement compensées par un ralentissement des ventes en France, notamment de Tanakan® et de Ginkor Fort®, dû notamment aux baisses de leur prix intervenues respectivement en juillet 2007 et mars 2006. Le chiffre d'affaires du Groupe a subi en 2007 un effet prix négatif de 17,9 millions d'euros, représentant 2,1 points de croissance. La performance affichée par le Groupe est en ligne avec son objectif de croître son chiffre d'affaires de 6,5 à 7,5 % fixé il y a un an.

Les autres produits de l'activité se sont élevés à 73,3 millions d'euros en 2007, en baisse de 12,3 % par rapport à 2006, expliqué principalement par l'arrêt des facturations des prestations de R&D dans le cadre d'alliance avec des tiers, notamment au titre du contrat signé avec Roche pour le développement de BIM 51077.

Les produits des activités ordinaires se sont donc élevés à 993,8 millions d'euros, en augmentation de 5,1 % par rapport à 2006, légèrement au-dessus de l'objectif de croître ces derniers de 4,0 à 5,0 % fixé par le Groupe il y a un an.

Les dépenses de R&D se sont élevées à 184,7 millions d'euros, en augmentation de 3,6 % par rapport à 2006, malgré la baisse de la prise en charge des coûts de Recherche et Développement de certains produits (notamment le BIM 51077) par des tiers dans le cadre de partenariats. Ceci a impliqué une augmentation de 7,9 % des dépenses de R&D autofinancées par le Groupe d'une année sur l'autre.

Le résultat opérationnel s'est élevé à 208,9 millions d'euros cette année, en hausse de 11,6 % par rapport à l'année dernière, malgré l'impact négatif important des baisses de prix dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest, et la réduction des autres produits de l'activité. Il atteint 22,7 % des ventes, comparé à 21,7 % l'année dernière.

Le taux effectif d'impôt du Groupe s'est élevé à 25,3 % du résultat des activités poursuivies avant impôt, et hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux effectif d'impôt publié de 21,8 % une année auparavant, et avec un taux effectif récurrent de 25,9 % en 2007 (le taux effectif récurrent est égal au taux effectif d'impôt corrigé des éléments fiscaux à caractère non récurrent, notamment l'impact de la reconnaissance d'actifs nets d'impôts différés ou l'utilisation de déficits reportables antérieurs non reconnus dans l'impôt différé).

La quote-part dans le résultat des entreprises associées a représenté une charge de 8,8 millions d'euros (- 12,0 millions de dollars), correspondant en totalité à la quote-part du Groupe dans les pertes de Tercica Inc., établies selon les normes IFRS, au cours de l'année 2007. Tercica Inc. est mise en équivalence dans les comptes du Groupe depuis octobre 2006.

Le résultat consolidé s'est élevé à 151,1 millions d'euros, est en hausse de 4,5 %, contre 144,5 millions d'euros en 2006.

Le flux net de trésorerie lié à l'activité a représenté 176,0 millions d'euros en 2007, comparé à 327,6 millions d'euros une année auparavant où le Groupe avait bénéficié d'importants encaissements dans le cadre de ses partenariats. Au 31 décembre 2007, la trésorerie nette du Groupe s'élevait à 240,9 millions d'euros, comparé à une trésorerie nette de 283,7 millions d'euros une année plus tôt.

La somme des paiements échelonnés déjà encaissés et non encore reconnus dans le compte de résultat représentait un total de 218,7 millions d'euros au 31 décembre 2007, contre 184,3 millions une année plus tôt.

(en millions d'euros)	2007	2006	% Variation 2007/2006
Compte de résultat			
Chiffre d'affaires	920,5	861,7	6,8 %
Autres produits de l'activité	73,3	83,6	(12,3 %)
Produits des activités ordinaires	993,8	945,3	5,1 %
Résultat opérationnel	208,9	187,2	11,6 %
Marge opérationnelle (en % CA)	22,7 %	21,7 %	
Résultat consolidé (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen)	150,6	144,0	4,6 %
Résultat dilué par action (en euros)	1,79	1,71	
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice :			
<i>Sur une base non diluée</i>	83 875 853	84 000 717	
<i>Sur une base diluée</i>	83 972 411	84 024 179	
Bilan			
Autres immobilisations incorporelles	89,2	68,2	
Autres actifs non courants	185,3	147,3	
Autres passifs non courants	221,0	195,4	
Trésorerie			
Flux de trésorerie lié à l'activité	176,0	327,6	
Trésorerie ⁽¹⁾	217,8	252,9	

(1) Trésorerie : Trésorerie et équivalents de trésorerie et titres de placement de trésorerie sous déduction des concours et emprunts bancaires, autres passifs financiers et après réintégration des instruments financiers.

Depuis sa première cotation sur le marché réglementé, le Groupe a notamment fourni des objectifs de croissance du chiffre d'affaires, de ces produits des activités ordinaires, ainsi qu'un objectif de résultat opérationnel exprimé, en pourcentage de son chiffre d'affaires.

4

FACTEURS DE RISQUES

4.1	RISQUES PROPRES AU GROUPE ET À SON ORGANISATION	12
4.1.1	Dépendance vis-à-vis des produits	12
4.1.2	Dépendance vis-à-vis du prix des médicaments et de leur inclusion sur la liste des médicaments remboursables	12
4.1.3	Utilisation de matières dangereuses	13
4.1.4	Incertitude de l'homologation des produits en développement	14
4.1.5	Dépendance vis-à-vis de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	14
4.1.6	Dépendance vis-à-vis de tiers pour assurer le succès du portefeuille de Recherche et Développement	15
4.1.7	Dépendance vis-à-vis de tiers pour développer et commercialiser certains produits	15
4.1.8	Dépendance vis-à-vis des pouvoirs publics pour l'obtention d'approbations réglementaires	16
4.1.9	Risque sur les droits de propriété intellectuelle du Groupe	16
4.1.10	Risques liés à l'importance des capitaux requis par l'activité du groupe	16
4.1.11	Risques liés aux activités internationales du Groupe	17
4.1.12	Dépendance vis-à-vis de certains cadres dirigeants et scientifiques	17
4.1.13	Dépendance vis-à-vis de son outil de production	17
4.2	RISQUES LIÉS À L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	18
4.2.1	Risques liés à la concurrence sur le marché	18
4.2.2	Risques liés à l'insuccès de la Recherche et Développement	18
4.2.3	Dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication de certains de ses produits	19
4.2.4	Risques liés aux ruptures d'approvisionnement et autres perturbations	19
4.2.5	Dépendance vis-à-vis des droits de propriété intellectuelle du Groupe	19
4.2.6	Risques liés à la contrefaçon des brevets	20
4.2.7	Risques liés à la contrefaçon des produits du Groupe	20
4.2.8	Risques en matière de responsabilité-produit	20
4.2.9	Risques environnementaux	21
4.2.10	Risques liés aux produits vendus pour des usages non autorisés et aux médicaments génériques	21
4.3	RISQUES JURIDIQUES	22
4.3.1	Le principal actionnaire de la Société détient un pourcentage significatif du capital et des droits de vote de la Société	22
4.3.2	Le cours des actions de la Société peut être volatile	22
4.3.3	Procédures judiciaires ou administratives	22
4.4	RISQUES FINANCIERS	23
4.4.1	Risques de marché	23
4.4.2	Risques de change	23
4.4.3	Risques de taux	23
4.4.4	Risques de liquidité	23
4.4.5	Risques d'évaluation des instruments dérivés	23
4.5	ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES	24

Le Groupe exerce son activité dans un environnement qui connaît une évolution rapide et fait naître pour le Groupe de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à examiner attentivement chacun des risques décrits ci-dessous (et présentés par ordre d'importance décroissante au sein des paragraphes 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4) ainsi que l'ensemble des informations contenues dans le présent document de référence. Les risques et incertitudes présentés ci-dessous ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face. D'autres risques et incertitudes dont le Groupe n'a pas actuellement connaissance ou qu'il ne considère pas comme

étant significatifs pourraient également avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

Le Groupe est doté d'une fonction « assurance et gestion des risques » qui est placée sous l'autorité du Secrétariat général, rattaché à la Direction Financière, qui est décrite au paragraphe 16.4.4.3.4 du rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par le Groupe figurant au paragraphe 16.4.1 du présent document de référence.

4.1 RISQUES PROPRES AU GROUPE ET À SON ORGANISATION

4.1.1 Dépendance vis-à-vis des produits

Le Groupe dépend de deux produits, Décapeptyl® et Tanakan®, pour une partie importante de son chiffre d'affaires.

Décapeptyl®. En 2007, ce produit a réalisé un chiffre d'affaires de 235,1 millions d'euros représentant environ 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe. Du fait de ce pourcentage élevé dans son chiffre d'affaires consolidé, le Groupe est exposé à des risques significatifs qui pourraient résulter de facteurs tels que le développement de produits concurrents ou de produits génériques, l'adoption de décisions réglementaires défavorables ou le dépôt de réclamations en relation avec des vices ou des effets secondaires liés à ce produit. Si le Groupe devait faire face à l'une de ces difficultés, ceci pourrait, le cas échéant, avoir un impact significativement défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats. Les formulations de Décapeptyl® commercialisées par le Groupe comprennent une formulation journalière, une formulation d'une durée d'un mois et une formulation d'une durée de trois mois. Le Groupe a conclu un accord avec Debiopharm aux termes duquel le Groupe a accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont

terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008. Certains concurrents du Groupe développent également des formulations à libération supérieure à 3 mois, dont certaines sont déjà commercialisées aux Etats-Unis et en Europe. Le premier lancement est celui d'Eligard® (Astellas) 6 mois, qui a reçu, le 1^{er} mars 2007, son autorisation de mise sur le marché en Allemagne. Par ailleurs, l'année 2007 a été marquée par l'arrivée de médicaments « similaires » au médicament leader mondial (leuprorelina acetate) dont notamment Leuproline® et Leupro® en présentation 1 mois et 3 mois, lancés en Allemagne en août 2007. La commercialisation de ces formulations sur les territoires dans lesquels Décapeptyl® est commercialisé est susceptible d'affecter le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe.

Tanakan®. En 2007, ce produit a réalisé un chiffre d'affaires de 119,3 millions d'euros dont 65,8 % en France (soit 13 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe). Le 25 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités a annoncé le maintien de la prise en charge à 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire des vasodilatateurs, dont Tanakan®. A la demande des autorités, le prix de ce médicament a été diminué de 10 % le 1^{er} juillet 2007.

4.1.2 Dépendance vis-à-vis du prix des médicaments et de leur inclusion sur la liste des médicaments remboursables

Le Groupe dépend de la fixation du prix des médicaments et du possible retrait de certains médicaments de la liste des produits remboursables par les gouvernements et par les autorités réglementaires compétentes des pays dans lesquels le Groupe opère.

Le Groupe fait face de manière générale à des incertitudes quant à la fixation des prix de tous ses produits dans la mesure où les prix des médicaments ont fait l'objet, au cours des dernières années, de fortes pressions en raison de divers facteurs parmi lesquels :

- la tendance des gouvernements et des fournisseurs de soins médicaux à préconiser l'utilisation de médicaments génériques au travers, dans plusieurs pays, de lois relatives

à la substitution générique, lesquelles autorisent ou exigent que les pharmaciens délivrant des médicaments substituent autant que possible un médicament générique moins onéreux à un médicament du laboratoire pharmaceutique d'origine ;

- le contrôle des prix imposé par les gouvernements dans de nombreux pays ;
- d'autres mesures restrictives qui limitent l'augmentation des coûts des services médicaux ; et
- les importations parallèles qui permettent aux négociants d'utiliser les écarts de prix entre les marchés en achetant à des prix minorés des médicaments sur certains marchés pour les revendre sur d'autres marchés à des prix plus élevés.

Les baisses de prix des médicaments, tant d'origine administrative que du fait de la pression commerciale dans certains pays, ont affecté négativement le chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2007 à hauteur de 17,9 millions d'euros par rapport à la même période en 2006, soit une réduction de 2,1 points du taux de croissance du chiffre d'affaires à fin décembre 2007.

Le succès commercial des produits du Groupe dépend en partie de la quote-part de leur prix remboursée aux patients par les compagnies d'assurance maladie privées, les organismes d'assurance maladie ou dans le cadre des programmes de santé publique.

Une poursuite de la vente d'un médicament en circuit OTC (de gré à gré) après déremboursement ne prémunit pas nécessairement contre la baisse du chiffre d'affaires ; le facteur déterminant devenant l'acceptation par le patient de prendre à sa charge le coût du traitement. On constate, sur la base d'autres déremboursements en France comme dans d'autres pays européens, que les produits concernés par de telles mesures accusent en général une baisse de leur chiffre d'affaires.

Ainsi, dans l'hypothèse où un médicament commercialisé par le Groupe et dont le produit des ventes représenterait une part significative du chiffre d'affaires venait à faire l'objet d'une mesure de déremboursement, cette mesure serait susceptible d'avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe. Le Groupe conserverait cependant la faculté de conclure un accord avec un partenaire pour la commercialisation en circuit OTC de ses médicaments qui feraient l'objet d'une mesure de déremboursement, ce qui serait susceptible de limiter au moins partiellement l'incidence défavorable d'une éventuelle mesure de déremboursement sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

4.1.3 Utilisation de matières dangereuses

Le Groupe utilise des matières dangereuses dans l'exercice de son activité et toute réclamation concernant la manutention, l'entreposage ou le traitement impropre de ces matières pourrait se révéler onéreuse.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe ainsi que ses essais pré-cliniques, ses essais cliniques, ses activités liées à la fabrication et à la distribution impliquent l'entreposage, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses, de toxines, d'agents chimiques et biologiques, ainsi que de molécules radioactives. Le Groupe est assujéti aux lois et règlements régissant l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manutention et le traitement de tels matières et déchets. Bien que le Groupe estime que les mesures de sécurité qu'il prend au titre de la manutention et du traitement

Une illustration de ces risques figure ci-dessous :

- **En France**, le prix de Ginkor Fort® a été réduit de 15 % en février 2006. Ginkor Fort® a généré 38,2 millions d'euros de ventes en France en 2006. Le 25 janvier 2006, les autorités françaises ont annoncé leur décision de réduire le taux de remboursement de Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1^{er} février 2006 et jusqu'au 31 décembre 2007 puis de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008.
- **Le prix de NutropinAq®** a également été réduit en France de 7 % le 1^{er} août 2006 suite à une décision du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).
- Les autorités de santé françaises ont également annoncé pour le produit Artotec® de Pfizer, dont la promotion a été confiée à Ipsen en 2006, une baisse du taux de remboursement de 65 % à 35 % et une baisse de prix de 7 % à compter du 1^{er} janvier 2007.
- Le 26 octobre 2006, le Ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Par ailleurs, le Ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au Journal Officiel.
- Le Ministère de la Santé au Royaume-Uni a approuvé une nouvelle liste de prix effective au 1^{er} juin 2007 et affichant des augmentations de prix de 6,7 % à 9,6 % pour Dysport®, Somatuline® et NutropinAq® en contrepartie des réductions de chiffre d'affaires Décapeptyl® ayant dépassé les objectifs de PPRS mis en place en 2005.

des matières dangereuses satisfont aux normes prescrites par les lois et règlements en vigueur, le risque de contamination accidentelle ou de blessure causée par des matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. Dans le cas d'un accident, le Groupe pourrait être tenu pour responsable de tous dommages en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par le Groupe, voire ne pas être couverte par celles-ci. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture d'assurance à des conditions satisfaisantes, voire une couverture d'assurance quelconque. Le Groupe pourrait encourir des frais importants pour se conformer aux lois et règlements relatifs à l'environnement actuellement en vigueur ou futurs.

4.1.4 Incertitude de l'homologation des produits en développement

De nombreux produits que le Groupe développe sont encore aux tout premiers stades de développement et le Groupe ne peut être certain que ces produits seront homologués par les autorités réglementaires compétentes ni que leur commercialisation sera couronnée de succès.

Si les produits que le Groupe développe ne sont pas qualifiés lors des essais cliniques et pré-cliniques ou s'ils ne sont pas homologués par les autorités réglementaires, cette situation aura une incidence négative sur la croissance du Groupe. Parmi les 22 principaux programmes de développement poursuivis par le Groupe, quatre sont en phase d'essais pré-cliniques, quatre sont en phase I d'essais cliniques et quatorze sont en phase II ou en phase III d'essais cliniques ou en procédure d'approbation réglementaire. Plusieurs années peuvent s'écouler avant qu'un produit ne soit homologué et il se peut que le Groupe ne réussisse pas à lancer certains de ses nouveaux produits sur le marché. Un nouveau produit peut en outre apparaître prometteur à une étape préparatoire de développement ou après des essais cliniques mais ne jamais être lancé sur le marché ou l'être mais ne pas se vendre pour différentes raisons, notamment :

- des produits peuvent s'avérer inefficaces ou causer des effets secondaires supérieurs à leurs bénéfices thérapeutiques lors des essais pré-cliniques ou cliniques ;
- le Groupe pourrait ne pas parvenir à concevoir des essais cliniques adéquats pour des produits ayant donné satisfaction lors des essais pré-cliniques ou au tout début des essais cliniques ;
- le Groupe pourrait ne pas obtenir des autorités réglementaires compétentes les autorisations permettant d'effectuer les essais cliniques nécessaires ou pourrait se voir obligé de répéter les essais pour se conformer aux réglementations des différentes juridictions ;

- le Groupe pourrait ne pas obtenir des autorités réglementaires compétentes les autorisations nécessaires pour vendre ses produits sur certains marchés ou sur tous les marchés ;
- il pourrait s'avérer trop coûteux ou difficile de fabriquer de nouveaux produits sur une grande échelle ;
- la commercialisation de certains produits pourrait être interdite en raison de l'existence de droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- le Groupe pourrait ne pas trouver de distributeur pour commercialiser ses produits ou les partenaires qu'il a dans le cadre de co-développements pourraient décider de ne pas commercialiser ses produits ;
- les produits du Groupe pourraient ne pas rencontrer l'adhésion du marché ;
- les concurrents du Groupe pourraient développer des produits plus efficaces ou qui, pour d'autres raisons, rencontreraient davantage l'adhésion du marché ;
- de nouveaux produits pourraient rendre les produits du Groupe obsolètes ; et
- le Groupe pourrait ne pas parvenir à vendre ses produits à des prix lui permettant de réaliser un retour sur investissement satisfaisant.

4.1.5 Dépendance vis-à-vis de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

Pour fabriquer et commercialiser plusieurs de ses produits, y compris quatre de ses principaux produits, le Groupe dépend de droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers.

Des droits de propriété intellectuelle (notamment des brevets, des savoir-faire et des marques) font l'objet de contrats de licence accordés au Groupe par des tiers qui, soit sont propriétaires de ces droits, soit ont l'autorisation d'en concéder l'utilisation par le biais d'une sous-licence. Quatre des principaux produits du Groupe, Décapeptyl® (dont les ventes ont représenté environ 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2007), Tanakan® (dont les ventes ont représenté environ 13 % du chiffre d'affaires consolidé 2007), Dysport® (dont les ventes ont représenté environ 14 % du chiffre d'affaires consolidé 2007) et Somatuline® (dont les ventes ont représenté environ 11,3 % du chiffre d'affaires consolidé 2007) sont fabriqués et commercialisés sous licence de tiers. Bien que le Groupe entretienne actuellement de bonnes relations avec ces tiers et qu'il ait pris les mesures nécessaires à la protection de ses intérêts dans les contrats qu'il a conclus à cet effet, le Groupe ne peut pas garantir qu'il pourra continuer à bénéficier de ces

droits de propriété intellectuelle ou que les stipulations de ces contrats seront respectées. Par exemple, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de négocier de nouveaux contrats de licence ou accords de collaboration à l'avenir ou de maintenir à un niveau au moins aussi avantageux les modalités des conventions déjà conclues. En outre, le développement et la vente de certains produits à l'avenir pourraient dépendre des modalités des licences. Enfin, la capacité du Groupe à concéder des licences de brevets exclusives ou des sous-licences de brevets à des tiers pourrait être limitée par des droits détenus par d'autres tiers sur les mêmes brevets ou de ces tiers pour d'autres brevets (à titre d'exemple, voir le paragraphe « Propriété intellectuelle » du produit NutropinAq® figurant dans le paragraphe 6.1.1.3.2 du présent document de référence).

4.1.6 Dépendance vis-à-vis de tiers pour assurer le succès du portefeuille de Recherche et Développement

Le Groupe est dépendant du concours de tiers pour assurer le succès de son portefeuille de Recherche et Développement et l'impossibilité de s'assurer ces concours ou une déficience dans le contrôle exercé sur ces tiers pourraient avoir une incidence négative pour le Groupe.

Le Groupe conclut des accords de collaboration avec des tiers pour enrichir son portefeuille de Recherche et Développement. Le Groupe dépend de la technologie et du savoir-faire de tiers tant pour entreprendre des recherches sur des nouvelles molécules que pour effectuer des essais pré-cliniques et cliniques. Le succès du Groupe dépend de la qualité des partenaires qu'il parvient à réunir et des performances de ces partenaires dans l'exécution de leurs obligations dans le

cadre de ces accords de collaboration. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur selon des modalités acceptables ou de conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions commerciales satisfaisantes. Dans la mesure où le Groupe ne pourrait maintenir ou conclure de tels accords, il devrait développer des produits à ses frais exclusifs. Une telle situation aurait pour conséquence d'augmenter les besoins en capitaux du Groupe ou de limiter ou de retarder son développement dans d'autres domaines. En outre, les partenaires du Groupe pourraient ne pas remplir leurs obligations ou ne pas exécuter celles-ci de façon satisfaisante, ce qui pourrait engendrer des retards et entraîner des dépenses pour le Groupe.

4.1.7 Dépendance vis-à-vis de tiers pour développer et commercialiser certains produits

Le Groupe dépend de tiers pour développer et commercialiser certains de ses produits, ce qui génère ou est susceptible de générer d'importantes redevances à son profit, mais ces tiers pourraient avoir des comportements portant préjudice aux activités du Groupe.

Le Groupe développe et commercialise certains de ses produits en collaboration avec d'autres sociétés pharmaceutiques. Le Groupe a conclu d'importants accords de collaboration notamment avec Medicis, Bayer, Roche et Tercica Inc.. Les redevances que le Groupe reçoit de certains de ces partenaires contribuent ou pourraient contribuer de façon importante au résultat d'exploitation et à la trésorerie du Groupe. Lorsque le Groupe commercialise ses produits en vertu d'accords de collaboration, il s'expose au risque que certaines décisions, telles que l'établissement des budgets et des stratégies promotionnelles, soient contrôlées par des partenaires du Groupe et que les décisions prises par les partenaires du Groupe aient une incidence négative sur les activités du Groupe conduites en vertu de ces accords. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires rempliront leurs obligations et pourrait ne pas tirer profit de ces accords. En outre, les partenaires du Groupe pourraient choisir de développer leurs nouveaux produits existants plutôt que les

produits commercialisés en collaboration avec le Groupe. Enfin et même s'il dispose de voies de recours contre ses partenaires dans l'hypothèse où ceux-ci lui causeraient un dommage, le Groupe n'est pas en mesure de s'assurer que ses partenaires disposent d'une couverture d'assurance suffisante pour couvrir la totalité de leur responsabilité au titre de leur activité, tant à l'égard des tiers qu'à l'égard du Groupe. Si tel n'était pas le cas, le Groupe pourrait devoir supporter, directement ou indirectement, une partie significative du dommage ainsi causé, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

La défaillance des partenaires du Groupe ou la confrontation avec une concurrence intense pourrait avoir comme conséquence que certains des produits du Groupe (tels par exemple le BIM 51077, Reloxin® ou Somatuline® Autogel®) puissent (i) être retardés ou stoppés dans leur programme de développement, (ii) ne pas être approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA), aux États-Unis ou dans d'autres pays, être approuvés tardivement ou être approuvés pour des indications plus restreintes que celles escomptées, ou (iii) générer des ventes dont le montant serait inférieur à celui attendu. De telles situations pourraient avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe.

4.1.8 Dépendance vis-à-vis des pouvoirs publics pour l'obtention d'approbations réglementaires

Certains produits d'origine biologique du Groupe sont composés de matière active dont le renouvellement des stocks est soumis à l'obtention d'approbations réglementaires. Lorsqu'il fabrique de nouveaux lots de matière active ou qu'il modifie le processus de production de celle-ci, le Groupe doit obtenir de nouvelles approbations réglementaires pour ces lots, préalablement à la commercialisation des produits dont cette matière active constitue l'un des composants. Le Groupe planifie de longue date les études qu'il estime nécessaires à l'obtention de ces approbations dans le temps. Il ne peut toutefois pas garantir que les travaux qui sont menés dans ce cadre auront nécessairement les résultats attendus, ni que

les autorités réglementaires se satisferont du résultat de ces travaux et délivreront les autorisations requises dans les délais nécessaires. Dans l'hypothèse où le Groupe n'obtiendrait pas ces nouvelles approbations ou ne les obtiendrait que dans des délais significativement supérieurs à ceux qu'il envisage, le Groupe pourrait devoir faire face à une rupture de stocks sur les produits dont cette matière active constitue l'un des composants.

Une telle rupture de stocks serait susceptible d'avoir un effet significativement défavorable sur la commercialisation des produits en cause, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière ou les résultats du Groupe.

4.1.9 Risque sur les droits de propriété intellectuelle du Groupe

Les collaborations qu'entretient le Groupe avec des tiers exposent celui-ci au risque de voir les tiers concernés revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions du Groupe ou ne pas assurer la confidentialité de la technologie non brevetée du Groupe.

Le Groupe fournit, sous différentes formes, des informations, données et renseignements aux tiers avec lesquels il collabore (y compris des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées) concernant les recherches, le développement, la fabrication et la commercialisation de ses produits. Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par le Groupe avec ces entités, celles-ci (ou certains de leurs membres) pourraient revendiquer la propriété de droits

de propriété intellectuelle résultant des essais effectués par leurs collaborateurs ou tout autre droit de propriété intellectuelle relatif aux produits du Groupe. Par ailleurs, s'agissant de leurs propres droits de propriété intellectuelle, ces entités pourraient ne pas concéder des licences au Groupe selon des modalités acceptables par celui-ci. Le Groupe dépend également de technologies, de méthodes, de savoir-faire et de données non brevetés qu'il considère comme étant des secrets industriels. La protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre le Groupe et ses employés, ses consultants et certains de ses sous-contractants. Le Groupe ne peut être certain que ces accords ou que tout autre type de protection de ses secrets industriels seront efficaces ou, qu'en cas de violation, des recours satisfaisants pourront être exercés.

4.1.10 Risques liés à l'importance des capitaux requis par l'activité du Groupe

Les activités du Groupe exigent des capitaux importants pour financer son exploitation et ses investissements ; si le Groupe n'était pas en mesure de fournir des fonds supplémentaires en cas de besoin, il pourrait se voir obligé de retarder, de réduire ou d'éliminer certains de ses programmes de développement ou de concéder des droits à des tiers plus tôt que prévu pour développer et commercialiser ses produits.

Le Groupe a besoin de fonds importants pour son fonctionnement. Ses besoins futurs en capitaux dépendront de plusieurs facteurs dont notamment :

- des progrès continus dans les programmes de Recherche et Développement et de l'ampleur de ces programmes ;
- de la portée et des résultats des essais pré-cliniques et cliniques menés par le Groupe ;
- du temps et des frais engagés pour obtenir les autorisations réglementaires ;
- de la capacité du Groupe à maintenir en vigueur les accords de collaboration existants et à conclure de nouveaux accords de collaboration ;

- des coûts liés à l'augmentation de la capacité de fabrication et à une commercialisation efficace ;
- des coûts liés aux besoins en matière de création de nouveaux établissements ;
- des montants des ventes et des redevances provenant des produits actuels et futurs du Groupe ;
- des frais liés à la préparation, au dépôt, à la mise en œuvre procédurale, au maintien et à l'exécution des réclamations relatives aux brevets et aux autres droits de propriété intellectuelle ; et
- des frais liés à l'obtention et au maintien des licences nécessaires à l'utilisation des technologies brevetées.

Bien que le Groupe estime disposer d'une trésorerie suffisante pour financer ses activités actuelles, il pourrait avoir besoin, pour développer ses activités, de réunir des fonds supplémentaires par recours à des augmentations de capital, à l'emprunt, à la conclusion d'accords de collaboration, à la participation à des programmes de recherche parrainés ou à tous autres moyens. Le Groupe ne peut être assuré

de parvenir à lever, selon des modalités satisfaisantes, les fonds dont il aurait, le cas échéant, besoin. S'il ne pouvait y parvenir, le Groupe pourrait devoir retarder, réduire ou abandonner des dépenses relatives à certains programmes de Recherche et Développement, chercher à obtenir un financement par le biais d'accords avec des partenaires collaborant avec lui ou concéder des droits pour développer

et commercialiser de nouveaux produits qu'il aurait préféré développer et commercialiser seul. Ces pratiques sont susceptibles de réduire le profit que pourrait tirer le Groupe des produits concernés. En outre, dans la mesure où le Groupe augmenterait son capital en émettant de nouvelles actions, les participations détenues par les actionnaires du Groupe seraient diluées.

4.1.11 Risques liés aux activités internationales du Groupe

Le Groupe exerce ses activités dans le monde entier, y compris dans des pays autres que les pays membres de l'Union européenne et les États-Unis et, en particulier, en Chine, en Russie et dans d'autres pays d'Europe centrale et orientale. Ainsi, les risques encourus par le Groupe propres aux activités internationales sont nombreux et comprennent notamment :

- les risques liés aux changements inattendus en matière de réglementation et notamment de réglementation fiscale ou de réglementation sur le commerce et la tarification ;
- les risques liés aux difficultés d'interprétation ou d'application de certaines réglementations spécifiques ;
- les risques liés aux limitations concernant le rapatriement des bénéficiaires ;
- les risques liés aux variations des taux de change ;
- les risques liés au report de validité des différents droits en matière de propriété intellectuelle ;
- les risques liés aux différentes réglementations concernant le travail ;
- les risques liés aux changements politiques ou économiques affectant une région ou un pays donné ;
- les risques liés à l'accroissement des difficultés pour recruter du personnel et gérer les unités d'exploitation à l'étranger ;
- les risques liés aux non-respect par ses salariés des principes éthiques édictés par le Groupe (voir le paragraphe « Procédure de contrôle » figurant dans le paragraphe 16.4 du présent document de référence) ; et
- l'absence d'un accord international sur les normes réglementaires.

4.1.12 Dépendance vis-à-vis de certains cadres dirigeants et scientifiques

Le succès du Groupe dépend en grande partie de certains cadres dirigeants et scientifiques essentiels. Le départ de ces cadres pourrait nuire à la compétitivité du Groupe et compromettre sa capacité à atteindre ses objectifs. En outre, le Groupe est convaincu que son expansion continue dans des secteurs et des activités exigeant une expertise et des

ressources supplémentaires (telles que la commercialisation, les essais cliniques et les autorisations réglementaires) rendra nécessaire le recrutement de nouveaux cadres dirigeants et scientifiques. Le Groupe pourrait ne pas avoir la possibilité d'attirer ou de conserver les cadres dirigeants et scientifiques nécessaires.

4.1.13 Dépendance vis-à-vis de son outil de production

Le Groupe dépend de son outil de production pour le maintien et le développement de son chiffre d'affaires. Sur plusieurs de ses sites, certains équipements de production sont uniques et critiques. Si un site de production devait faire face à une panne, cela pourrait donner lieu à une interruption de la production dont la durée pourrait varier de 3 mois à 24 mois en attendant le remplacement de la pièce ou de la machine toute entière puis sa requalification et revalidation, ou bien le recours à un sous-traitant. Une telle interruption de la production pourrait avoir une incidence défavorable sur l'activité du Groupe, sa situation financière et ses résultats.

En fonction des produits concernés, le retour au chiffre d'affaires antérieur pourrait être difficile à atteindre, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur l'activité du Groupe, ses résultats et sa situation financière.

Le Groupe utilise par ailleurs des matières dangereuses et inflammables ou des poussières pouvant conduire à une explosion ou un incendie sur plusieurs de ses sites de production. La manutention, l'entreposage ou l'utilisation de ces matières pourraient provoquer la destruction partielle ou totale d'un des sites de production, ce qui pourrait entraîner une interruption de la production pouvant durer jusqu'à 36 mois. Selon le site et les produits impactés, le retour au chiffre d'affaires antérieur pourrait être difficile à atteindre.

4.2 RISQUES LIÉS À L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

4.2.1 Risques liés à la concurrence sur le marché

Le Groupe exerce ses activités sur des marchés bien établis, qui connaissent une évolution rapide et où la concurrence est intense. Les concurrents du Groupe comprennent notamment les grands groupes pharmaceutiques internationaux dont la taille, l'expérience et les ressources en capitaux dépassent celles du Groupe. Par conséquent, le Groupe ne peut pas être certain que les nouveaux produits du Groupe :

- pourront obtenir les approbations réglementaires nécessaires ou être présents sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- pourront concurrencer de façon durable des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux commercialisés par certains grands groupes concurrents ;
- s'adapteront suffisamment rapidement aux nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront préférés par les centres médicaux, les médecins ou les patients par rapport aux traitements actuellement utilisés pour les mêmes pathologies ; ou

- pourront concurrencer de manière efficace d'autres produits utilisés pour traiter les mêmes pathologies.

De nouveaux développements sont attendus dans l'industrie pharmaceutique et dans les centres de recherche publics et privés. Outre leur capacité à développer des produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux du Groupe, les concurrents de celui-ci pourraient aussi fabriquer, commercialiser et distribuer leurs produits plus efficacement que le Groupe ne le ferait pour ses propres produits. Enfin, des développements technologiques rapides mis en œuvre par des concurrents pourraient rendre les nouveaux produits ou les produits futurs du Groupe obsolètes avant que celui-ci n'ait pu recouvrer les frais qu'il a exposés dans le cadre de la recherche, du développement et de la commercialisation de ces produits.

Des détails sur l'environnement concurrentiel des principaux produits du Groupe figurent au paragraphe 6.1.1.3 du présent document de référence.

4.2.2 Risques liés à l'insuccès de la Recherche et Développement

Le Groupe investit des montants très importants en Recherche et Développement pour rester compétitif et ne pourra récupérer ces investissements si les essais cliniques des produits du Groupe ne rencontrent pas le succès attendu ou si ces produits ne reçoivent pas les autorisations réglementaires nécessaires.

Le Groupe doit beaucoup investir en Recherche et Développement pour rester compétitif.

Pour rester compétitif dans l'industrie pharmaceutique qui est extrêmement concurrentielle, le Groupe doit consacrer chaque année des ressources importantes en Recherche et Développement afin de mettre au point de nouveaux produits. Même si les efforts de Recherche et Développement du Groupe sont fructueux, ses concurrents pourraient développer des produits plus efficaces ou un plus grand nombre de nouveaux produits introduits sur le marché avec succès. En 2007, le Groupe a dépensé 184,7 millions d'euros en matière de Recherche et Développement, ce qui représente environ 20,1 % de son chiffre d'affaires consolidé. Les investissements en cours relatifs au lancement de nouveaux produits, à la recherche et au développement de produits futurs pourraient entraîner des coûts plus élevés sans que les revenus du Groupe s'accroissent proportionnellement.

Le processus de Recherche et Développement est long et le risque qu'un produit ne réussisse pas est important.

Le processus de Recherche et Développement dure habituellement entre huit et douze ans et court de la date de la découverte jusqu'au lancement du produit sur le marché. Ce processus comprend plusieurs étapes et lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a

investi des sommes significatives. Ainsi, afin de développer un produit viable sur le plan commercial, le Groupe doit démontrer, par le biais d'essais pré-cliniques puis cliniques, que les molécules sont efficaces et non dangereuses pour les êtres humains. Le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais pré-cliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné et permettre d'obtenir les autorisations administratives relatives à la commercialisation de celui-ci.

Après la phase de Recherche et Développement, le Groupe doit investir des ressources supplémentaires importantes pour obtenir les autorisations gouvernementales nécessaires dans plusieurs pays, sans avoir de garantie quant à leur obtention.

Le Groupe doit obtenir et conserver les autorisations réglementaires nécessaires pour ses médicaments auprès des autorités réglementaires de l'Union européenne, des États-Unis, ainsi qu'auprès d'autres autorités réglementaires, avant qu'un produit donné ne puisse être vendu sur le marché concerné. La présentation de la demande d'autorisation à une autorité ne garantit pas que celle-ci octroiera une autorisation pour commercialiser le produit concerné. Chaque autorité peut imposer ses propres exigences, y compris celles relatives à la nécessité de procéder à des études cliniques locales et peut retarder ou refuser d'accorder l'autorisation demandée, même si le produit a déjà été autorisé dans un autre pays. Sur les principaux marchés du Groupe, la procédure d'autorisation d'un nouveau produit est complexe et longue. Le délai pour obtenir l'autorisation nécessaire varie dans chaque pays mais est en général compris entre six mois et deux ans à compter de la date de la demande. En outre, si une autorisation est accordée, celle-ci peut comporter des limitations quant à

l'usage pour lequel le produit pourra être commercialisé ou l'obligation de réaliser de nouveaux essais postérieurement à l'enregistrement. Un produit commercialisé fait aussi l'objet d'une surveillance permanente après octroi de l'autorisation initiale. La découverte ultérieure de problèmes inconnus lors de la demande d'autorisation ou la non-conformité à des exigences réglementaires peuvent entraîner des restrictions de commercialisation du produit concerné ou son retrait du

marché, ainsi que des sanctions légales. En outre, le Groupe est soumis à des inspections officielles rigoureuses quant à la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la commercialisation de ses produits. Tous ces facteurs peuvent augmenter les coûts liés au développement de nouveaux produits et accroître le risque que les nouveaux produits ne soient pas commercialisés avec succès.

4.2.3 Dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication de certains de ses produits

Bien que le Groupe fabrique actuellement des substances actives pour plusieurs de ses produits, il sous-traite la fabrication de certaines de ces substances actives à des tiers ou achète des produits finis directement auprès de ses partenaires ou à des sous-traitants de ces derniers. Le Groupe est ainsi exposé à une rupture de ses sources d'approvisionnement si ses fournisseurs éprouvent des difficultés financières ou ne peuvent fabriquer une quantité suffisante de produits.

Si des ruptures d'approvisionnement devaient survenir en raison de difficultés rencontrées avec ces fournisseurs, cela pourrait avoir une incidence négative sur la capacité du Groupe à répondre à la demande du marché pour ses produits et pourrait nuire notamment à la réputation du Groupe et à ses relations avec ses clients, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur son activité, sa situation financière ou ses résultats.

4.2.4 Risques liés aux ruptures d'approvisionnement et autres perturbations

La commercialisation par le Groupe de certains produits a été et pourrait être affectée par une rupture dans les approvisionnements et par d'autres perturbations.

Ces difficultés peuvent être à la fois de nature réglementaire (nécessité de remédier à certains problèmes techniques afin de mettre les sites de production en conformité avec les règlements applicables) ou technique (difficultés d'approvisionnement de qualité satisfaisante) et sont susceptibles d'aboutir, pour les produits concernés, à une baisse très sensible du

volume de la production et de la quantité de produits livrables. Cette situation peut entraîner une baisse significative du chiffre d'affaires relatif à un ou plusieurs produits donnés.

Le Groupe ne peut en conséquence garantir qu'il parviendra à assurer la fourniture de ces stocks à l'avenir. Si des difficultés de cette nature perdurent pendant une certaine période de temps sur un ou plusieurs produits donnés, elles peuvent également avoir une incidence défavorable sur le chiffre d'affaires du Groupe et donc sur sa rentabilité et ses résultats.

4.2.5 Dépendance vis-à-vis des droits de propriété intellectuelle du Groupe

Si le Groupe ne parvient pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle, il peut ne pas être compétitif et ne pas parvenir à réaliser des bénéfices. Le succès du Groupe dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Le droit des brevets, en ce qui concerne la portée des réclamations dans le secteur pharmaceutique dans lequel le Groupe exerce ses activités, est un domaine du droit dont l'évolution est permanente et qui comporte quelques incertitudes.

Par conséquent, le Groupe ne peut être certain :

- qu'il développera d'autres inventions brevetables ;
- que les brevets qui font l'objet de demandes en cours lui seront accordés ;
- que les brevets qui lui sont accordés ou qui font l'objet d'une licence accordée en sa faveur ne seront pas contestés et jugés non valables ou non opposables ;
- que la protection accordée par un brevet sera assez large pour exclure des concurrents ; ou
- que d'autres personnes ne revendiqueront pas des droits y compris des droits de propriété portant sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle qu'il détient ou qui font l'objet de licence en sa faveur.

Au 31 décembre 2007, le Groupe était titulaire de 2672 brevets dont 1778 ont été délivrés dans les pays européens et 245 aux États-Unis. À la même date, le Groupe comptait 1668 demandes de brevets en cours d'examen, dont 159 en Europe, 40 demandes internationales et 208 aux États-Unis (le plus souvent, chaque demande internationale se subdivise en de nombreuses demandes nationales et une demande européenne à l'expiration du délai de 30 mois de la priorité). Le Groupe ne peut garantir le niveau de protection qui sera accordé à ses brevets s'il cherche à faire valoir ses droits et si ceux-ci sont contestés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres instances. En outre, les frais de procédure engagés pour faire respecter la validité des brevets peuvent être très importants.

4.2.6 Risques liés à la contrefaçon des brevets

Les concurrents du Groupe pourraient contrefaire ses brevets ou les contourner par des innovations dans la conception. Pour empêcher la contrefaçon, le Groupe peut engager des poursuites en contrefaçon qui sont onéreuses et consommatrices de temps. Il est difficile de contrôler l'usage non autorisé des droits de propriété intellectuelle du Groupe et celui-ci pourrait ne pas être en mesure d'empêcher l'appropriation illicite de ses droits de propriété intellectuelle.

En outre, compte tenu du développement de l'industrie pharmaceutique, de plus en plus de brevets, dont certains trouvent une application dans l'ensemble des domaines thérapeutiques, sont délivrés et le risque s'accroît de voir les activités du Groupe et l'utilisation par le Groupe de certaines technologies entraîner la violation de brevets appartenant à des tiers. Ce risque est inhérent à l'activité de tout laboratoire pharmaceutique et, lorsqu'il se réalise, se résout habituellement par des accords de licence ou de licences croisées.

Dans ce contexte, il faut noter que le produit NutropinAq® est protégé par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq® selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors, ne devrait pas couvrir le produit

NutropinAq®. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq®. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq® contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

Étant donné que les demandes de brevets ne sont généralement publiées que dix-huit mois après la date des demandes de priorité (ou même dans certains cas à la date de la délivrance des brevets), le Groupe ne peut garantir que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer certains produits ou à déposer des demandes de brevets pour des inventions qui font l'objet de demande de brevets par le Groupe et qui sont en cours d'homologation. En outre, aux États-Unis, les brevets peuvent être délivrés en fonction de la date de l'invention, ce qui peut permettre à une partie de bénéficier d'un brevet d'invention alors même qu'elle n'a pas été la première à déposer sa demande. Si le Groupe ne pouvait pas breveter sa technologie, il pourrait être dans l'obligation d'obtenir de tiers des licences pour exploiter leurs brevets, de cesser certaines activités ou de devoir disposer de technologies de rechange.

4.2.7 Risques liés à la contrefaçon des produits du Groupe

La vente de produits contrefaits pourrait nuire à la réputation du Groupe et affecter la confiance des clients dans les produits du Groupe.

En tant que fabricant de médicaments, le Groupe s'expose à ce que des tiers tentent de contrefaire ses produits et de vendre les produits contrefaits comme étant des produits du Groupe. Les produits contrefaits ne sont pas homologués par les autorités réglementaires compétentes et pourraient s'avérer

dangereux. Dans la mesure où des produits contrefaits seraient vendus comme étant ceux du Groupe, la réputation de celui-ci pourrait être affectée et la confiance des patients, s'agissant des produits du Groupe, pourrait être mise en cause. En outre, des produits du Groupe pourraient être retirés du marché en cas de ventes de produits contrefaits. Si la confiance des patients ou des prescripteurs des produits du Groupe était mise à mal ou si le Groupe était conduit à retirer des produits du marché, le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe pourraient baisser.

4.2.8 Risques en matière de responsabilité-produit

Les activités du Groupe l'exposent à des risques de responsabilité-produit et sa couverture d'assurance pourrait ne pas être suffisante pour le protéger, le cas échéant, contre de tels risques. La responsabilité-produit est un risque commercial important pour le Groupe et pourrait prendre de l'ampleur si les activités du Groupe se multiplient sur de nouveaux marchés et continuent à croître aux États-Unis (où les coûts liés à la mise en jeu de la responsabilité-produit peuvent être particulièrement onéreux). Des montants considérables de dommages-intérêts ont été octroyés dans certains pays à l'encontre de sociétés pharmaceutiques en raison de préjudices corporels prétendument causés par l'utilisation de certains produits. Certaines sociétés pharmaceutiques ont dû récemment retirer des produits du marché à la suite de réclamations considérables fondées sur la responsabilité-produit. Bien que le Groupe ne soit pas actuellement impliqué dans des procédures importantes liées à la responsabilité-

produit comprenant des demandes de dommages-intérêts à la suite de l'usage de ses produits, il est possible que de telles procédures soient engagées à l'avenir. Bien que le Groupe dispose de polices d'assurance pour couvrir le risque relatif à des réclamations éventuelles fondées sur la responsabilité-produit, si un plaignant obtenait gain de cause pour une réclamation effectuée à l'encontre du Groupe sur un tel fondement, cela pourrait avoir une incidence négative sur les activités du Groupe, sa situation financière ou ses résultats.

La couverture d'assurance dans l'industrie pharmaceutique devient de plus en plus onéreuse et il est impossible de prédire le coût que l'assurance responsabilité-produit pourrait représenter dans le futur ni d'affirmer qu'il sera toujours possible de souscrire une telle police d'assurance. Le Groupe pourrait ne pas être en mesure de souscrire ou de conserver des polices d'assurance selon des modalités acceptables et les assurances dont bénéficie le Groupe pourraient ne pas fournir

une protection adéquate contre de tels risques éventuels. Si le Groupe ne pouvait souscrire une police d'assurance à un prix raisonnable ou ne pouvait prendre des dispositions adéquates pour se protéger contre des réclamations éventuelles fondées sur la responsabilité-produit, il pourrait s'exposer à des risques importants et pourrait ne pas pouvoir commercialiser ses produits en temps opportun ou à un niveau de prix compétitif.

Le Groupe peut avoir à faire face à des réclamations portant sur la sécurité de ces produits, et en particulier ceux dans le domaine neuromusculaire (commercialisés notamment sous la marque Dysport®) qui peut causer ou sembler causer des effets secondaires sérieux ou des interactions dangereuses avec d'autres médicaments, s'ils sont utilisés à mauvais escient ou s'ils sont prescrits hors les indications autorisées. En vertu de ses obligations de pharmaco-vigilance, le Groupe doit rapporter aux autorités réglementaires tous événements au cours desquels nos produits seraient associés à des effets secondaires indésirables, y compris le décès de patients ou des dommages physiques

subis par des patients. L'occurrence de tels événements peut notamment avoir pour conséquence des contraintes supplémentaires imposées par les autorités réglementaires telles que des demandes additionnelles lors de l'examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans certains pays qui pourraient causer des retards de lancement du produit sur ces nouveaux marchés, la nécessité de conduire des études cliniques coûteuses après la mise sur le marché du produit, la modification de l'autorisation de mise sur le marché, la limitation des indications ou de la population des patients, voire le retrait du produit du marché. De tels événements affecteraient les ventes du produit concerné et auraient un effet négatif sur la situation financière du Groupe. Par ailleurs, la publicité négative associée à de tels événements pourrait induire les consommateurs à chercher des solutions alternatives aux produits du Groupe, causant ainsi une baisse des ventes quand bien même il serait démontré que le produit du Groupe concerné n'avait finalement pas causé l'effet secondaire rapporté aux autorités réglementaires.

4.2.9 Risques environnementaux

Les responsabilités liées à l'environnement et les frais de mise en conformité pourraient avoir une incidence négative sur les résultats du Groupe.

Les lois relatives à l'environnement dans différents pays imposent des obligations réelles et potentielles au Groupe s'agissant de la réparation des atteintes à l'environnement ou de la remise en état de sites contaminés. Ces obligations peuvent être liées aux sites dont le Groupe est ou était propriétaire, à des sites où il exerce ou exerçait ses activités ou bien encore à des sites où des déchets provenant de ses activités ont été déposés. Ces obligations liées à l'environnement pourraient considérablement réduire les résultats d'exploitation du Groupe. Le Groupe pourrait être impliqué dans des procédures judiciaires ou des procédures administratives liées à des litiges concernant l'environnement. Une issue défavorable au Groupe au titre de l'une de ces procédures pourrait avoir une incidence négative importante sur ses résultats. Des lois relatives à l'environnement, à la sécurité et à la santé plus strictes et des

mesures d'exécution plus rigoureuses que celles actuellement en vigueur pourraient générer des responsabilités et des coûts considérables pour le Groupe et pourraient assujettir la manutention, la fabrication, l'usage, la réutilisation ou le traitement de substances ou polluants par le Groupe à des mesures d'inspection plus rigoureuses que celles actuellement observées. En conséquence, le respect de ces lois pourrait entraîner des dépenses en capital considérables ainsi que d'autres coûts et responsabilités, ce qui affecterait les activités et les résultats du Groupe. Si des unités de production du Groupe étaient fermées pour des raisons liées à l'application des lois relatives à l'environnement, le Groupe pourrait subir des interruptions temporaires dans la production de certains de ses produits et un certain temps pourrait s'écouler avant que le Groupe puisse obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour rouvrir et reprendre l'exploitation de ses lignes de production de réserve. Si cette situation persistait de façon durable, les interruptions de cette nature pourraient avoir une incidence négative sur le chiffre d'affaires du Groupe.

4.2.10 Risques liés aux produits vendus pour des usages non autorisés et aux médicaments génériques

Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence (i) des produits génériques, (ii) de produits qui, bien que n'étant pas strictement identiques aux produits du Groupe ou n'ayant pas démontré leur bioéquivalence, sont susceptibles d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des indications similaires à celles des produits du Groupe en vertu de la procédure réglementaire dite par référence bibliographique (usage médical bien établi) et ce avant l'expiration des brevets couvrant les produits qu'il exploite, notamment Tanakan® ou Ginkor Fort® et (iii) des produits vendus pour des usages non autorisés à l'expiration de la période de protection dont bénéficient les produits du Groupe et ceux de ses concurrents en vertu du droit des brevets. Une telle éventualité pourrait entraîner pour le Groupe une perte de part de marché qui pourrait affecter le maintien de son niveau actuel de croissance de chiffre d'affaires ou de rentabilité. Pour éviter

une telle éventualité ou en diminuer les conséquences, le Groupe pourrait initier des actions judiciaires à l'encontre des contrefacteurs à l'effet de protéger ses droits.

Parce que les producteurs de produits génériques n'ont pas à encourir les coûts liés aux diverses étapes du processus de développement des médicaments pour prouver que leurs produits ne sont pas dangereux et propres à l'usage auquel ils sont destinés, ils peuvent se permettre de vendre leurs produits à des prix inférieurs aux prix auxquels sont vendus les produits du Groupe qui, lui, a engagé ces coûts. Les produits du Groupe pourraient perdre des parts de marché face à la concurrence de ces traitements alternatifs et, par conséquent, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de maintenir son niveau actuel de croissance de chiffre d'affaires ou de rentabilité.

4.3 RISQUES JURIDIQUES

4.3.1 Le principal actionnaire de la Société détient un pourcentage significatif du capital et des droits de vote de la Société

La société Mayroy, principal actionnaire de la Société, détenait au 31 décembre 2007, 73,60 % du capital et 85,15 % des droits de vote de la Société, ce qui lui permet de contrôler le vote des résolutions en assemblée générale et pourrait avoir un effet significativement défavorable sur le cours des actions de la Société. Cette concentration du capital et des

droits de vote détenus par un seul actionnaire et la possibilité pour cet actionnaire, de céder librement tout ou partie de sa participation dans le capital de la Société, sont susceptibles d'avoir un effet significativement défavorable sur le cours des actions de la Société.

4.3.2 Le cours des actions de la Société peut être volatile

Le cours des actions de la Société pourrait être très volatile et pourrait être affecté par de nombreux événements affectant la Société, ses concurrents ou les marchés financiers en général et le secteur pharmaceutique en particulier. Le cours des actions de la Société pourrait ainsi fluctuer de manière sensible en réaction à des événements tels que :

- des variations des résultats financiers du Groupe ou de ceux de ses concurrents d'une période sur l'autre ;
- l'annonce par la Société ou par l'un de ses partenaires du succès ou de l'échec d'un programme de recherche et de développement en cours, seul ou en partenariat avec un tiers ;
- l'annonce par la Société du succès ou de l'échec du lancement commercial d'un nouveau produit ;

- des annonces de concurrents ou des annonces concernant l'industrie pharmaceutique ;
- des annonces relatives à des modifications de l'équipe dirigeante ou des personnels clés du Groupe.

Par ailleurs, les marchés financiers ont connu ces dernières années d'importantes fluctuations qui ont parfois été sans rapport avec les résultats des sociétés dont les actions sont admises aux négociations. Les fluctuations des marchés ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter le cours des actions de la Société.

4.3.3 Procédures judiciaires ou administratives

Dans le cours normal de ses activités, le Groupe est impliqué ou risque d'être impliqué dans un certain nombre de procédures administratives ou juridictionnelles. Dans le cadre de certaines de ces procédures, des réclamations pécuniaires sont faites à l'encontre du Groupe ou sont susceptibles de l'être. Ces réclamations ont été provisionnées conformément aux principes comptables IFRS (une description de ces provisions figure au chapitre 20, paragraphe 24.1 du présent document). Cet ensemble de provisions d'un montant total de 21,3 millions d'euros a été comptabilisé au 31 décembre 2007 dont aucune, hors provision à caractère fiscal, n'excède individuellement 2,5 millions d'euros. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêté des comptes. Les principaux litiges à caractère juridique concernent notamment :

- la réclamation d'un fournisseur de prestation de services au sujet du calcul de sa rémunération. Le Groupe va déposer dans les prochains mois un recours en appel après un premier jugement défavorable intervenu en 2007.
- un contentieux arbitral entamé par un partenaire. Cette société conteste la résiliation par le Groupe de contrats portant sur

la distribution d'un produit du Groupe. Le 12 novembre 2007, l'arbitre a ordonné l'exécution forcée de ces contrats pour une durée de 10 ans. Une nouvelle sentence arbitrale statuant sur le montant des dommages et intérêts éventuellement dus à cette société est actuellement en cours et devrait être réglée avant la fin 2008.

Parmi les litiges à caractère fiscal, la Société a provisionné pour 7,3 millions d'euros les écarts que pourraient entraîner la réappréciation de l'assiette de certaines taxes propres à l'industrie pharmaceutique.

Le Groupe estime que les provisions constituées au titre de ces risques, litiges ou situations contentieuses connues ou en cours à ce jour sont d'un montant suffisant pour que la situation financière consolidée ne soit pas affectée de façon significative en cas d'issue défavorable. Toutefois, la Société ne peut garantir que le Groupe ne sera pas exposé à des actions judiciaires, plaintes ou investigations gouvernementales qui pourraient empêcher ou retarder la commercialisation de ses produits ou affecter ses opérations, sa profitabilité, sa trésorerie et avoir une incidence négative sur les activités du Groupe, sa situation ou ses résultats.

4.4 RISQUES FINANCIERS

4.4.1 Risques de marché

La gestion des risques financiers au sein du Groupe est essentiellement effectuée dans le cadre des procédures de contrôle mises en place au niveau de la direction financière du Groupe, en collaboration entre les filiales concernées et les services spécialisés du Groupe qui en assurent la mise en place et la gestion. Le Groupe utilise essentiellement des

instruments classiques et à risques maîtrisés pour couvrir son exposition à l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt. L'impact financier des risques de marché est décrit à la note 26.2.1 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2007 figurant à la note 26 du paragraphe 20.1.5 du présent document de référence.

4.4.2 Risques de change

L'activité consolidée du Groupe en 2007 a été réalisée à hauteur d'environ 65 % dans la zone euro. Une appréciation ou dépréciation de 10 % vis-à-vis de l'euro, du dollar et de la livre Sterling (les deux principales devises opérées par le Groupe) n'affecterait le chiffre d'affaires qu'à hauteur de plus ou moins 1 %. Cet impact a été calculé d'une part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en euro et réalisant des chiffres d'affaires en devises et, d'autre part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en devises et réalisant leurs chiffres d'affaires dans cette même devise.

L'exposition au risque de change est tout d'abord évaluée par les différentes filiales avant d'être, le cas échéant, transmise

aux services spécialisés du Groupe. Les opérations de couverture de change réalisées pour le compte des filiales ainsi que la gestion du risque de change intra-Groupe sont centralisées et donnent lieu à l'utilisation d'instruments de couverture classiques (opérations comptantes, opérations à terme, swaps cambistes, utilisation de lignes de crédit multidevises, options).

S'agissant des flux de facturation, le Groupe couvre pour l'essentiel les créances clients de ses filiales (micro couverture sur les factures émises) afin de se prémunir d'une variation des taux change des devises.

4.4.3 Risques de taux

En matière de couverture du risque de taux, le Groupe pratique une politique prudente et adaptée au profil de ses activités. Au 31 décembre 2007, le Groupe ne disposait pas d'endettement long terme susceptible de faire l'objet d'une

couverture de taux. L'impact financier des risques de taux est décrit à la note 26.1 de l'annexe aux comptes consolidés au 31 décembre 2007 figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence.

4.4.4 Risques de liquidité

La politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive et à sélectionner ces contreparties de manière qualitative. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers dans lesquels il investit en limitant les investissements en fonction de la notation de ses contreparties. Au 31 décembre 2007, les excédents de trésorerie du Groupe représentaient un montant net de 217,8 millions d'euros. Ils sont gérés par le Groupe et sont principalement investis en

OPCVM monétaires. Le Groupe place ses excédents sur des instruments financiers monétaires court terme négociés avec des contreparties dont les notations financières sont au minimum A1 (Standard & Poors) et P1 (Moody's). Les instruments dérivés hors bilan sont négociés avec des contreparties bancaires de premier plan.

Une analyse plus détaillée de la liquidité est présentée au chapitre 10 relatif à la situation nette de trésorerie du Groupe.

4.4.5 Risques d'évaluation des instruments dérivés

À l'issue de la transaction signée en octobre 2006 avec Tercica Inc., société cotée sur le Nasdaq, le Groupe a inscrit à l'actif de son bilan des immobilisations financières constituées par la composante optionnelle des obligations convertibles et un *warrant* émis par Tercica Inc., qui ont été enregistrées à leur juste valeur au 31 décembre 2007 en application de la norme IAS 39. Cette juste valeur résulte de la meilleure estimation faite par le Groupe sur la base des informations

existantes dont il a connaissance. Néanmoins, étant donné la spécificité du profil de la société Tercica Inc., les critères utilisés pour valoriser ces options sont fortement dépendants des éléments suivants :

- manque de liquidité : ces instruments financiers dérivés n'étant pas admis aux négociations sur un marché réglementé mais détenus par une contrepartie unique, la détermination

d'une décote de liquidité adaptée ne peut être basée sur des données de marché comparables ;

- absence de référence de marché pour la dette : Tercica Inc. ne détient aucune dette qui fasse ou non l'objet de transactions, et à la connaissance du Groupe, il n'existe pas de société comparable à Tercica Inc. qui détienne une dette qui fasse l'objet de transactions. Il n'existe donc pas de référence permettant d'estimer un taux d'intérêt qui pourrait être utilisé pour déterminer la composante dette des obligations convertibles sur la base de données de marché comparables ;
- absence de référence de marché pour déterminer la volatilité de Tercica Inc. : à la connaissance du Groupe, il n'existe pas de marché organisé pour les options, les *warrants* ou les obligations convertibles de Tercica Inc. L'estimation de la volatilité nécessaire pour établir une éventuelle cotation

de telles options, *warrants* ou obligations convertibles de Tercica Inc. ne peut être basée sur des données de marché existantes et comparables.

Dans ce cadre, le Groupe ne peut pas garantir que la valorisation de ces immobilisations financières ne sera pas soumise à des variations inattendues et significatives. De surcroît, compte tenu notamment de la mise en place de ces instruments financiers dérivés dans le cadre d'une transaction globale, le Groupe ne peut garantir que les valeurs auxquelles ces actifs ont été enregistrés dans les livres du Groupe correspondent à ce que des tiers seraient prêts à payer pour acquérir des actifs financiers de cette nature. Le Groupe devra mettre à jour l'estimation de ces actifs financiers lors de chaque clôture de ses comptes, sur la base des critères qui seront alors disponibles, ce qui pourrait le conduire à constater d'importantes variations de valeurs (pertes ou profits) sur ces actifs.

4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES

Le Groupe dispose d'une couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé qui inclut une assurance responsabilité-produit. Cette couverture qui est accordée par des assureurs tiers couvre les risques au plan mondial.

L'assurance relative à la responsabilité-produit couvre tous les produits fabriqués, commercialisés et vendus par le Groupe, ainsi que tous les essais cliniques réalisés par celui-ci. Le niveau de couverture pour les essais cliniques est supérieur aux niveaux requis par les réglementations locales applicables. Par ailleurs, une garantie spécifique couvre les frais de rappel des produits.

Le Groupe maintient aussi une couverture d'assurance relative à l'activité du Groupe en général, comprenant l'interruption des activités, ainsi qu'une couverture d'assurance relative à la responsabilité environnementale.

Toutes les polices comportent certaines limitations qui sont généralement d'usage pour des polices de ce type, telles des franchises et des exclusions relatives à des condamnations pour dommages et intérêts punitifs.

Dans le cadre de plaintes relatives à la responsabilité-produit, le plaignant pourrait chercher à obtenir des condamnations pour dommages et intérêts punitifs, et, si de telles condamnations étaient prononcées, la couverture assurance du Groupe pourrait ne pas couvrir les montants correspondants. Le Groupe pourrait dans un tel cas ne pas disposer de ressources suffisantes pour faire face au plan financier à de telles condamnations.

La couverture d'assurance dans l'industrie pharmaceutique devient de plus en plus onéreuse et il est impossible de prédire le coût que l'assurance responsabilité-produit pourrait représenter dans le futur, ni d'affirmer qu'il sera toujours possible de souscrire une telle assurance.

Pour déterminer le niveau des garanties, le Groupe a tenté d'apprécier le Sinistre Maximum Possible en terme de dommages aux biens et de pertes d'exploitation consécutives à une interruption d'activité. Sur ces bases, le groupe a porté, à partir du 1^{er} janvier 2008, sa couverture maximale des dommages aux biens et pertes d'exploitation à 450 millions d'euros par sinistre.

Le Groupe estime que les limitations à sa couverture assurance sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques auxquels il est confronté.

Sur la base des comptes consolidés 2007 établis selon le référentiel IFRS, le coût de l'ensemble des primes d'assurance payées par le Groupe a représenté 1,24 % du montant des produits des activités ordinaires et 1,34 % du chiffre d'affaires.

Depuis le 1^{er} janvier 2006, le Groupe finance une partie de son programme de responsabilité civile par l'intermédiaire d'une société captive de réassurance afin de faire face à la forte volatilité observée sur le marché de l'assurance dédié à ce risque. La société captive du Groupe, domiciliée au Luxembourg, conserve les sinistres de responsabilité civile à hauteur de 10 millions d'euros par sinistre et par année.

5

INFORMATIONS RELATIVES À LA SOCIÉTÉ ET AU GROUPE

5.1	HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE	26
5.1.1	Dénomination sociale	26
5.1.2	Lieu et numéro d'immatriculation	26
5.1.3	Date de constitution et durée	26
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation applicable	26
5.1.5	Événements importants dans le développement des activités du Groupe	26
5.1.6	La Fondation Ipsen	28
5.2	INVESTISSEMENTS	29

5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE

5.1.1 Dénomination sociale

Dénomination sociale : Ipsen

5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 419 838 529.

5.1.3 Date de constitution et durée

Le code N.A.F. de la Société est 6420Z – Administration d'entreprises.

La Société a été constituée le 28 juillet 1998 pour une durée fixée, sauf dissolution anticipée ou prorogation, à quatre-vingt-dix-neuf ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit jusqu'au 18 août 2097.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris

Téléphone : +33 (0)1 44 30 43 43

La Société est une société anonyme de droit français à Conseil d'administration régie notamment par les dispositions du Livre II du Code de commerce.

5.1.5 Événements importants dans le développement des activités du Groupe

L'histoire du Groupe a débuté en 1929, lorsque pour le lancement de Romarène®, produit d'origine naturelle à base de romarin destiné au traitement des troubles digestifs, le Docteur Henri Beaufour a créé les Laboratoires Beaufour à Dreux. En 1954, le Groupe a lancé le Citrate de Bétaïne®, un produit utilisé dans le traitement symptomatique des dyspepsies. À la suite de l'ouverture en 1969 de l'Institut Henri Beaufour, centre de recherche du Groupe en France, les années 1970 ont constitué une période d'expansion des activités du Groupe en matière de produits d'origine naturelle, ces années étant celles du lancement de Ginkor®, de Tanakan® et de Smecta®, qui demeurent tous des produits importants pour le Groupe et font appel au savoir-faire spécifique de celui-ci.

Au cours des années 1970, le Groupe a décidé de centrer ses activités sur l'ingénierie de produits peptidiques, ce qui constituait une avancée stratégique visionnaire. Dans le cadre de cet objectif, des relations étroites ont été nouées avec des universités aux États-Unis et le Groupe a créé Biomeasure, dont l'enseigne est *Albert Beaufour Research Institute*, son centre de recherche sur les produits peptidiques, implanté à proximité des universités de Boston. Par l'intermédiaire de Biomeasure, des relations avec plusieurs universités aux États-Unis ont ainsi été instaurées et développées.

Au cours des années 1980, des liens ont été noués avec la société Debiopharm. Ces collaborations ont abouti à la commercialisation de Décapeptyl®, lancé en 1986 et qui a été la base de l'expansion internationale du Groupe.

Au milieu des années 1980, a été créée la Fondation Ipsen pour la Recherche Thérapeutique, destinée à favoriser les échanges entre scientifiques de haut niveau dans le domaine des sciences de la vie. Les travaux de cette fondation ont été publiés dans la communauté scientifique. Le Groupe estime que cette fondation a permis et permet de renforcer ses relations avec les principaux animateurs du corps médical universitaire.

À la fin des années 1980 et au début des années 1990, l'expansion internationale du Groupe s'est poursuivie par l'implantation de filiales ou de bureaux hors de France et l'acquisition de sociétés étrangères. Hors d'Europe, la Société a créé une tête de pont commerciale en Asie du Sud-Est en ouvrant un bureau régional à Kuala Lumpur (Malaisie) en 1987.

Afin de renforcer sa présence au Royaume-Uni, en Europe du Nord et aux États-Unis et d'établir une plate-forme commerciale pour ses produits biologiques, le Groupe a acquis en 1994 la société britannique Speywood (alors dénommée Porton International), responsable de la mise au point de Dysport®. Au cours de cette période, le Groupe a également lancé en France Somatuline®, son second peptide à libération prolongée en mars 1995 et Forlax®, en février 1996.

En 1992, le Groupe a initié son développement en Chine, tout d'abord en y ouvrant des bureaux, puis, en 1997, en constituant une filiale dans la perspective d'une présence active dans ce pays. En 2000, le Groupe a ouvert un site industriel dans lequel il fabrique Smecta® pour le marché chinois. Au 31 décembre 2003, le Groupe employait près de 400 personnes en Chine.

En 1998, PAI LBO Fund, Paribas (aujourd'hui BNP Paribas), CDC Participations et la famille Schwabe ont pris une participation significative dans le capital de la société Mayroy, holding de contrôle du Groupe.

En décembre 2001 et janvier 2002, le Groupe a lancé Somatuline® Autogel® au Royaume-Uni et en France. Ce lancement a ensuite été étendu à de nombreux pays, renforçant ainsi la position du Groupe vis-à-vis de son principal concurrent sur ce produit, Novartis.

En 2004, le Groupe a lancé NutropinAq® dans 12 pays européens et Décapeptyl® en Allemagne.

En 2005, le Groupe a inauguré, sur son campus près de Boston, le *BioProcess Sciences Research Center*, unité de biotechnologie qui vient compléter les activités du centre de Recherche et Développement déjà présentes sur le même site. Cette unité héberge une équipe de bio-technologistes spécialisée dans les procédés de développement propre au génie génétique, la mise au point industrielle, l'analyse et la formulation des protéines, la production et l'assurance qualité et le contrôle qualité. Par ailleurs, la même année, le Groupe a réorganisé son organigramme en transférant à la Société l'ensemble des actifs et participations opérationnelles du Groupe jusqu'alors détenus par son actionnaire majoritaire, la société Mayroy et cédé à Faes Farma les actifs de sa filiale espagnole relatifs à la promotion et à la vente des produits de médecine générale à l'exception de Tanakene® qui est resté dans le périmètre du Groupe.

En décembre 2005, les actions de la Société ont été admises aux négociations sur le marché Eurolist by Euronext™.

En juin 2006, le Groupe a reçu sa première autorisation de mise sur le marché de sa toxine botulique dans les indications de médecine esthétique en Europe de l'Ouest (Allemagne).

En juillet 2006, les autorités de santé publique au Canada ont accordé à Somatuline® Autogel® l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'acromégalie. Il s'agit de la première autorisation de mise sur le marché obtenue par Somatuline® sur le continent nord-américain.

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® avait fait l'objet d'un dépôt de demande de mise sur le marché validé par la FDA le 29 décembre 2006, avec une date de fin du premier examen du dossier (« Prescription Drug user Fee Act ») prévue le 30 août 2007. L'agence réglementaire américaine, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007.

Le 21 février 2008, Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

En outre, depuis 2002, le Groupe a conclu de nombreux partenariats visant à enrichir son portefeuille de Recherche

et Développement et à élargir sa gamme de produits (une description détaillée de ces partenariats figure au chapitre 22 du présent document de référence). Le Groupe a notamment conclu des accords avec :

- Genentech, en septembre 2002, pour la commercialisation par le Groupe dans le monde (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon) d'une hormone de croissance sous la marque NutropinAq® ;
 - Novartis, en mars 2003, pour la commercialisation par le Groupe en France de deux produits (Nisis® et Nisisco®) dans le domaine cardio-vasculaire ;
 - Spirogen (société de biotechnologie anglaise), en mai 2003, pour le développement d'une nouvelle entité chimique dans le domaine de l'oncologie et pour l'accès à des technologies et molécules appartenant à Spirogen ;
 - Teijin (conglomérat japonais), en juillet 2003, pour le développement et la commercialisation au Japon de molécules appartenant au Groupe (endocrinologie) et le développement et la commercialisation en Europe d'un produit pour le traitement de l'hyperuricémie appartenant à Teijin (Febuxostat) ;
 - Sterix, société anglaise acquise par le Groupe en février 2004, par l'intermédiaire de laquelle le Groupe a élargi son portefeuille de Recherche et Développement dans le domaine de l'oncologie ;
 - Auxilium, en mars 2004, pour la commercialisation par le Groupe dans le monde (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon) d'un gel de testostérone sous la marque Testim® ;
 - Genentech, en novembre 2004, pour la recherche et le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plates-formes technologiques de Genentech, du Groupe ou de tiers ;
 - Pfizer, en novembre 2005, pour la promotion d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Artotec®) en France à compter du 1^{er} janvier 2006 pour une durée initiale de 2 ans ;
 - Mediscis, en mars 2006, pour le développement, la distribution et la commercialisation de la toxine botulique de la Société pour son usage par les médecins dans des indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon ;
 - Roche, en juillet 2006, pour le développement et la commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077 (un analogue du GLP-1) à la suite de l'exercice d'une option que Roche détenait depuis octobre 2003. Ces droits sont accordés à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais de la Société) et en France où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing ;
 - GTx Inc, en septembre 2006, pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® dans toutes ses indications, hormis le cancer du sein, dans l'Union européenne, la Suisse, la Norvège, l'Islande, le Liechtenstein et la Communauté des États Indépendants (CEI) ;
- En 2007, le Groupe a accéléré son développement à travers de multiples partenariats dans de nombreux domaines :
- En janvier 2007, avec MSD, pour l'exploitation en France, dans le cadre d'un accord de co-marketing, d'Adrovanse®,

une association fixe d'alendronate monosodique et de cholécalciférol (vitamine D3) à prise hebdomadaire, indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D ;

- En février 2007, avec Galderma, pour le développement, la promotion et la distribution du produit du Groupe à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.
- En août 2007, le Groupe a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008.
- En septembre 2007, bioMérieux et le Groupe ont conclu un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une molécule (BN 83495) pour le traitement du cancer du sein.
- En septembre 2007, le Groupe et Celera ont conclu un accord de collaboration pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance.
- En septembre 2007, Radius a annoncé avoir accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commer-

cialisation du BIM 44058. Dans le cas où Novartis exercerait son option, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule et en financerait l'intégralité des coûts.

- En octobre 2007, le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl®, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays.
- En décembre 2007, le Groupe a étendu son alliance avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-bas. D'autre part, les équipes de recherche du Groupe et de l'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (ERINE), créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC, collaboreront afin d'identifier et de développer des concepts thérapeutiques et des produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

5.1.6 La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion de connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. À chacune de ses actions, la Fondation Ipsen associe des partenaires du monde universitaire et scientifique internationaux pour exposer, en toute indépendance, les grandes problématiques sur lesquelles elle a choisi de se pencher et faire le point sur l'état des connaissances actuelles.

■ 5.1.6.1 Colloques Médecine et Recherche

La Fondation Ipsen réunit d'éminents experts dans le cadre des Colloques Médecine et Recherche. Ces réunions internationales annuelles sont consacrées aux thèmes émergents de la médecine et de la biologie dans plusieurs domaines :

- **la maladie d'Alzheimer** – Depuis 1987, ce thème a fait l'objet de 21 colloques. En 2006, a eu lieu une commémoration particulière, celle du centenaire de la présentation par Alois Alzheimer du cas d'Auguste D. sur les lieux mêmes où il fut exposé : l'Institut de Psychiatrie de Tübingen en Allemagne. À cette occasion, tous les pionniers de la recherche sur la maladie d'Alzheimer ont exposé les avancées majeures des deux dernières décennies. Le prochain colloque de cette série se déroulera le 28 avril 2008 et portera sur le trafic intracellulaire et les désordres neurodégénératifs ;
- **les neurosciences** – Débutée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents

de ce domaine, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le 16^e colloque de cette série s'est tenu à Paris le 18 février 2008 avec pour titre Neurobiologie de l'« Umwelt » : comment les êtres vivants perçoivent le monde ;

- **la longévité** – Initiée en 1987, cette série met en lumière les enjeux et les paradoxes d'une approche médicale focalisée, non pas sur la maladie, mais sur la résistance aux phénomènes délétères qui affaiblissent les systèmes physiologiques lors du vieillissement ;
- **l'endocrinologie** – Cette série amorcée en 2002 a pour objet l'étude des interactions endocriniennes et leurs implications dans le fonctionnement de l'organisme. En décembre 2007, le 7^e colloque de cette série a porté sur l'effet des hormones et le comportement social. La prochaine réunion de cette série, prévue le 1^{er} décembre 2008, aura pour thème « Les IGF : réparation locale et facteurs de survie » ;
- **l'arbre vasculaire** – Cette série, lancée en 2004, a pour but d'explorer les différentes étapes qui conduisent au développement du système vasculaire, à sa croissance harmonieuse avec les autres organes, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération. En 2007, le colloque a été consacré aux relations entre l'angiogenèse et la neurogenèse ; et
- **le cancer** – Un premier colloque en 2005 s'est intéressé à l'identification des cibles de la recherche thérapeutique intégrant le fait que le cancer soit une maladie chronique. En 2007, le colloque de cette série a été consacré aux métastases. En 2008, le 4^e colloque de la série sera dédié aux relations entre métabolisme et cancer et rassemblera les meilleurs spécialistes mondiaux dont plusieurs prix Nobel.

■ 5.1.6.2 D'autres réunions internationales

La Fondation Ipsen a noué des partenariats avec des institutions ou organisations internationales, permettant de rassembler des experts de diverses disciplines, dont :

- **l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** – Dès 1989, des rencontres ont abordé quelques-uns des sujets les plus débattus de la génétique humaine ;
- **la Fondation Nationale de Gérontologie (FNG)** – Différents colloques ont abordé les thèmes de la démence et du vieillissement cognitif.

Trois nouvelles collaborations ont été initiées en 2007, avec :

- **le Salk Institute (La Jolla) et la revue Nature** – Ce partenariat prend la forme d'une série de réunions annuelles consacrées à la complexité biologique. La manifestation inaugurale en janvier 2007 a eu pour thème les maladies de la transcription, sujet au cœur de l'actualité illustrée quelques semaines avant cette manifestation par l'attribution du Prix Nobel de chimie 2006 à l'un des intervenants, le professeur Kornberg.
- **Cell Press et le Massachusetts General Hospital** – Cette série (« *Exciting Biologies* ») a débuté en octobre 2007 par la réunion « *Biology in Motion* ». La seconde réunion de cette série aura lieu à Chantilly du 16 au 18 septembre prochain et aura pour thème « *Biology of the Mind* ».
- **La revue Nature** – 2 réunions ont eu lieu en 2007 aux Etats-Unis sous le label général « *Emergence and Convergence* ». La première réunion de 2008 aura lieu le 31 mars à Houston et aura pour thème les processus d'épigenèse dans le système nerveux.

■ 5.1.6.3 Publications internationales

La Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse à la suite des colloques diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections éditées en langue anglaise :

- *Research and Perspectives in Alzheimer's disease* ;
- *Research and Perspectives in Neurosciences* ;

- *Research and Perspectives in Longevity* ;
- *Research and Perspectives in Endocrinology* ;
- *Collection « OMS/Fondation Ipsen »* ;
- *Collection « Esprit et Cerveau »*.

En outre, la Fondation Ipsen édite depuis 1986 (196 numéros parus) un périodique consacré à la maladie d'Alzheimer, *Alzheimer Actualités*. Elle publie également les comptes rendus des colloques Médecine et Recherche consacrés au décryptage de l'arbre vasculaire et au cancer.

■ 5.1.6.4 Des prix pour encourager la recherche

La Fondation Ipsen récompense les pionniers de la recherche dans 4 domaines :

- **Les neurosciences** – Le 18^e prix Plasticité Neuronale a été attribué en 2007 par un jury international présidé par le Pr. Joël Bockaert (Institut de Génétique Fonctionnelle, Montpellier) conjointement à trois chercheurs : Pr. Nikos K. Logothetis (Max-Planck Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen, Allemagne), Pr. Keiji Tanaka (RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japon) et Pr. Giacomo Rizzolatti (University of Parma, Italie) pour leurs travaux sur la neurophysiologie de la connaissance.
- **La longévité** – En 2007, le prix a été décerné au Pr. David Barker (University of Southampton, Princess Ann Hospital, Southampton, Royaume-Uni) pour ses travaux sur les déterminants précoces de la longévité.
- **La neuropsychologie** – Le prix Jean-Louis Signoret a été attribué en 2007 à Alvaro Pascual-Leone (*Harvard Medical School*, Boston, État-Unis) pour ses recherches sur la stimulation magnétique transcrânienne.
- **L'endocrinologie** – Le jury international présidé par Iain Robinson (Institut National pour la Recherche médicale, Londres) a sélectionné en 2007 le Pr. William Crowley pour ses recherches cliniques illustrant une approche particulièrement féconde en médecine translationnelle.

5.2 INVESTISSEMENTS

Au cours de l'exercice 2007, les acquisitions d'immobilisations du Groupe nettes de cessions ont représenté 84,0 millions d'euros, à comparer à 78,8 millions d'euros pour la même période en 2006. En 2007 comme en 2006 le Groupe n'a pas fait appel à des financements externes pour ses investissements.

Pour l'exercice 2007, les acquisitions d'immobilisations sont composées :

- pour un montant de 26,5 millions d'euros d'acquisitions d'immobilisations incorporelles, comprenant notamment un paiement échelonné relatif à l'acquisition d'un brevet et celui effectué dans le cadre de l'alliance avec Tercica Inc. sur Increlex® à l'occasion de l'enregistrement du produit en Europe ;
- pour un montant de 58,7 millions d'euros d'acquisitions d'immobilisations corporelles nécessaires à l'entretien et à l'évolution des actifs du Groupe, dont notamment 17,7 millions d'euros consacrés au site de Wrexham (nouvelle unité de fabrication secondaire de Dysport® sur le site).

Le Groupe a également consacré, dans le cadre de ses accords de partenariats, 44,5 millions d'euros à des opérations de croissance externe répartis entre 2,1 millions d'euros pour la souscription à une augmentation de capital de la société Tercica Inc. et 42,4 millions d'euros pour la souscription de deux obligations convertibles auprès de cette même société (voir chapitre 6.3.2 du présent document de référence).

Les dépenses futures du Groupe, résultant d'engagements existants au 31 décembre 2007 relatifs aux investissements s'élèvent à 23,4 millions d'euros (voir note 20.1.30.4.1).

6

APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE

6.1	PRINCIPALES ACTIVITÉS	32
6.1.1	Nature des opérations effectuées par la Société et principales activités	32
6.1.2	Nouveaux produits ou services importants lancés sur le marché en 2007	42
6.2	PRINCIPAUX MARCHÉS SUR LESQUELS INTERVIENT LE GROUPE	43
6.2.1	Données générales	43
6.2.2	Répartition géographique du chiffre d'affaires des principaux médicaments du Groupe	44
6.3	ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCÉ LES INFORMATIONS MENTIONNÉES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2	45
6.3.1	Mesures administratives	45
6.3.2	Partenariats	45
6.4	DEGRÉ DE DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ À L'ÉGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCÉDÉS DE FABRICATION	47
6.5	ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDÉE TOUTE DÉCLARATION DE LA SOCIÉTÉ CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE	48
6.6	RÉGLEMENTATION	48
6.6.1	Autorisation réglementaire	48
6.6.2	Bonnes pratiques de fabrication	49
6.6.3	Fixation et contrôle des prix	49

6.1 PRINCIPALES ACTIVITÉS

6.1.1 Nature des opérations effectuées par la Société et principales activités

■ 6.1.1.1 Présentation générale du Groupe

Ipsen est un groupe pharmaceutique européen créé en 1929 qui commercialise actuellement plus de 20 médicaments. Ses produits comprennent des médicaments commercialisés dans le monde auprès de médecins spécialistes dans des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires) qui représentent ses axes prioritaires de développement, ainsi que des médicaments commercialisés dans d'autres domaines thérapeutiques dans lesquels le Groupe bénéficie d'une compétence historique (en particulier, gastro-entérologie, cardio-vasculaire et troubles cognitifs), principalement destinés à la médecine générale en France.

Le Groupe dispose, tant dans ses domaines thérapeutiques ciblés qu'en médecine générale, d'un portefeuille diversifié de médicaments de premier plan qui ont fait la preuve de leur bon profil de tolérance.

En 2007, le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires consolidé de 920,5 millions d'euros (dont 38,7 % hors des Principaux Pays d'Europe de l'Ouest, à savoir l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni), un résultat opérationnel consolidé 208,9 millions d'euros et un résultat consolidé, part du Groupe de 150,6 millions d'euros, déterminés selon les normes comptables IFRS. Au 31 décembre 2007, le Groupe comptait 3 886 collaborateurs dans plus de 30 pays.

La stratégie de développement du Groupe repose sur une complémentarité entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés, moteurs de sa croissance, et les produits de médecine générale qui contribuent notamment au financement de ses activités de Recherche et Développement. Cette stratégie est également complétée par une politique active de partenariats internationaux commerciaux ou de Recherche et Développement.

En 2007, le Groupe a consacré 20,1 % de son chiffre d'affaires consolidé à ses activités de Recherche et Développement consacrées, en grande partie, à la découverte et au développement de médicaments innovants dans ses domaines thérapeutiques ciblés afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. Le Groupe considère qu'il fait partie des quelques groupes pharmaceutiques capables d'intégrer la totalité du spectre des technologies nécessaires à l'élaboration de produits complexes et innovants. Celles-ci comprennent l'ingénierie des peptides, l'ingénierie des protéines, la chimie médicinale et l'innovation galénique.

6.1.1.1.1 Les produits du Groupe

Les produits dans les domaines thérapeutiques ciblés

En 2007, les médicaments des trois domaines thérapeutiques ciblés ont représenté 53,6 % du chiffre d'affaires consolidé du Groupe. Les principaux médicaments du Groupe dans ces domaines ciblés sont les suivants :

Oncologie (25,5 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Décapeptyl*[®], formulation injectable d'un peptide indiqué essentiellement dans le traitement hormonal du cancer avancé de la prostate.

Endocrinologie (14,1 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Somatuline*[®] et *Somatuline*[®] *Autogel*[®], formulations injectables à libération prolongée d'un peptide analogue à la somatostatine, utilisées essentiellement dans le traitement de l'acromégalie.
- *NutropinAq*[®], formulation liquide à usage quotidien d'hormone de croissance humaine recombinante utilisée chez l'enfant dans le traitement des retards de croissance et chez l'adulte dans le traitement de la déficience en hormone de croissance.

Désordres neuromusculaires (14,0 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Dysport*[®], complexe de neurotoxine botulique de type A, utilisé notamment dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs consécutive à des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) ainsi que de la spasticité d'autres muscles.

Les produits de médecine générale

En 2007, les médicaments de médecine générale ont représenté 42,7 % du chiffre d'affaires consolidé (dont 64,1 % réalisés en France) du Groupe. Ces principaux médicaments sont les suivants :

Gastro-entérologie (18,7 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Smecta*[®], médicament à base d'argile naturelle destiné au traitement des diarrhées aiguës ou chroniques.
- *Forlax*[®], médicament à base d'un polymère linéaire de polyéthylène glycol utilisé dans le traitement de la constipation.

Troubles cognitifs (13,0 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Tanakan*[®], formulation orale d'EGb 761[®], un extrait végétal standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba*, utilisé principalement pour le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement.

Cardio-vasculaire (10,3 % du chiffre d'affaires consolidé 2007)

- *Ginkor Fort*[®], formulation orale qui contient trois principes actifs dont un extrait standardisé de *Ginkgo biloba*, utilisé dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et les crises hémorroïdaires aiguës.
- *Nisis*[®] et *Nisisco*[®], formulations orales contenant notamment du valsartan, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

6.1.1.1.2 Un engagement fort en Recherche et Développement

L'essentiel des activités de Recherche et Développement du Groupe concerne ses domaines thérapeutiques ciblés et est, en particulier, fondé sur :

- la découverte et le développement de nouveaux produits, notamment dans les domaines de l'oncologie et de l'endocrinologie dans lesquels le Groupe disposait, au 31 décembre 2007, de six produits en phase d'essais cliniques ;

- des programmes de gestion de cycle de vie des produits déjà commercialisés qui comprennent aussi bien le développement de nouvelles formulations, seuls ou en association avec d'autres molécules, que l'extension de leurs indications ou leur enregistrement dans de nouvelles zones géographiques.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe reposent sur les quatre plates-formes technologiques suivantes :

- *l'ingénierie des peptides*, centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle ;
- *l'ingénierie des protéines*, dont l'objet est d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de séquences d'acides aminés ;
- *la chimie médicinale*, orientée vers la découverte d'inhibiteurs d'enzymes pour le traitement du cancer et des affections neurodégénératives ainsi que de ligands non peptidiques (molécules qui se lient à un ou plusieurs récepteurs de façon préférentielle) pour des récepteurs hormonaux neuropeptidiques ; et
- *l'innovation galénique*, dont l'objet est la création et le développement de formulations innovantes pour des produits nouveaux ou existants dans le but d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants.

6.1.1.1.3 Les avantages concurrentiels du Groupe

Le Groupe estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- *une complémentarité dans le portefeuille* entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés et ceux de médecine générale ;
- *une solidité financière affirmée* grâce à des flux de trésorerie importants et récurrents ainsi qu'à une structure bilantielle solide ;
- *une présence internationale* dans plus de 100 pays, dont le cœur est situé dans les cinq premiers marchés de l'Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni, ci-après les « Principaux Pays d'Europe de l'Ouest ») ;
- *un savoir-faire avéré dans les technologies de pointe* telles la chimie médicinale, l'ingénierie des peptides, l'ingénierie des protéines et l'innovation galénique, qui peuvent dès lors être mises en œuvre conjointement à un stade précoce de développement. Le Groupe dispose en outre d'une unité de mise au point et de fabrication de produits de biotechnologie aux États-Unis (Boston) ;
- *une proximité géographique de ses quatre plates-formes technologiques* intégrées basées aux États-Unis (Boston) et en Europe (Paris, Barcelone et Londres) avec des centres de recherche universitaires réputés, ce qui permet au Groupe de bénéficier d'une compétence majeure en matière scientifique et de recruter un personnel qualifié ;
- *une capacité reconnue à conclure et à gérer des partenariats significatifs* avec les principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux, tels Genentech, Roche, Teijin ou Novartis ;
- *une équipe de direction performante* disposant d'une grande expérience acquise au sein des principaux laboratoires mondiaux et une organisation transversale grâce à des

équipes pluridisciplinaires (Disease Area Teams) chargées de préparer la stratégie du Groupe en matière de Recherche et Développement comme en matière de partenariats.

■ 6.1.1.2 Stratégie du Groupe

Depuis plusieurs années, le Groupe a mis en place une stratégie de croissance rentable ciblée sur des domaines thérapeutiques spécialisés qui lui offrent des opportunités de développement. En effet, dans le traitement de certaines maladies graves pour lesquelles les attentes thérapeutiques restent largement insatisfaites, les coûts de développement clinique sont moindres, l'évaluation du rapport bénéfice sur risque est plus favorable et la mise en place d'un réseau commercial plus accessible.

Dans ce contexte, le Groupe s'appuie sur son expertise technologique et commerciale ainsi que sur sa solidité financière pour mettre en œuvre la stratégie suivante :

- *une stratégie de croissance* dans ses domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et troubles neuromusculaires) où le Groupe entend devenir un acteur majeur en proposant des traitements innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits ;
- *une stratégie d'optimisation* de ses produits de médecine générale (gastro-entérologie, cardio-vasculaire et troubles cognitifs) mise en œuvre en procédant, autant que de besoin, à des investissements sélectifs de gestion du cycle de vie de ses produits, de partenariats ou de Recherche et Développement ;
- *une stratégie d'expansion géographique* dans les marchés les plus prometteurs, avec un programme actif d'enregistrement de ses produits phares dans les domaines thérapeutiques ciblés, notamment aux États-Unis (Somatuline® Autogel® et Dysport®) ;
- *une politique de partenariats* dans l'ensemble de ses domaines thérapeutiques. L'objectif de cette politique est (i) de permettre au Groupe d'obtenir des ressources pour des programmes dont il ne souhaite pas financer seul le développement ou d'élargir ses compétences grâce à des partenaires disposant de capacités ou de technologies complémentaires, (ii) de rentabiliser son réseau de distribution en obtenant le droit de commercialiser des produits appartenant à des tiers dans des pays, notamment la France, où le Groupe dispose déjà d'une présence commerciale et (iii) de valoriser, par octroi de licences, des produits issus de sa recherche mais dont il estime qu'ils n'entrent pas dans le cœur de son activité ; depuis 2002, le Groupe a conclu plus de dix accords significatifs ;
- *une politique de veille et de réactivité* dans d'autres domaines thérapeutiques où le Groupe développe et commercialise des produits en fonction de ses compétences (en matière de Recherche et Développement comme en matière de commercialisation) et des opportunités qui s'offrent à lui ; ainsi le Groupe développe par exemple OBI-1, molécule recombinante pour le traitement de formes d'hémophilie réfractaire au facteur VIII humain.

■ 6.1.1.3 Produits du Groupe : présentation détaillée

6.1.1.3.1 Données générales

Vingt produits sont commercialisés par le Groupe parmi lesquels sept ont généré chacun un chiffre d'affaires de plus

de 50 millions d'euros en 2007. Le tableau ci-dessous présente le chiffre d'affaires consolidé par domaines thérapeutiques.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006	% variation
Oncologie	235 164	222 039	5,9 %
Endocrinologie	129 855	108 448	19,7 %
Désordres neuromusculaires	128 699	113 319	13,6 %
Médecine de spécialité	493 718	443 806	11,2 %
Gastro-entérologie	171 852	157 430	9,2 %
Troubles cognitifs	119 347	129 882	-8,1 %
Cardio-vasculaire	95 245	99 268	-4,1 %
Autres Médicaments	6 630	4 197	58,0 %
Médecine générale	393 074	390 777	0,6 %
Chiffre d'affaires total médicaments	886 792	834 583	6,3 %
Activités liées aux médicaments	33 683	27 093	24,3 %
Chiffre d'affaires Groupe	920 475	861 676	6,8 %

Le principal produit du Groupe, Décapeptyl®, a représenté 25,5 % du chiffre d'affaires consolidé en 2007. Les quatre principaux produits du Groupe (Décapeptyl®, Dysport®, Tanakan® et Somatuline®) ont représenté ensemble 63,8 % du chiffre d'affaires consolidé en 2007.

Le tableau ci-dessous présente les principales indications thérapeutiques des douze principaux produits du Groupe (Décapeptyl®, Somatuline®, Dysport®, Nutropin Aq®, Increlex®, Smecta®, Forlax®, Tanakan®, Ginkor Fort®, Nisis® et Nisisco® et Adrovanse®).

Nom du produit	Domaine thérapeutique ⁽¹⁾	Principales indications thérapeutiques ⁽²⁾
Domaines thérapeutiques ciblés		
Décapeptyl®	Oncologie	Cancer métastatique avancé de la prostate ; fibromes utérins ; endométriose ; puberté précoce ; stérilité féminine (fécondation in vitro).
Somatuline®	Endocrinologie	Acromégalie ; tumeurs neuroendocriniennes.
NutropinAq®	Endocrinologie	Retards de croissance de l'enfant dus à une déficience en hormone de croissance (GH), au syndrome de Turner ou à l'insuffisance rénale chronique et déficience en GH de l'adulte.
Increlex®	Endocrinologie	Traitement à long terme du retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent dû à une insuffisance primaire sévère en IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1)
Dysport®	Désordres neuromusculaires	Troubles moteurs et spasticité musculaire (torticolis spasmodique ; spasticité due à une infirmité motrice cérébrale pédiatrique ; blépharospasmes et spasmes hémifaciaux).
Médecine générale		
Smecta®	Gastro-entérologie	Diarrhées aiguës et chroniques ; traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et des coliques.
Forlax®	Gastro-entérologie	Constipation.
Tanakan®	Troubles cognitifs	Altérations cognitives liées au vieillissement ; déficiences physiopathologiques ; vertiges ; déficits rétinien ; baisse aiguë ou chronique de l'audition ; acouphènes.
Ginkor Fort®	Cardio-vasculaire	Insuffisance veineuse des membres inférieurs ; crises hémorroïdaires aiguës.
Adrovanse®		Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D
Nisis® et Nisisco®	Cardio-vasculaire	Hypertension.

(1) Les produits sont répartis en domaines thérapeutiques selon leurs indications principales.

(2) Les indications thérapeutiques des produits varient en fonction des pays.

Le tableau ci-dessous présente, pour les années 2006 et 2007, le chiffre d'affaires consolidé par domaines thérapeutiques et détaille le chiffre d'affaires réalisé par les dix principaux produits du Groupe.

	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	en milliers d'euros	en pourcentage	en milliers d'euros	en pourcentage
Oncologie	235 164	25,5 %	222 039	25,8 %
<i>dont Décapeptyl®</i>	235 141	25,5 %	221 925	25,8 %
Endocrinologie	129 855	14,1 %	108 448	12,6 %
<i>dont Somatuline®</i>	103 622	11,3 %	92 222	10,7 %
<i>NutropinAq®</i>	23 688	2,6 %	14 728	1,7 %
<i>Increlex®</i>	193	ns	-	-
Désordres neuromusculaires	128 699	14,0 %	113 319	13,2 %
<i>dont Dysport®</i>	128 699	14,0 %	113 319	13,2 %
Médecine de spécialité	493 718	53,6 %	443 806	51,5 %
Gastro-entérologie	171 852	18,7 %	157 430	18,3 %
<i>dont Smecta®</i>	88 889	9,7 %	80 341	9,3 %
<i>Forlax®</i>	51 843	5,6 %	46 303	5,4 %
Troubles cognitifs	119 347	13,0 %	129 882	15,1 %
<i>dont Tanakan®</i>	119 347	13,0 %	129 882	15,1 %
Cardio-vasculaire	95 245	10,3 %	99 268	11,5 %
<i>dont Nisis® et Nisisco®</i>	53 694	5,8 %	50 661	5,9 %
<i>Ginkor Fort®</i>	36 891	4,0 %	41 700	4,8 %
Autres Médicaments	6 630	0,7 %	4 197	0,5 %
<i>dont Adrovanse®</i>	2 609	0,3 %	-	-
Médecine générale	393 074	42,7 %	390 777	45,4 %
Chiffre d'affaires total médicaments	886 792	96,3 %	834 583	96,9 %
Activités liées aux médicaments	33 683	3,7 %	27 093	3,1 %
Chiffre d'affaires Groupe	920 475	100,0 %	861 676	100,0 %

6.1.1.3.2 Produits dans les domaines thérapeutiques ciblés

Les produits que le Groupe commercialise actuellement dans chacun de ces domaines ciblés sont décrits ci-dessous.

Oncologie

Décapeptyl®

Décapeptyl® est une formulation injectable d'un peptide qui a été initialement mise au point et continue à être utilisée essentiellement pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Par la suite, des indications complémentaires ont inclus le traitement des fibromes utérins (tumeur bénigne des tissus musculaires de l'utérus), de l'endométriose (prolifération du tissu endométrial, muqueuse revêtant la paroi utérine à l'extérieur des voies reproductives) avant une intervention chirurgicale ou quand cette dernière ne semble pas adéquate, ainsi que le traitement de la puberté précoce et de la stérilité féminine (fécondation in vitro). Décapeptyl® est disponible par administration mensuelle ou trimestrielle sur la base des formulations à libération prolongée ou par administration quotidienne.

Principe actif

Le principe actif de Décapeptyl® est la triptoréline, un décapeptide analogue de la GnRH, hormone sécrétée par l'hypothalamus, qui stimule initialement la libération de gonadotrophines pituitaires (hormones produites par l'hypophyse) qui elles-mêmes contrôlent les sécrétions hormonales des testicules et des ovaires.

Indications

Cancer de la prostate. Décapeptyl® est essentiellement indiqué dans le traitement du cancer métastatique et dans le cancer localement avancé de la prostate. Dans le cadre de cette utilisation, Décapeptyl® augmente transitoirement les concentrations de testostérone et de dihydrotestostérone, mais son administration continue aboutit à une réduction paradoxale des concentrations plasmatiques en testostérone. À l'issue d'un traitement de deux à trois semaines, le taux de la testostérone est abaissé au-dessous du seuil de castration, privant ainsi les tumeurs de la prostate de l'une des principales hormones favorisant leur développement.

Fibromes utérins. Décapeptyl® est utilisé afin de réduire le risque de perte sanguine consécutif à une chirurgie ablative et de soulager les symptômes tels que douleurs abdominales, dysménorrhée (menstruation douloureuse) et ménorragie (saignement menstruel excessif) associés aux fibromes utérins par la réduction de leur stimulation hormonale.

Endométriose. Décapeptyl® est utilisé comme traitement visant à supprimer la sécrétion d'œstrogènes, privant le tissu endométrial ectopique de stimulus critique pour sa croissance.

Fécondation in vitro. Décapeptyl est utilisé en association avec les gonadotrophines, dans l'objectif d'obtenir une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon.

Puberté précoce. Décapeptyl est utilisé afin d'inhiber la sécrétion trop importante des hormones hypophysaires, ce qui se traduit par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.

Commercialisation

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France. Au 31 décembre 2007, le Groupe bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Décapeptyl® dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. Décapeptyl® a été lancé en Grande-Bretagne fin 2003 et en Allemagne courant 2004 (sous la marque « Pamorelin® »).

En 2007, 60,9 % du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest.

Décapeptyl® est principalement prescrit par les spécialistes suivants : urologues, andrologues, oncologues, radiothérapeutes, pédiatres-endocrinologues, gynécologues, obstétriciens et spécialistes de la fécondation in vitro.

Les produits concurrents diffèrent, selon les indications thérapeutiques et sont principalement Enantone® (Takeda/Wyeth/Abbott), Zoladex® (Astra-Zeneca), Eligard® (Astellas), Somavert® (Pfizer) et, pour la fécondation in vitro, Cetrotide® (Serono). Dans les années à venir, ce paysage concurrentiel est amené à évoluer, avec l'extension géographique de nouveaux concurrents de leuprorelina (Leuproline et Leupro de Sandoz et Hexal) commercialisés en Allemagne depuis août 2007 et l'arrivée probable d'autres analogues à base de leuprorelina (Enantone) et/ou de goserelina (Zoladex). Par ailleurs, certains produits concurrents (Enantone et Eligard) développent des formulations à libération supérieure à 3 mois. La première formulation (Eligard, 6 mois) est disponible pour l'instant en Allemagne uniquement, mais est attendue en France courant 2008. Enantone devrait également commercialiser une formulation 6 mois en 2008.

Propriété intellectuelle

La société Debiopharm, titulaire du brevet relatif aux formulations pamoate de Décapeptyl®, a accordé au Groupe une licence exclusive de commercialisation de Décapeptyl® au sein de l'Union européenne (à l'exclusion de la Suède) et dans certains autres pays. Debiopharm a également accordé au Groupe une licence co-exclusive de fabrication de Décapeptyl® au sein de l'Union européenne (à l'exclusion de la Suède) et dans certains autres pays (Debiopharm conservant toutefois le droit de fabriquer et de fournir Décapeptyl® pour son propre compte et celui de ses autres licenciés sur les territoires non licenciés au Groupe).

Les formulations pamoate de Décapeptyl® (qui ont représenté en 2007, 65,2 % du chiffre d'affaires global de Décapeptyl®, contre 66,5 % en 2006) sont couvertes par des brevets jusqu'en 2010 et comprennent des formulations à administration mensuelle et trimestrielle. Les formulations acétate de Décapeptyl® (qui ont représenté, en 2007, 34,8 % du chiffre d'affaires global de Décapeptyl®, contre 33,5 % en 2006) ne sont plus couvertes par des brevets depuis 2001 à l'exception de l'Italie où un certificat complémentaire de protection a expiré en novembre 2007. Ces formulations comprennent des formulations à administration quotidienne et mensuelle.

Recherche et Développement

En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- sous l'égide de l'International *Breast Cancer Study Group*, le Groupe participe à une étude pour le traitement du cancer

du sein pré-ménopause en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale en associant Décapeptyl® avec des agents suppresseurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. L'hormonothérapie du cancer du sein constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée ;

- formulations à libération prolongée sur une durée de six mois.

Par ailleurs, le Groupe a obtenu auprès de son partenaire Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl®, à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Cet accord permet à Ipsen de bénéficier de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

Endocrinologie

Somatuline®

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération de l'hormone de croissance). Somatuline® a été initialement mise au point et continue à être utilisée pour le traitement de l'acromégalie (maladie provoquée par la surproduction d'hormones de croissance, ou prolactine, par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit a été par la suite développé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier carcinoïdes).

Le Groupe considère que la formulation Somatuline® Autogel®, dont il est titulaire du brevet, représente un progrès technologique significatif. À sa connaissance, il s'agit de la première formulation injectable semi-solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même la libération prolongée. Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois au lieu des deux ou trois précédemment nécessaires. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue préremplie et est donc plus facile à administrer.

Principe actif

Le principe actif de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® est le lanréotide qui agit comme un inhibiteur de la croissance et de la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Il est particulièrement efficace pour inhiber la sécrétion des hormones de croissance et des hormones sécrétées par l'appareil digestif.

Indications

Acromégalie. Somatuline® est principalement utilisée dans le traitement de l'acromégalie, lorsque les concentrations circulantes d'hormones de croissance demeurent élevées après une chirurgie ou une radiothérapie. Somatuline® inhibe la libération de l'hormone de croissance et, de ce fait, contrôle la pathologie et soulage les symptômes liés à des concentrations élevées de cette hormone.

Tumeurs neuroendocriniennes. Somatuline® traite également les symptômes associés aux tumeurs neuroendocriniennes, particulièrement carcinoïdes, en inhibant la surproduction des hormones secrétées par ces tumeurs.

Commercialisation

Somatuline® a été initialement lancée en France en 1995. Au 31 décembre 2007, Somatuline® et Somatuline® Autogel® était enregistrés dans près de 60 pays et commercialisés dans plus de 45 pays (dont 26 en Europe) pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et dans plus de 45 pays pour le seul traitement de l'acromégalie. Par ailleurs, l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007 pour le traitement de l'acromégalie.

En 2007, 67,7 % du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest. Somatuline® Autogel® représente 88,9 % du chiffre d'affaires global de ce produit, contre 85,9 % un an auparavant.

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont principalement prescrits par les endocrinologues, les oncologues, les gastro-entérologues et les chirurgiens digestifs.

Somatuline® Autogel® doit faire face à la concurrence de (i) Sandostatin® LAR® Depot (un analogue de la somatostatine dénommée octréotide) exploité par Novartis dans le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et (ii) Somavert®, un antagoniste de l'hormone de croissance exploité par Pfizer utilisé uniquement dans l'acromégalie. Sandostatin® LAR® Depot et Somavert® sont déjà exploités dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis où le lancement de Somatuline® Depot a eu lieu fin 2007. Ambrilia Biopharma, Indevus, QLT et Camurus réalisent des travaux de recherche et développement sur des formulations à libération prolongées d'octréotide. De plus, Novartis développe un produit dénommé pasiretide dans le traitement de l'acromégalie des tumeurs neuroendocriniennes et de la maladie de Cushing.

Propriété intellectuelle

Le Groupe dispose d'une licence mondiale exclusive conclue avec l'Université de Tulane (États-Unis) pour fabriquer, utiliser et commercialiser le principe actif de Somatuline® (Lanréotide) et est directement titulaire du brevet couvrant la formulation Somatuline® Autogel®. Les brevets de la formulation de Somatuline® Autogel® expireront en 2015 en Europe et aux États-Unis. Le brevet couvrant le principe actif a expiré en 2006 aux États-Unis et en décembre 2005 en Europe, à l'exception de la Belgique, de la France, de l'Italie, du Luxembourg et du Royaume-Uni où des certificats complémentaires de protection restent valables jusqu'en 2009.

Recherche et Développement

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® avait fait l'objet d'un dépôt de demande de mise sur le marché validé par la FDA le 29 décembre 2006, avec une date de fin du premier examen du dossier (« *Prescription Drug user Fee Act* ») prévue le 30 août 2007. L'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007.

Des essais cliniques complémentaires des phases III et IV de Somatuline® Autogel® sont planifiés pour le traitement

des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis et en Europe. Un protocole sera présenté à la FDA en vue de débiter un essai pivotale de phase III dans le but d'enregistrer Somatuline pour le traitement des symptômes des tumeurs neuroendocriniennes.

Le Groupe poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une période plus longue. Le développement de ces nouvelles formulations est au stade pré-clinique, une expérience de phase I avec la première formulation candidate s'étant révélée négative.

Au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) a initié début 2007 des essais cliniques de phase II de Somatuline® Autogel® pour le traitement symptomatique de l'acromégalie.

NutropinAq®

Principe actif

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormones de croissance humaine recombinante s'utilisant avec le stylo injecteur « NutropinAq® Pen ». L'hormone de croissance est impliquée dans plusieurs processus physiologiques tels que la croissance staturale et le développement des os chez les enfants.

Indications

NutropinAq® est utilisé (i) pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène, (ii) pour le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner, (iii) pour le traitement des enfants pré-pubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale ainsi que (iv) pour le traitement des adultes présentant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

Commercialisation

En septembre 2002, le Groupe a obtenu de Genentech, société américaine spécialisée dans le domaine des biotechnologies, les droits exclusifs de commercialisation de NutropinAq® dans le monde entier à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon. Genentech est une société pionnière dans le développement de l'hormone de croissance et est aujourd'hui l'un des principaux acteurs du marché américain.

Au 31 décembre 2007, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans plus de 31 pays. Le produit a été lancé dans plus de 20 pays européens au cours des années 2006 et 2007.

La prescription des hormones de croissance est assurée par les endocrinologues pédiatres et adultes.

Il y a actuellement cinq sociétés qui commercialisent des hormones de croissance recombinantes : Pfizer (Genotropin®), Eli Lilly (Humatrope®), Novo Nordisk (Norditropin®), Sero (Saizen®) et Ferring (Zomacton®). De plus, Omnitrope® (Sandoz), un produit biosimilaire au Genotropin® de Pfizer, a été nouvellement introduit sur le marché (lancé en Australie et en Allemagne en 2006). Un nombre important de développement se focalise sur des formulations à libération action prolongée (injection hebdomadaire ou mensuelle) ce qui devrait permettre une amélioration de l'observance. À la connaissance de la Société, les projets les plus avancés sont ceux de LG LifeSciences, Altus et Pfizer.

NutropinAq® est une formulation liquide prête à l'emploi, ce qui représente un avantage significatif dans un marché concurrentiel où le leader du marché, Genotropin, se présente sous une forme de poudre à reconstituer.

Propriété intellectuelle

Le produit NutropinAq® est protégé par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq® selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors ne devrait pas couvrir le produit NutropinAq®. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais, les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq®. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq® contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

Recherche et Développement

Le Groupe a déposé une demande d'enregistrement pour NutropinAq® en vue d'étendre ses indications chez l'enfant de très petite taille d'origine inconnue. Après plusieurs séances de travail et de revue du dossier menée par l'Agence européenne du médicament au cours de l'année 2007, le Groupe a finalement décidé de retirer sa demande afin de compléter une réévaluation du développement du produit dans cette indication.

NutropinAq® est actuellement disponible en cartouche unique de 10 mg d'hormone de croissance utilisable avec un stylo injecteur réutilisable. De nouvelles formes de NutropinAq® de concentration différente – 5 et 20 mg – ont été développées par Genentech, certaines d'entre elles pouvant être administrées à l'aide d'un stylo jetable, et pourraient être disponibles pour le Groupe dans le futur.

Le Groupe poursuit par ailleurs avec Genentech, dans le cadre de l'accord conclu en novembre 2004, des travaux de Recherche et Développement visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante.

Increlex®

En octobre 2006, le Groupe a acquis auprès de Tercica Inc. les droits de développement et de commercialisation d'Increlex® au niveau mondial, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, du Moyen-Orient et de Taiwan.

Principe actif

Le principe actif d'Increlex® est un facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine (IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*). IGF-1 est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance staturale, et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Dans l'insuffisance primaire sévère en IGF-1, les taux sériques d'IGF-1 chez l'enfant sont faibles, malgré la présence de taux d'hormone de croissance normaux ou élevés. Sans IGF-1 en quantité suffisante, l'enfant ne peut atteindre une taille normale. Chez ces enfants, les faibles taux d'IGF-1 sont le plus souvent dus à une résistance à l'hormone de croissance associée à des mutations touchant les récepteurs

de l'hormone de croissance et les voies de signalisation en aval des récepteurs de l'hormone de croissance, ou à des défauts dans l'expression du gène codant pour IGF-1. Ceci explique pourquoi ces enfants ne peuvent pas répondre de façon adéquate à une administration d'hormone de croissance exogène. Cette pathologie peut aussi être associée à divers troubles métaboliques, tels que des anomalies du métabolisme lipidique, une densité minérale osseuse insuffisante, l'obésité, et une résistance à l'insuline génératrice de diabète.

Commercialisation

Increlex® est commercialisé aux États-Unis par Tercica, Inc. depuis le début 2006. Le médicament a obtenu un statut de médicament orphelin délivré par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 5 avril 2006 et une autorisation de mise sur le marché en Europe le 9 août 2007. Il est commercialisé par le Groupe depuis le quatrième trimestre 2007 au Royaume Uni et en Allemagne et suit actuellement les procédures de remboursement habituelles dans le reste de l'Europe ou les premières commercialisations interviendront dans le futur.

Propriété intellectuelle

À la suite de différents accords établis entre Tercica Inc. et Genentech d'une part et Tercica Inc., Genentech et Insmad d'autre part, la société Tercica Inc. détient des droits exclusifs sur le mecasermine dans un certain nombre d'indications majeures du produit. En Europe, le brevet Genentech d'application de la mecasermine pour le traitement de l'insensibilité à l'hormone de croissance et dont Tercica Inc. est licencié est valide jusqu'en mars 2015.

Recherche et Développement

La première indication déposée pour Increlex®, validée en août 2007 par l'EMA, est le traitement du déficit de la déficience primaire sévère de l'enfant et de l'adolescent en IGF-1.

Cette maladie se caractérise par une production endogène très faible d'IGF-1 malgré une sécrétion normale d'hormone de croissance et ce, en l'absence d'autres causes pouvant expliquer un taux bas d'IGF-1 comme la malnutrition, une hypothyroïdie, etc... Les taux très bas d'IGF-1 (en dessous du 2,5^e percentile pour l'âge et le sexe) ne permettent pas d'assurer à l'enfant une croissance normale et ces enfants se présentent avec un retard de croissance très marqué et une très petite taille par comparaison aux enfants de même âge et de même sexe (leur taille est inférieure à – 3 déviations standards (DS)).

D'autres indications sont actuellement en cours d'évaluation clinique, en commençant par le déficit primaire en IGF-1 dans ses formes moins sévères où le taux sanguin d'IGF-1 est en dessous de – 2 DS et s'accompagne d'une petite taille (en dessous de – 2 DS). Dans cette indication, Increlex® utilisé seul ou en association avec la rhGH pourrait s'avérer une nouvelle option thérapeutique.

La communauté scientifique montre également un très grand intérêt pour l'utilisation d'Increlex® dans le traitement d'autres pathologies en dehors des troubles de la croissance de l'enfant et où l'activité neurorégénératrice ou anabolique de l'IGF-1 pourrait s'avérer bénéfique. Le Groupe pourrait évaluer le potentiel d'Increlex® dans ces autres axes thérapeutiques.

Désordres neuromusculaires

Dysport®

Dysport®, qui agit par inhibition de la sécrétion d'acétylcholine, induisant une réduction des spasmes musculaires, a été

initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles le torticolis spasmodique (affection chronique dans laquelle le cou est tordu ou dévié), la spasticité de la partie basse des membres inférieurs (talon) chez les enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale, le blépharospasme (fermeture involontaire des yeux) ainsi que le spasme hémifacial. Il a fait l'objet, par la suite, d'un développement pour le traitement d'affections neuromusculaires très diverses ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.

Principe actif

Le principe actif de Dysport® est un complexe de neurotoxine botulique de type A qui agit au niveau de la jonction neuro-musculaire du muscle cible.

Indications

Dysport® est utilisé dans le cadre de ces indications thérapeutiques notamment pour les traitements de :

- *Torticolis spasmodique.* Dysport® traite toutes les formes de torticolis ;
- *Infirmité Motrice Cérébrale (IMC) chez l'enfant.* Dysport® permet le traitement de la spasticité des muscles de la jambe chez l'enfant souffrant d'infirmité motrice cérébrale. L'infirmité motrice cérébrale est un trouble moteur résultant d'une lésion cérébrale survenue dans la plupart des cas à la naissance ;
- *Blépharospasme/spasme hémifacial.* Dysport® est indiqué pour le traitement du blépharospasme qui est une fermeture involontaire des yeux résultant de la contraction des muscles situés autour des yeux. Le spasme hémifacial ressemble au blépharospasme mais affecte seulement un côté du visage.

Commercialisation

Dysport® a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Au 31 décembre 2007, Dysport® était enregistré dans plus de 70 pays. En 2007, 43,1 % du chiffre d'affaires relatif au Dysport® a été réalisé dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest.

En mars 2006, le Groupe a conclu un accord de développement et de distribution avec le groupe Mediscis en vertu duquel le Groupe a accordé à Mediscis le droit exclusif de développer, vendre et commercialiser certaines formulations de la toxine botulique pour utilisation dans les indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. Par ailleurs, en février 2007, le Groupe a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, de promotion et de distribution de son produit à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires (une description détaillée de ces accords figure au paragraphe 22.1.3.3 du présent document de référence).

Dysport® est principalement prescrit par les neurologues, les médecins de rééducation fonctionnelle, les neuropédiatres, les oto-rhino-laryngologues, les ophtalmologues, les dermatologues, les chirurgiens plasticiens, et les urologues.

Le principal produit concurrent de Dysport® est Botox® (Allergan). Le Groupe fait également face à une concurrence moindre d'une toxine botulique de type B en forme liquide, NeuroBloc®/Myobloc® (Elan). À l'avenir, de nouvelles toxines botuliques de type A sont susceptibles d'apparaître et de concurrencer le Dysport®, telle que Quick Star/Estetox (Lanzhou Biologics Institute, Chine), qui est autorisée à la commercialisation dans

certaines pays d'Asie et d'Amérique latine. Par ailleurs, Xeomin® (Merz) a été lancé en 2005 en Allemagne et en 2006 au Mexique et il semblerait que cette toxine botulique soit entrée en phase III d'études cliniques aux États-Unis. De même, Medy-tox, Inc. a lancé Neuronox en Corée du Sud en 2006. Enfin, il semblerait que Mentor ait initié des essais cliniques de phase III aux États-Unis pour sa toxine botulique pure Puretox® dans les indications esthétiques.

Propriété intellectuelle

Il n'existe pas de brevet protégeant la toxine botulique qui est le principe actif de Dysport®. Le Groupe dispose d'une licence exclusive mondiale de la *Health Protection Agency* (HPA) du Royaume-Uni, anciennement connue sous le nom de *Center for Applied Microbiology and Research*, lui permettant d'utiliser et de vendre la neurotoxine botulique de type A, principe actif de Dysport®. Le Groupe bénéficie du droit de produire cette toxine en utilisant le savoir-faire du HPA. Aujourd'hui, le Groupe fabrique la toxine lui-même. Le Groupe a également déposé onze demandes de brevets portant sur de nouvelles applications thérapeutiques de la toxine botulique, ainsi que trois autres demandes dont huit ne sont pas publiées à ce jour.

Recherche et Développement

Le 31 janvier 2008, l'agence réglementaire américaine, la Food and Drug Administration (FDA), a accepté le dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché (Biologics License Application, ou BLA) du Groupe pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale. Le même jour, le partenaire du Groupe aux États-Unis, Mediscis, a annoncé que la FDA avait refusé son dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché (Biologics License Application, ou BLA) pour Reloxin® dans les indications esthétiques car son dossier était incomplet. Mediscis et le Groupe ont travaillé conjointement afin de répondre aux questions soulevées par la FDA et Ipsen a soumis un nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché le 17 mars 2008.

Le Groupe a décidé, dans le cadre de son partenariat avec Galderma, d'optimiser le profil du produit en incluant dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché les résultats complets des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit effectuées par son partenaire Mediscis aux États-Unis et a de ce fait redéposé début 2008 une telle demande.

6.1.1.3.3 Produits de médecine générale

Les principaux produits commercialisés par le Groupe en médecine générale sont décrits ci-dessous.

La gastro-entérologie

Smecta®

Smecta® est une formulation orale d'argile pharmaceutique conçue et développée par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement des diarrhées aiguës et chroniques de l'adulte et de l'enfant et pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et coliques.

Principe actif

Le principe actif de Smecta® est la diosmectite, une argile naturelle traitée en vue d'une utilisation thérapeutique.

Commercialisation

Au 31 décembre 2007, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays.

En 2007, environ deux tiers du chiffre d'affaires relatif au Smecta® ont été réalisés de manière égale en France et en Chine, principaux marchés de ce produit.

En 2007, les résultats positifs de 3 études (2 chez l'enfant, 1 chez l'adulte) sont venus renforcer le dossier de Smecta®.

Le Groupe a obtenu en 2007 l'enregistrement d'un nouvel arôme du Smecta® (orange vanille) dans certains pays européens.

Smecta® est principalement prescrit par les médecins généralistes, les gastro-antéologues et les pédiatres.

Les produits concurrents de Smecta® sont Imodium® et Arestal® (Janssen Cilag), Ercéfuryl® (Sanofi-Aventis), Ultralevure® (Biocodex) et Tiorfan® (Bioproject Pharma).

Propriété intellectuelle

Smecta® était couvert par un brevet qui a expiré en 1995.

Recherche et Développement

Le Groupe a obtenu en 2007 l'enregistrement d'un nouvel arôme du Smecta® (orange vanille) dans certains pays européens.

Forlax®

Forlax® est un macrogol, de haut poids moléculaire, laxatif oral conçu et développé par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant.

Principe actif

Le principe actif de Forlax® est le Macrogol 4000, un polymère linéaire de polyéthylène glycol.

Commercialisation

Au 31 décembre 2007, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Forlax® dans plus de 60 pays. En 2007, 81,5 % du chiffre d'affaires relatif à Forlax® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

Forlax® est essentiellement prescrit par les médecins généralistes, les gastro-entérologues, les gynécologues, les gériatologues et les pédiatres.

Les principaux produits concurrents de Forlax® sont Duphalac® (Solvay Pharma), Transipeg® (Roche Nicholas) et Movicol® (Norgine Pharma).

Propriété intellectuelle

Forlax® n'a jamais été couvert par un brevet.

Troubles cognitifs

Tanakan®

Tanakan® est une formulation orale d'EGb 761®, un extrait végétal standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba* (arbre diociacé de la famille des *Ginkgoaceae*) qui assure une composition précise et constante des différents composants pharmacologiquement actifs. Il a été initialement développé pour le traitement de diverses pathologies neurologiques, notamment pour le traitement des déficits cognitifs liés au vieillissement, des déficiences neurosensorielles, notamment ORL et visuelles tels les vertiges, les acouphènes, les altérations aiguës ou chroniques de l'audition et certaines pathologies rétinienne.

Principe actif

Le principe actif de Tanakan®, l'EGb 761®, est obtenu par extraction des feuilles de *Ginkgo biloba* dont la culture est réalisée dans des conditions contrôlées dans des plantations conçues à cet effet. Il contient des substances naturelles avec des activités antioxydantes, neuroprotectrices et vasoactives

(agent qui augmente le diamètre des vaisseaux capillaires et qui améliore donc la microcirculation).

Indications

Troubles cognitifs du sujet âgé. Tanakan® est indiqué pour le traitement du déficit pathologique des fonctions cognitives lié au vieillissement, telles que le déficit intellectuel et les troubles de la mémoire et de l'attention.

Déficience physiopathologique. Tanakan® est également indiqué pour le traitement de divers troubles cognitifs multiples d'origine dégénérative (de type Alzheimer) le plus souvent d'origine vasculaire ou mixte.

Troubles cochléo-vestibulaires. Tanakan® est indiqué pour le traitement des symptômes vertigineux (tels que des troubles de l'équilibre et l'instabilité) et des acouphènes (tels que bourdonnements ou sifflements dans l'oreille) et la baisse d'audition aiguë ou chronique.

Troubles rétinien. Tanakan® est également utilisé pour le traitement de baisses d'acuité visuelle et de troubles du champ visuel d'origine vasculaire.

Commercialisation

Au 31 décembre 2007, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Depuis 2004, il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de démences de type Alzheimer accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs.

En 2007, 65,8 % du chiffre d'affaires relatif à Tanakan® ont été réalisés en France.

Tanakan® est principalement prescrit par les médecins généralistes, les neurologues, les psychiatres, les oto-rhino-laryngologistes et les ophtalmologues.

Le 25 octobre 2006, le Ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Par ailleurs, le Ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au Journal Officiel.

Les principaux produits concurrents de Tanakan® en ce domaine sont Fonzylane® (Lafon/Céphalon), Praxilène® (Lipha Santé), Sermion® (Sanofi-Aventis), Torental® (Sanofi-Aventis) et Nootropyl® (UCB Pharma).

Propriété intellectuelle

L'EGb 761® fait l'objet de deux brevets, l'un accordé à la société Dr Willmar Schwabe (« Schwabe », avec qui le Groupe entretient des relations historiques) et l'autre accordé à la société italienne Indena. Le Groupe bénéficie, s'agissant de ces brevets, de licences permettant la fabrication, l'utilisation et la vente de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba*, en ce compris l'EGb 761®.

Recherche et Développement

Le Groupe est engagé dans l'évaluation de l'EGb 761®, l'extrait de *Ginkgo biloba* présent dans Tanakan®, pour le traitement des troubles neurodégénératifs tels que le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Plus de 8000 patients sont impliqués dans ces programmes de recherche,

et huit études cliniques sont actuellement en cours, certaines étant réalisées aux États-Unis par les *National Institutes of Health*. Une description détaillée de ces études cliniques figure au paragraphe 11.1.3.4 du présent document de référence.

Le domaine cardio-vasculaire

Ginkor Fort®

Principe actif

Ginkor Fort® est une formulation orale, contenant trois principes actifs, la troxérutine A (analogue vasoactif de la rutine, flavonoïde d'origine végétale), le chlorhydrate d'heptaminol et un extrait de *Ginkgo biloba* standardisé. Il est utilisé dans le traitement des troubles vasculaires et dans le traitement de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs et de crises hémorroïdaires aiguës.

Commercialisation

Ce produit a été initialement lancé sous le nom de Ginkor® en France en 1972 et, par la suite, sous celui de Ginkor Fort®, également en France, en 1989. Le Groupe commercialise Ginkor Fort® essentiellement en France, Monaco et Andorre où il a réalisé, en 2007, 92,5 % du chiffre d'affaires de ce produit.

Ginkor Fort® est principalement prescrit par les médecins généralistes et les spécialistes suivants : gastro-entérologues, gynécologues, phlébologues (spécialistes des veines) et dermatologues.

Le prix de Ginkor Fort® a été diminué de 15 % en février 2006. Par ailleurs, le gouvernement français a publié un arrêté, paru au *Journal officiel* du 25 janvier 2006, de baisse du taux de remboursement des veinotropes, dont Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1^{er} février 2006 jusqu'au 31 décembre 2007. La radiation de ces médicaments veinotropes de la liste des médicaments remboursables a été effectuée le 1^{er} janvier 2008. Dans ce cadre, le 23 août 2007, le Groupe a annoncé la conclusion d'un accord aux termes duquel Ipsen a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008. Le Groupe a également accordé une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence (une description détaillée de cet accord figure au paragraphe 22.2 du présent document de référence).

Les principaux produits concurrents de Ginkor® sont Daflon® (Servier), Endotélon® (Sanofi-Aventis) et Veinamitol® (Negma-Lerads).

Propriété intellectuelle

L'extrait de *Ginkgo biloba* standardisé contenu dans Ginkor Fort® fait l'objet de deux brevets, accordés aux sociétés Schwabe et Indena. Le Groupe bénéficie, s'agissant de ces brevets, de licences permettant la fabrication, l'utilisation et la vente de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba*.

Nisis® et Nisisco®

Le Groupe a ajouté en 2003 à son portefeuille deux produits antihypertenseurs, Nisis® et Nisisco®, en signant avec la société suisse Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco.

Principe actif

Nisis® est une formule orale contenant du valsartan et Nisisco® du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le principe actif de Nisis® et Nisisco® est le valsartan, composé synthétique antagoniste de l'angiotensine II.

Commercialisation

Nisis® et Nisisco® ont été initialement lancés par Sanofi-Aventis en France. Compte tenu de la conclusion des contrats avec Novartis et Sanofi-Aventis en mars 2003, le Groupe est devenu titulaire des autorisations de mise sur le marché et commercialise ainsi Nisis® et Nisisco® en France depuis le mois de mai 2003. En 2007, ces deux produits ont réalisé un chiffre d'affaires de 53,7 millions d'euros.

Nisis® et Nisisco® sont prescrits par les cardiologues et les médecins généralistes.

Les principaux produits concurrents de Nisis® et Nisisco® dans ce domaine sont les autres spécialités des classes C9C et C9D à savoir, Aprovel® et Coaprovel® (BMS-Sanofi), Cozaar®, Hyzaar® et Fortzaar® (Merck), Tareg® et Cotareg® (Novartis), Atacand® et Hytacand® (Astra-Zeneca) Kenzer® et Cokenzer® (Takeda).

Propriété intellectuelle

Novartis est titulaire d'un brevet européen revendiquant la molécule portant la DCI valsartan (inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II). Ce brevet est complété en France par un certificat complémentaire de protection prolongeant la protection sur le valsartan jusqu'au 12 mai 2011. Deux demandes de brevets européens couvrant les formulations galéniques de valsartan et valsartan/hydrochlorothiazide sont en cours d'évaluation : le premier a été accordé le 22 septembre 2004 et expirera le 18 juin 2017.

Adrovanse®

Principe actif et indications

Le 30 janvier 2007, MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adrovanse®, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. La fragilité osseuse qui en découle augmente le risque de fractures.

Commercialisation

MSD exploite actuellement cette spécialité sous le nom de Fosavance®. Le Groupe commercialise Adrovanse® en France, où il a lancé le produit au deuxième trimestre 2007 et a réalisé depuis 2,6 millions d'euros de chiffre d'affaires.

Adrovanse® est prescrit par les rhumatologues, les gynécologues et les médecins généralistes.

Ce médicament est actuellement enregistré dans l'Union Européenne et en France dans l'indication suivante : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D ;

Les principaux produits concurrents d'Adrovanse® sont les autres biphosphonates : Actonel® (Procter et Gamble Pharmaceuticals France), Bonviva® (Roche), Fosavance® (MSD), les Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes : Evista® (Lilly France) et Optruma® (Pierre Fabre Médicament), et Protelos® (Servier).

■ 6.1.1.4 Commercialisation et distribution

Le Groupe commercialise ses produits dans les domaines thérapeutiques ciblés auprès des médecins spécialistes, en ce compris les décideurs ayant une influence sur l'opinion de leurs confrères. Le Groupe commercialise également de nombreux produits dans le domaine de la médecine générale.

En 2007, le chiffre d'affaires consolidé du Groupe s'est élevé à 920,5 millions d'euros, dont 61,3 % ont été réalisés dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest. Le tableau ci-dessous

présente la répartition géographique du chiffre d'affaires consolidé pour chacune des périodes indiquées.

	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	en milliers d'euros	%	en milliers d'euros	%
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	564 262	61 %	551 674	64 %
Autres pays d'Europe	208 121	23 %	184 800	21 %
Reste du monde	148 092	16 %	125 202	15 %
Chiffre d'affaires Groupe	920 475		861 676	

Au 31 décembre 2007, sur 1 557 personnes composant la force de vente du Groupe, 784 personnes étaient employées hors des Principaux Pays de l'Europe de l'Ouest, soit 20,2 % des effectifs du Groupe. Une analyse de la répartition géographique du personnel du Groupe par catégories d'emploi et par affectation à des domaines thérapeutiques spécialisés, figure au chapitre 17 « Salariés » du présent document de référence.

■ 6.1.1.5 Fabrication

Le Groupe assure, seul ou avec des partenaires, le fonctionnement de huit sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse et en Chine, ainsi que de cinq plantations et stations de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis.

Le processus principal de fabrication du Groupe comporte trois stades : la fabrication primaire des principaux principes actifs, l'incorporation de ces composants dans les formulations secondaires et le conditionnement consécutif. Chaque stade de ce processus de fabrication se déroule dans des conditions soigneusement contrôlées et est régi par les lois nationales et internationales applicables. Tous les sites de production du Groupe respectent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), conformément aux directives applicables. Les sites de production non localisés aux États-Unis qui importent des produits dans ce pays doivent être approuvés par la FDA, produit par produit, et sont sujets à des inspections périodiques de cette administration.

Le Groupe fabrique ses propres produits quand il considère que cela est nécessaire à ses activités pour des raisons stratégiques, mais a également recours à l'externalisation à titre d'alternative pour ses projets. De la même façon, lorsque cela s'avère nécessaire, le Groupe conclut des accords de fourniture avec des tiers, comme, par exemple, Expansia, société de chimie fine, qui fournit certains des principes actifs.

Le Groupe fabrique actuellement les principes actifs de ses principaux produits et certains de ses produits qui apparaissent de façon significative comme prometteurs pour sa croissance future. Le Groupe fabrique l'EGb 761® par l'intermédiaire de son partenariat avec Schwabe ainsi que grâce au contrat de licence qu'il a conclu avec Indena. En plus du savoir-faire en matière de production pharmaceutique, qui est nécessaire à la fabrication de ses produits hautement spécialisés, le Groupe dispose d'une grande expérience en matière de technologie des processus biologiques basés sur des protéines, ce qui constitue une base solide lui permettant de mettre en œuvre les opportunités émergentes afférentes au processus biologique. En outre, le Groupe considère qu'il est l'un des rares laboratoires capables de produire avec succès des formulations de peptides injectables à libération prolongée.

Chacun des sites de fabrication du Groupe est consacré à une technologie particulière afin d'optimiser son efficacité opérationnelle. Par exemple, le site de Dublin (Irlande) est dédié à la purification et la formulation des protéines, tandis que celui de Dreux (France) se consacre à la fabrication et au conditionnement d'importants volumes de formulations orales. Le maintien de cette politique et de l'efficacité qui en résulte est capital pour la stratégie du Groupe en matière d'approvisionnement en produits.

Afin de s'assurer, pour des quantités et dans une qualité conformes à ses besoins, un accès à la matière première nécessaire à la fabrication de ses produits d'extraction naturelle appartenant à la gamme *Ginkgo biloba*, le Groupe produit dans des plantations (en Chine, en France et aux États-Unis) une importante partie des feuilles de *Ginkgo biloba* qu'il utilise. Il minimise ainsi son exposition à tout risque significatif lié à la disponibilité des matières premières et à la volatilité de leur prix.

6.1.2 Nouveaux produits ou services importants lancés sur le marché en 2007

Increlex® et Adavance® ont été lancés en 2007 en France par le Groupe et Somatuline® Depot a été lancé aux États-Unis par le partenaire du Groupe, Tercica Inc.

6.2 PRINCIPAUX MARCHÉS SUR LESQUELS INTERVIENT LE GROUPE

6.2.1 Données générales

Le secteur de l'industrie pharmaceutique est hautement concurrentiel. Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a fait l'objet de concentrations verticales et horizontales croissantes. En outre, des modifications significatives des conditions de commercialisation surviennent actuellement dans les marchés pharmaceutiques européens et des États-Unis, parmi lesquelles une diminution de la souplesse quant à la fixation des prix, du renforcement des mesures de contrôle des coûts et l'impact de la gestion des coûts de santé, particulièrement en ce qui concerne la sélection des produits et la fixation des prix de vente.

Dans ce contexte, le Groupe doit faire face à la concurrence d'autres sociétés en matière de développement et d'obtention d'autorisations de mise sur le marché relatives à de nouvelles spécialités pharmaceutiques dans les domaines thérapeutiques qu'il a ciblés, ainsi qu'à celle de produits spécifiques donnant des résultats thérapeutiques similaires à ceux que confèrent les médicaments que le Groupe commercialise. Le Groupe est également en concurrence avec d'autres laboratoires dans la recherche de partenaires adéquats pour assurer la croissance de son portefeuille de Recherche et Développement et de produits commercialisés.

De nombreuses sociétés concurrentes du Groupe dans le développement et l'obtention d'autorisations de mise sur le marché relatives à de nouveaux médicaments sont d'une taille significativement plus importante que celle du Groupe et, par conséquent, en position d'investir de plus grandes ressources en Recherche et Développement ainsi que dans le domaine de la commercialisation, ce qui peut leur conférer l'avantage d'offrir une plus large gamme de produits et de disposer de forces de vente plus importantes. Certaines de ces sociétés sont plus fortement présentes sur des marchés sur lesquels le Groupe commercialise actuellement des produits appartenant aux domaines thérapeutiques qu'il a ciblés, en particulier dans l'Union européenne et sur les marchés qu'il a ciblés pour son expansion tels que les États-Unis et le Japon.

La stratégie du Groupe, en tant que groupe pharmaceutique spécialisé, est de focaliser son programme de Recherche et Développement sur le développement d'une gamme complémentaire de produits destinés à un nombre volontairement restreint d'affections invalidantes appartenant aux domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe. En matière de commercialisation, cette stratégie conduit le Groupe à concentrer ses efforts sur les médecins prescripteurs clés, essentiellement les spécialistes, qui sont responsables de la prescription de médicaments ou qui peuvent induire une telle prescription chez d'autres praticiens. En développant une grande réputation auprès de ces médecins prescripteurs spécialistes dans ces

domaines hautement spécifiques et spécialisés, le Groupe considère qu'il est en mesure de diriger ses actions de commercialisation d'une façon sélective et économique, réduisant ainsi la nécessité de disposer d'importantes forces de vente. Cependant, le Groupe doit continuer à faire face à la concurrence de sociétés de plus grande taille qui commercialisent des produits dans les mêmes domaines thérapeutiques.

Une fois sur le marché, les produits du Groupe doivent concurrencer ceux commercialisés, pour les mêmes indications, par d'autres laboratoires pharmaceutiques. Certains de ces produits peuvent être déjà sur le marché depuis un certain temps au moment où le Groupe introduit son produit concurrent. Aux États-Unis par exemple, le Groupe a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® en 2007. Dans le cas où cette demande aboutirait, Dysport® devra faire face à la concurrence d'une toxine botulique déjà bien établie, Botox® (Allergan). Dans certains cas, le Groupe espère tirer avantage des interactions entre ses plates-formes technologiques, en utilisant ses recherches portant sur de nouveaux procédés d'administration de principes actifs perfectionnés et pratiques pour les patients, pour faire bénéficier d'avantages concurrentiels ses produits existants et nouveaux. Somatuline®, par exemple, doit faire face à la concurrence de Sandostatine®, produite par Novartis, mais le Groupe considère que le développement de Somatuline® Autogel®, formulation à libération prolongée relativement indolore et d'utilisation simple, lui procure un avantage concurrentiel dans le domaine des analogues de la somatostatine.

Le Groupe pourrait également devoir faire face à la concurrence de produits génériques ou commercialisés pour des indications non approuvées après survenance du terme des brevets protégeant ses propres produits ou ceux de ses concurrents. Le prix de ces produits peut s'avérer largement inférieur à celui des produits originaux qu'ils reproduisent, car les laboratoires qui les produisent n'ont pas à supporter les coûts de Recherche et Développement correspondants. Le Groupe est également exposé au risque de création et de vente de contrefaçons de ses produits fabriqués par des tiers.

En plus de la concurrence portant sur ses produits, le Groupe entre également en compétition avec d'autres sociétés pour le recrutement de chercheurs et d'autres collaborateurs très expérimentés. Le Groupe considère que sa politique interne de ressources humaines est hautement compétitive et contribue à la constitution d'un environnement de travail positif qui, allié à sa réputation en matière de Recherche et Développement, accroît l'intérêt de candidats qualifiés.

6.2.2 Répartition géographique du chiffre d'affaires des principaux médicaments du Groupe

Les chiffres d'affaires mentionnés dans le présent paragraphe 6.2.2 sont établis en conformité avec le référentiel IFRS.

■ 6.2.2.1 Produits dans les domaines thérapeutiques ciblés par le Groupe

6.2.2.1.1 Oncologie

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Décapeptyl® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 est la suivante :

	Exercice 2007	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	143 327	60,9 %
Autres pays d'Europe	63 897	27,2 %
Reste du monde	27 940	11,9 %
Total	235 164	100,0 %

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

6.2.2.1.2 Endocrinologie

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Somatuline® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 est la suivante :

	Exercice 2007	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	89 817	69,2 %
Autres pays d'Europe	32 974	25,4 %
Reste du monde	7 064	5,4 %
Total	129 855	100,0 %

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

6.2.2.1.3 Désordres neuromusculaires

La répartition géographique du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Dysport® au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 est la suivante :

	Exercice 2007	
	En milliers d'euros	En pourcentage
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	55 444	43,1 %
Autres pays d'Europe	32 174	25,0 %
Reste du monde	41 081	31,9 %
Total	128 699	100,0 %

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

■ 6.2.2.2 Produits de médecine générale

6.2.2.2.1 Troubles cognitifs

En 2007, 65,8 % du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Tanakan® ont été réalisés en France.

6.2.2.2.2 Cardio-vasculaire

En 2007, 92,5 % du chiffre d'affaires réalisé par les ventes de Ginkor Fort® ont été réalisés en France, Monaco et Andorre.

6.3 ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCÉ LES INFORMATIONS MENTIONNÉES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2

6.3.1 Mesures administratives

Les pouvoirs publics en Europe ont continué de mettre en place diverses mesures de réduction des dépenses de santé publique qui ont eu une influence sur le chiffre d'affaires et les résultats du Groupe au cours de l'exercice 2007.

En France, le prix de Ginkor Fort® a été réduit de 15 % en février 2006. Ginkor Fort® a généré 38,2 millions d'euros de ventes en France en 2006. Le 25 janvier 2006, les autorités françaises ont annoncé leur décision de réduire le taux de remboursement de Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1^{er} février 2006 et jusqu'au 31 décembre 2007 puis de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008.

Le prix de NutropinAq® a également été réduit en France de 7 % le 1^{er} août 2006 suite à une décision du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).

Les autorités de santé françaises ont également annoncé pour le produit Artotec® de Pfizer, dont la promotion a été confiée à

Ipsen en 2006, une baisse du taux de remboursement de 65 % à 35 % et une baisse de prix de 7 % à compter du 1^{er} janvier 2007.

Le 25 octobre 2006, le Ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Par ailleurs, le Ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au Journal Officiel.

Le Ministère de la Santé au Royaume-Uni a approuvé une nouvelle liste de prix effective au 1^{er} juin et affichant des augmentations de prix de 6,7 % à 9,6 % pour Dysport®, Somatuline® et NutropinAq® liées à un plan d'économies du Ministère de la Santé rapidement atteint et des ventes de Décapeptyl® ayant dépassées leur objectif.

6.3.2 Partenariats

Toxine botulique de type A – Reloxin® – Amérique du Nord et Japon. En mars 2006, le Groupe et Inamed ont résilié l'accord de développement et de distribution conclu le 30 juillet 2002 pour les produits à base de toxine botulique de type A, et le Groupe a versé à Inamed un montant non récurrent de 8,4 millions d'euros en mars 2006 pour recouvrer tous les droits sur Reloxin®. Le 20 mars 2006, le Groupe et Medicis ont annoncé l'entrée en vigueur d'un contrat par lequel le Groupe a confié à Medicis le droit de développer, de distribuer et de commercialiser la toxine botulique du Groupe pour son usage par les médecins dans des indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon. Medicis a payé au Groupe la somme de 125,1 millions de dollars, en contrepartie des droits de distribution exclusifs correspondants, et a accepté de verser 26,5 millions de dollars supplémentaires lorsque les différentes étapes cliniques et réglementaires auront été atteintes, 75,0 millions de dollars lorsque le produit aura été autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) et 2,0 millions de dollars lorsque le produit aura obtenu les autorisations réglementaires au Japon, portant ainsi la somme totale à 228,6 millions de dollars. Le Groupe fabriquera et fournira le produit à Medicis pendant la durée du contrat, dont l'expiration est prévue en septembre 2019. Le Groupe percevra des redevances proportionnelles aux ventes ainsi qu'un prix de fourniture, le total de ces deux postes équivalant à environ 30 % des ventes nettes telles que définies dans le contrat. En outre, Medicis prendra en charge tous les coûts de Recherche et de Développement liés à l'obtention des autorisations de mise sur le marché sur le territoire.

Le 17 mars 2008 – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen, afin de répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007, a déposé

une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin® dans les indications esthétiques (rides de la glabrelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin®, aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

BIM 51077 (GLP-1) – Le 19 juillet 2006, Roche a exercé l'option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077 (un analogue du GLP-1) qu'il détenait depuis octobre 2003. Ces droits sont accordés à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais du Groupe) et en France où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing. L'exercice de l'option par Roche entraîne le paiement au bénéfice du Groupe de 56 millions d'euros, auxquels est venu s'ajouter un montant supplémentaire d'environ 1,7 millions d'euros. Le Groupe pourrait en outre percevoir un montant total supplémentaire pouvant atteindre 170 millions d'euros, en fonction de la réussite des phases de développement clinique, de fabrication, réglementaire et commercial. De plus, le Groupe percevra des redevances progressives sur les ventes mondiales du produit. Depuis la date de l'exercice de l'option, Roche est entièrement responsable du

développement et de la fabrication du produit et détient par conséquent les autorisations de mise sur le marché. Roche prendra totalement en charge la suite du développement du BIM 51077, à l'exception du Japon où les dépenses seront partagées à 50 % entre Roche et Teijin.

Somatuline® – Amérique du Nord et **Increlex®** – Europe. Le Groupe a signé le 13 octobre 2006 un ensemble d'accords avec la société américaine Tercica Inc. (basée à Brisbane, Californie), prévoyant les éléments suivants :

1) Accords de licence

Le Groupe a acquis auprès de Tercica Inc. les droits de développement et de commercialisation d'Increlex® au niveau mondial, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, du Moyen-Orient et de Taïwan. Le Groupe a versé à Tercica Inc. un montant initial en numéraire de 10 millions d'euros à la clôture de la transaction, qui sera suivi d'un règlement additionnel de 15 millions d'euros une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée dans l'Union européenne pour Increlex®. A partir de la commercialisation d'Increlex®, qui a débuté au quatrième trimestre 2007 dans certains territoires sur lesquels opère le Groupe, ce dernier a commencé à verser à Tercica Inc. des redevances croissant progressivement de 15 à 25 % du chiffre d'affaires net, en plus d'un prix de transfert représentant 20 % des ventes nettes du produit.

Tercica Inc. a acquis auprès du Groupe les droits de développement et de commercialisation de Somatuline® Autogel® aux États-Unis et au Canada. À la clôture de la transaction, Tercica Inc. a versé au Groupe un paiement initial de 25 millions de dollars et a versé 30 millions d'euros à la date d'autorisation de mise sur le marché accordée aux États-Unis pour Somatuline® Depot dans l'indication ciblée, obtenue le 30 août 2007. Ces versements ont été financés par l'émission d'obligations convertibles au profit du Groupe (voir ci-après). Au lancement de Somatuline® Autogel® sur les territoires sur lesquels opère Tercica Inc., ce dernier a commencé à verser au Groupe des redevances croissant progressivement de 15 à 25 % du chiffre d'affaires net, en sus d'un prix de transfert représentant 20 % des ventes nettes du produit.

2) Prise de participation et émission d'obligations convertibles

- À la clôture de la transaction :
 - **prise de participation au capital** : le Groupe a acquis des actions nouvellement émises de Tercica Inc. correspondant à une participation de 25 % (à l'issue de la transaction, sur une base non diluée) au prix unitaire de 6,17 dollars. L'investissement total en numéraire du Groupe s'élève par conséquent à 77,3 millions de dollars ;
 - **obligation convertible 1** : Le paiement de 25 millions de dollars dû par Tercica Inc. au Groupe au titre des droits de Somatuline® Autogel® décrit ci-dessus a été réalisé par émission, au profit du Groupe, d'une obligation convertible d'un montant nominal de 25 millions de dollars, libérée par compensation de créances. Cette obligation, dont l'échéance est de 5 ans après la date de la clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, in fine, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires au prix de 7,41 dollars par action ;
 - **warrant** : Tercica Inc. a émis un *warrant* au profit du Groupe, qui pourra être exercé à tout moment par le Groupe en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars jusqu'au 12 octobre 2011.

- À la date d'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Depot aux États-Unis dans l'indication ciblée du produit :
 - **obligation convertible 2** : Le paiement de 30 millions d'euros par Tercica Inc. au Groupe lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Depot a été réalisé par émission, au profit du Groupe, d'une obligation convertible d'un montant nominal de 30 millions d'euros libérée par compensation de créances. Cette obligation, dont l'échéance est de 5 ans après la date de la clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, in fine, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 5,92 euros par action ;
 - **obligation convertible 3** : Tercica Inc. a émis, afin de financer son fonds de roulement, au profit du Groupe une obligation convertible de 15 millions de dollars. Cette obligation, dont l'échéance est de 5 ans après la date de la clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, in fine, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars américains par action. Ces titres ont été payés en numéraire par le Groupe.

Au total, ces titres permettent au Groupe de porter sa participation dans Tercica Inc. à hauteur de 40 % du capital, à l'issue de la transaction et sur une base diluée. Au cas où le Groupe déciderait de ne pas accroître sa participation dans le capital de Tercica Inc., les obligations convertibles pourront être remboursées en numéraire à l'échéance. Conformément aux accords contractuels conclus entre le Groupe et Tercica Inc., le Groupe a nommé deux administrateurs au sein du Conseil d'administration de Tercica Inc. composé de neuf membres et bénéficie de certaines mesures de protection, parmi lesquelles un droit de veto sur certaines transactions et actions significatives de Tercica Inc.

Acapodene® – Europe – Le 7 septembre 2006, le Groupe a signé avec la société GTX Inc. (Memphis, Tennessee, États-Unis), une licence exclusive de développement et de commercialisation d'Acapodene® dans toutes ses indications, hormis le cancer du sein, dans l'Union européenne, la Suisse, la Norvège, l'Islande, le Liechtenstein et la Communauté des États Indépendants (CEI). Le Groupe a versé à GTX Inc. un montant initial de 23 millions d'euros qui pourra être suivi, sous réserve du succès du développement puis du lancement en Europe du produit dans ses différentes indications, de paiements échelonnés additionnels d'un montant total pouvant atteindre 39 millions d'euros. Depuis la signature de cet accord, le Groupe assume les frais de développement, d'enregistrement et de lancement d'Acapodene® en Europe et peut prendre en charge, dans certaines conditions, une partie des coûts de développement supportés par GTX Inc. pour développer le produit aux États-Unis. Le Groupe verse à GTX Inc. des redevances d'environ 15 % des ventes, pouvant croître à environ 25 % en fonction des niveaux de prix atteints et est responsable de la fabrication du produit fini.

Toxine botulique de type A – Europe et certains autres territoires – Le 26 février 2007, le Groupe a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, promotion et distribution d'une formulation spécifique pour les indications de médecine esthétique de son produit à base de toxine botulique de type A dans l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est, ainsi que les droits sur les formulations ultérieures. Le Groupe a également accordé à Galderma des droits de première négociation pour les pays du reste du monde

pour les indications de médecine esthétique, à l'exception des États-Unis, du Canada et du Japon. Galderma versera au Groupe un montant initial de 10 millions d'euros pouvant s'accompagner de 20 millions d'euros supplémentaires si certaines conditions sont remplies, telles que l'obtention d'autorisations de mises sur le marché et les lancements dans certains territoires. En outre, Galderma versera au Groupe un montant additionnel, qui reste à déterminer, en contrepartie de l'octroi des droits en Russie. Le Groupe sera responsable de la fabrication et fournira le produit fini à Galderma à un prix déterminé. De plus, Galderma paiera au Groupe des redevances assises sur son chiffre d'affaires. Le total de ces deux postes s'élèvera à environ 40 % des ventes nettes de Galderma. Cet accord est conclu pour une période initiale expirant en septembre 2019 et sera reconduit pendant une durée totale de 30 ans, sous réserve de la réalisation d'une condition. Le 6 Décembre 2007, le Groupe et Galderma, ont annoncé avoir conclu un nouveau partenariat pour la promotion et la distribution exclusives de Dysport® pour une utilisation dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

Adrovanse® – France – Le 30 janvier 2007, le Groupe et MSD ont annoncé la conclusion d'un accord de co-marketing selon lequel MSD a concédé au Groupe les droits d'exploitation d'Adrovanse®, une association fixe d'alendronate monosodique et de cholécalférol (vitamine D3) à prise hebdomadaire, indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D.

Ginkor Fort® – France – Le 23 août 2007, le Groupe et GTF ont annoncé la conclusion d'un accord aux termes duquel le Groupe cède à GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008 ainsi qu'une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence. Selon cet accord,

GTF versera à Ipsen 10,5 millions d'euros auxquels viendront s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008. Le Groupe fournit le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continue à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

Décapeptyl® – Europe et certains autres territoires – Le 31 octobre 2007, le Groupe et Debiopharm, ont annoncé avoir étendu leur accord concernant le premier produit du Groupe, Décapeptyl®. Selon ses termes, le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Ce nouvel accord – d'une durée minimale de cinq années après l'expiration du brevet des formulations actuellement commercialisées en juillet 2010 – permet au Groupe de bénéficier de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008. Selon les termes de l'accord, les redevances versées par le Groupe à Debiopharm resteront inchangées jusqu'en juillet 2010. Après cette date, le Groupe continuera à verser à Debiopharm des redevances sur ses ventes de toutes les formulations de Décapeptyl® qu'il commercialisera. Dès l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché sur un pays majeur pour la formulation 6 mois de Debiopharm, le Groupe partagera avec ce dernier les coûts de développement de cette nouvelle formulation. A partir de cette date, le Groupe achètera Décapeptyl® (triptorelin pamoate) auprès de l'unité de développement et de production de Debiopharm, inspectée par la Food and Drug Administration (« FDA ») basée à Martigny en Suisse. Le taux de redevance payé alors par le Groupe s'établira aux alentours de 5 %.

6.4 DEGRÉ DE DÉPENDANCE DE LA SOCIÉTÉ À L'ÉGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCÉDÉS DE FABRICATION

Les éléments de degré de dépendance du Groupe à l'égard de brevets, de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication sont décrits

dans le chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence, en particulier aux paragraphes 4.1.5, 4.1.6, 4.1.7, 4.1.9, 4.1.10, 4.1.11, 4.1.13, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5 et 4.2.6.

6.5 ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDÉE TOUTE DÉCLARATION DE LA SOCIÉTÉ CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE

La position concurrentielle du Groupe est essentiellement exposée dans les développements des paragraphes 6.1 et 6.2 du présent document de référence dans lesquels le Groupe identifie ses principaux concurrents. La société IMS qui est l'une des sociétés spécialisées dans le traitement des données de ventes de l'industrie pharmaceutique dans le monde entier fournit des données (notamment IMS – MIDAS/ex-Manufacturers) permettant la détermination de parts de

marché. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues sur le site : www.imshealth.com. Pour sa part, le Groupe ne fournit pas de parts de marché, car il estime que les données provenant des tiers sont susceptibles de ne refléter qu'imparfaitement les ventes effectivement réalisées par le Groupe et ses concurrents. Par ailleurs, les ventes des concurrents du Groupe peuvent être obtenues directement auprès de ceux-ci.

6.6 RÉGLEMENTATION

L'industrie pharmaceutique internationale est hautement réglementée par les autorités gouvernementales. La réglementation s'étend à la quasi-totalité des activités du Groupe, de la Recherche et Développement et la commercialisation, aux sites de production et aux procédés de fabrication. Dans chacun des pays où il commercialise ses produits ou mène ses recherches, le Groupe doit se conformer aux normes fixées par les autorités réglementaires locales et par

toute autorité réglementaire supranationale compétente. Ces autorités incluent en particulier l'EMA, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), la *UK Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni et la FDA aux États-Unis, ainsi que divers autres organismes réglementaires, en fonction du marché considéré.

6.6.1 Autorisation réglementaire

Dans l'Union européenne, il existe actuellement deux méthodes d'obtention d'autorisation de mise sur le marché de médicaments : la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle. Dans le cadre de la procédure centralisée, il convient de déposer directement auprès de l'EMA (basée à Londres) une demande d'autorisation de mise sur le marché qui vise tous les pays de l'Union européenne. Cette procédure est obligatoire pour tous les produits issus de biotechnologies et est optionnelle pour les autres composés chimiques nouveaux. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'autorisation est accordée dans l'un des pays de l'Union européenne, puis le bénéficiaire demande une reconnaissance mutuelle de cette décision émanant d'autres pays de l'Union européenne. Cette procédure n'est utilisée que lorsque le produit est enregistré dans un seul état membre de l'Union européenne, lorsqu'une société souhaite étendre l'enregistrement d'un produit existant à d'autres pays ou encore lorsque le respect de la procédure centralisée n'est pas obligatoire. Un système d'autorisation nationale demeure en vigueur pour des enregistrements locaux limités à un seul pays.

Les sites de fabrication situés en Europe sont sujets à des inspections et à des autorisations par les autorités nationales. En France, pour tout produit de santé, l'AFSSAPS effectue des évaluations (scientifiques et médico-économiques), procède à des contrôles (contrôle de laboratoires et portant sur la publicité) et inspecte les sites industriels. Elle coordonne des activités de vigilance en terme de santé pour tous les produits (pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, surveillance des dispositifs médicaux et cosmétovigilance). Au plan européen, l'AFSSAPS participe aux systèmes d'évaluation et de contrôle avec l'EMA.

Aux États-Unis, la FDA réglemente et régit les essais, les autorisations, la fabrication, l'étiquetage et le conditionnement des médicaments destinés à être commercialisés sur le territoire américain. La FDA contrôle également tous les médicaments actuellement commercialisés sur le marché américain. La procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament par la FDA est similaire à celle suivie dans d'autres pays. La demande d'autorisation d'un nouveau médicament (New Drug Application, NDA) ne peut être déposée qu'après la démonstration de l'efficacité et de l'absence de risques relatifs au médicament concerné par des études intensives chez l'animal et des essais cliniques approfondis chez l'homme.

Le processus d'autorisation peut durer de six mois à quatre ans aux États-Unis et varie au sein de l'Union européenne, en fonction de la qualité des éléments fournis, du degré de contrôle exercé par l'autorité réglementaire compétente, de l'efficacité des procédures d'instruction du dossier et de la nature du produit.

Quand l'autorisation de mise sur le marché a été accordée sur un territoire donné, le nouveau médicament peut être prescrit par les médecins dans les territoires concernés. Par la suite, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament doit soumettre des rapports périodiques aux autorités réglementaires mentionnant tout cas de réaction indésirable. Pour certains médicaments, les autorités réglementaires requièrent des études supplémentaires (phase IV) afin d'évaluer les effets à long terme du médicament ou de recueillir des informations sur son utilisation dans des situations particulières.

Les autorités réglementaires exigent également le respect de normes s'agissant des pratiques de laboratoire, des pratiques cliniques et des pratiques de fabrication.

Les sites de fabrication localisés hors des États-Unis et fabriquant des produits importés sur le marché américain doivent en outre être approuvés par la FDA produit par produit et sont sujets à des inspections périodiques par cette administration.

6.6.2 Bonnes pratiques de fabrication

En plus de l'obtention de l'autorisation réglementaire concernant ses produits, tous les sites de production du Groupe doivent être conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Le terme de BPF (ou, en anglais, de GMP, *Good Manufacturing Practice*) est utilisé au plan international pour décrire un ensemble de principes et de procédures que doivent suivre les fabricants de produits à usage thérapeutique pour s'assurer que ces derniers seront adéquats pour l'utilisation chez l'homme. L'un des principes de base de BPF est de postuler que la qualité d'un produit ne peut être uniquement testée sur un lot, mais doit être vérifiée à tous les stades du processus

de fabrication. Les directives en matière de qualité incluent des exigences ayant trait aux méthodes, sites et contrôles utilisés pour la conception, la fabrication, le conditionnement, l'étiquetage et le stockage des médicaments, y compris des directives concernant l'installation et l'entretien de l'équipement utilisé pour la fabrication. Dans la plupart des pays, le respect des BPF constitue le critère de base pris en compte pour l'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques. Tous les sites du Groupe respectent les règles de BPF au regard des normes requises sur leur lieu d'implantation et des marchés qu'ils desservent.

6.6.3 Fixation et contrôle des prix

La réglementation peut prendre la forme de fixation et de contrôle des prix de vente dans certains pays où le Groupe commercialise ses produits. Ces contrôles sont réalisés en vertu de la loi ou parce que le gouvernement ou d'autres prestataires de soins dans un pays donné sont les principaux acheteurs des produits ou les remboursent aux acheteurs. Les mécanismes de contrôle des prix fonctionnent différemment selon les pays. Il peut en résulter d'importantes différences entre les marchés, pouvant être accrues par des fluctuations monétaires. Ces différences de prix peuvent être également exploitées par des négociants importateurs parallèles qui achètent des produits de marque sur des marchés où leur prix est faible afin de les revendre sur d'autres où il est plus élevé.

Ces dernières années, les efforts de contrôle des dépenses de santé par les autorités publiques ont abouti à un renforcement de la rigueur des politiques de remboursement dans la plupart des pays où le Groupe exerce ses activités, particulièrement en Europe de l'Ouest où les systèmes de santé contrôlés par l'État (avec remboursement par celui-ci d'une partie des dépenses de santé) sont la règle. Les mesures de contrôle des coûts directs peuvent revêtir diverses formes, dont une réduction obligatoire du prix (ou un refus de son augmentation), un accroissement de la quote-part du coût à la charge du patient (réduction du tiers payant), le retrait de certains produits des listes de produits remboursables, des alignements de prix de remboursement sur la base du prix le plus bas disponible dans une catégorie, des analyses du rapport bénéfice-coût des médicaments prescrits et un encouragement de la croissance du marché des produits génériques. En outre, lors de la fixation du prix d'un produit, l'autorité nationale prend en compte le prix du même produit dans d'autres pays.

Dans certains pays européens, les gouvernements agissent également sur les prix des médicaments de façon indirecte, par le contrôle des systèmes nationaux de santé qui financent une partie importante des coûts liés à ces produits. En France, par exemple, une autorité gouvernementale fixe le prix des médicaments remboursables en prenant en compte la

valeur scientifique du produit ainsi que les accords conclus entre les autorités gouvernementales et les laboratoires pharmaceutiques. Le prix d'un médicament dépend, d'une part, des bénéfices que celui-ci confère en termes d'amélioration du service médical rendu et d'innovation et, d'autre part, d'une analyse économique le comparant aux traitements existants.

Par ailleurs, en France, une convention pluriannuelle, signée entre les entreprises et le Comité Économique des Produits de Santé, fixe un objectif d'évolution de la dépense pharmaceutique nationale. En cas de dépassement de ce dernier, les entreprises conventionnées sont soumises au versement de remises quantitatives calculées en fonction, d'une part, de la croissance d'agrégats par classes pharmaco-thérapeutiques, et, d'autre part, du chiffre d'affaires de chaque entreprise.

La loi française n 2004-810 du 13 août 2004 a institué une Haute Autorité de Santé, chargée entre autres d'évaluer et de hiérarchiser le service attendu ou rendu des actes, prestations et produits de santé. Cette dernière a notamment été amenée à rendre des avis sur les médicaments du Groupe dont le service médical rendu a été qualifié d'insuffisant. C'est ainsi que Bedelix® a été déremboursé le 1^{er} mars 2006 et Ginkor Fort® le 1^{er} janvier 2008.

En ce qui concerne Tanakan®, le 25 octobre 2006, le Ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au Journal Officiel.

Par ailleurs, une contribution sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques est prélevée chaque année, et son taux est fixé en fin d'année, lors du vote de la loi de financement de la sécurité sociale. Son taux était de 0,6 % en 2005, 1,76 % en 2006 et 1 % en 2007. En 2007, cette contribution, non déductible fiscalement, a négativement affecté le résultat opérationnel du Groupe de 3,4 millions d'euros (contre 6,2 millions d'euros en 2006).

7

STRUCTURE JURIDIQUE DU GROUPE

71	RELATIONS MÈRE-FILIALES	52
72	ORGANIGRAMME	52
73	RESTRUCTURATIONS	53

7.3 RESTRUCTURATIONS

En juillet 2007, le Groupe a simplifié son organigramme en transférant la majorité des titres des filiales étrangères détenus par la Société et sa filiale SCRAS à leur filiale française Sutrepa SARL.

L'opération d'apport à la société Sutrepa SARL constitue une réorganisation interne au Groupe Ipsen dans le but de simplifier son organigramme en transférant la majorité des titres des filiales étrangères à une société française.

Cette réorganisation n'a pas eu d'effet sur le périmètre d'activité du Groupe qui est resté identique.

S'agissant d'un apport de titres représentatifs d'un contrôle, l'apport a été réalisé à valeur nette comptable arrêtée au 30 juin 2007.

La Société et sa filiale SCRAS ont apporté à la société Sutrepa SARL les actifs suivants :

- 100,00 % du capital et des droits de vote de la société Biomeasure Inc (États-Unis) ;
- 100,00 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen Ltd (Grande-Bretagne) ;
- 99,98 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen NV (Belgique) ;
- 64,21 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen Pharma SA (Espagne) ;

- 100,00 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen Pharmaceuticals Ltd (Irlande) ;
- 75,00 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen Produtos Farmaceuticos SA (Portugal) ;
- 100,00 % du capital et des droits de vote de la société Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB (Suède) ;
- 99,99 % du capital et des droits de vote de la société Beaufour Ipsen Mexico SRL de CV (Mexique) ;
- 100,00 % du capital et des droits de vote de la société Ipsen Farmaceutica BV (Pays-Bas).

Ces actifs ont été apportés à la société Sutrepa SARL selon la procédure d'apport en nature prévue par l'article L 225-174 du Code de Commerce. À l'occasion de cette opération, Messieurs Alain Auvray et Gérard Varona ont été nommés commissaires aux apports par ordonnance de Madame le Président du Tribunal de Commerce de Paris en date du 13 avril 2007.

En conclusion de leurs travaux, les commissaires aux apports ont indiqué que la valeur des apports n'était pas surévaluée et était, en conséquence, au moins égale au montant de l'augmentation de capital de la société bénéficiaire de l'apport majorée de la prime d'apport.

8

PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1	SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS	56
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	57
8.2.1	Réglementation en matière d'environnement	57
8.2.2	Conséquences environnementales de l'activité du Groupe	57

8.1 SITES INDUSTRIELS, PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS

Le siège social de la Société ainsi que sa direction administrative sont situés en France. Le siège opérationnel du Groupe est situé en France et au Royaume-Uni. Le Groupe possède ou loue des sites de Recherche et Développement à travers l'Europe (France, Espagne et Royaume-Uni) et aux États-Unis (Boston).

Le Groupe fabrique actuellement la majeure partie des principes actifs relatifs à ses produits principaux et aux produits qui semblent hautement prometteurs pour la croissance future du Groupe dans ses sites primaires de fabrication. Dans ces sites de production de principes actifs, le Groupe traite ses matières premières, qui comprennent

principalement des argiles naturelles, des sources végétales naturelles, du *Ginkgo biloba* et des peptides en phase solide.

La seconde phase des processus de fabrication du Groupe se déroule dans des sites secondaires, où des formes de dosages secondaires sont produites et conditionnées, et où certains produits protéiniques sont purifiés et formulés.

En plus de ses sites de recherche et de fabrication primaire et secondaire, le Groupe assure, seul ou avec des partenaires, la gestion de cinq plantations d'arbres ou de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis.

Les sites industriels ou agricoles du Groupe sont les suivants :

Localisation	Principaux produits	Spécialisation
Dreux (France)	Tous produits finis médecine générale	Formes orales à grand volume, 999 millions de sachets, 795 millions de comprimés, 314 millions de gélules, 76,5 millions de paquets pour la vente, 11 320 tonnes distribuées. Développement analytique et production des médicaments destinés aux essais cliniques.
Signes (France)	Décapeptyl® Somatuline®	Formulations injectables à libération prolongée de peptides.
L'Isle-sur-la-Sorgue (France)	Semi fini Smecta®	Usine de principes actifs (« API »), fabrication annuelle supérieure à 2 800 tonnes ⁽¹⁾ d'argiles thérapeutiques utilisées pour des produits en gastro-entérologie.
Wrexham (Royaume-Uni)	Dysport®	Élaboration de principes actifs (BAS), purification et formulation de produits protéiniques biologiques.
Dublin (Irlande)	Triptoréline (Décapeptyl®) Lanréotide (Somatuline®)	Usine de principes actifs (« API »), synthèse de peptides en phase solide.
Cork (Irlande)	EGb 761®	Extrait végétal standardisé de feuilles de <i>Ginkgo biloba</i> .
Tianjin (Chine)	Smecta®	Approvisionnement local du marché pour la Chine. Le site fonctionne en joint-venture avec des associés locaux.
Locarno (Suisse)		Extraits d'origine naturelle à base de plantes (y compris de <i>Ginkgo biloba</i>) et synthèse chimique associée pour les industries pharmaceutique et cosmétique.
Captieux (France)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Saint-Jean-d'Illac (France)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Garnay (États-Unis)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Plantation et station de séchage de feuilles.
Lu Yuan (Chine)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Station de séchage de feuilles fondée en 1996, exploitée avec des associés locaux.
Zhong Da (Chine)	Feuilles <i>Ginkgo biloba</i>	Station de séchage de feuilles exploitée avec des associés locaux.

(1) Données de l'exercice 2007.

Le Groupe est propriétaire de l'ensemble de ses sites de production, à l'exception :

- du terrain sur lequel a été construit le site de Cork (Irlande) qui a été pris à bail pour une durée de 100 ans, le Groupe étant néanmoins propriétaire des constructions ;

- des terrains sur lesquels ont été construites les stations de séchage de Lu Yuan et Zhong Da (Chine) pour lesquels le Groupe détient un droit d'occupation conforme à la législation chinoise, le Groupe étant néanmoins propriétaire des constructions.

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

8.2.1 Réglementation en matière d'environnement

Les activités du Groupe et en particulier les sites de production qu'il exploite en Europe de l'Ouest, ainsi qu'en Chine, sont réglementées au titre de la législation sur l'environnement, l'hygiène et la sécurité qui leur est applicable.

En Europe de l'Ouest, tous les sites de production sont situés dans des pays appartenant à l'Union européenne (à l'exception de celui de Locarno, en Suisse). Au sein de l'Union européenne, le droit de l'environnement industriel connaît un fort développement depuis le début des années 1980. Les sites industriels sont notamment soumis à la directive communautaire n° 96/61 du 24 septembre 1996 relative à la prévention et à la réduction intégrée de la pollution. Cette directive instaure un système imposant des formalités d'exploitation spécifiques (déclaration ou obtention d'une autorisation d'exploitation) et couvre l'ensemble des problématiques environnementales auxquelles un site industriel peut être confronté (gestion des déchets, rejets dans l'environnement, utilisation, manipulation et entreposage de substances toxiques ou dangereuses, etc.). Cette directive a fait l'objet de mesures de transposition en droit national dans chacun des pays de l'Union européenne, qui s'imposent à chacun des sites du Groupe situés sur le territoire de ces pays.

Par ailleurs, le Parlement européen a adopté, le 21 avril 2004, la directive n° 2004/35 sur la responsabilité environnementale relative à la prévention et à la réparation des dommages environnementaux. Cette directive met en place un régime original de responsabilité dans lequel les actions sont conduites uniquement par une autorité indépendante à créer. Cette directive, qui n'est pas encore transposée dans les pays de l'Union européenne, ne fera que compléter les mécanismes de responsabilité civile en cas de pollution des eaux et des sols auxquels sont d'ores et déjà soumis les sites du Groupe.

En outre, le Conseil Environnement de décembre 2006 a adopté le texte final du règlement REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* – enregistrement, évaluation, autorisation et restrictions relatifs aux substances chimiques). REACH est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007 et Ipsen analyse actuellement les exigences de ce règlement.

Ce nouveau règlement vise à améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en préservant la compétitivité de l'industrie chimique de l'Union européenne et sa capacité à innover.

Le Groupe exploite également un site de production en Suisse. En matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité, la Suisse dispose d'une réglementation similaire à celle de l'Union européenne.

En Europe de l'Ouest, le Groupe dispose de l'ensemble des autorisations nécessaires à son activité et respecte l'ensemble de la réglementation applicable à son activité et à ses sites de production.

Dans le contexte de son intégration croissante aux circuits commerciaux internationaux, la Chine développe depuis quelques années un cadre réglementaire spécifique en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité. Les sites de production exploités par le Groupe en Chine sont donc soumis à un ensemble de règles en la matière. Les sites de production exploités par le Groupe en Chine disposent de l'ensemble des autorisations et permis nécessaires à leur exploitation et respectent l'ensemble des dispositions réglementaires en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité qui leur sont applicables.

8.2.2 Conséquences environnementales de l'activité du Groupe

■ 8.2.2.1 Consommation des ressources en énergie, en eau, matières premières et rejets dans l'eau, l'air et les sols

Consommation d'énergie : la poursuite d'une meilleure efficacité énergétique

La consommation d'énergie du Groupe s'établit à 127 067 245 kWh en 2007 à comparer à 131 253 847 kWh en 2006, soit une baisse de 3,2 % (contre une augmentation de 5 % entre 2005 et 2006).

Cette baisse de la consommation énergétique survient alors que les volumes de production sont en forte hausse sur la grande majorité des sites et qu'une croissance totale des volumes vendus de plus de 10 % est enregistrée. Cette meilleure efficacité énergétique est le résultat d'une politique volontaire de mise en place d'actions de limitation engagées sur la plupart des sites.

Le site de Wrexham (Royaume-Uni) a connu une hausse de la consommation d'énergie entre 2006 et 2007 de 7,9 %, alors

que ses ventes augmentaient de 27,7 %, bonne performance obtenue notamment grâce à une importante campagne de sensibilisation et d'économies d'échelle. Le site de Signes a vu en 2007 sa consommation énergétique légèrement augmenter de 1,9 % malgré une progression de 12,3 % de sa production du fait d'une optimisation des utilisations de gaz. Le site de Dublin a enregistré une baisse très significative de 21,2 % de sa consommation d'énergie entre 2006 et 2007 et ce malgré une hausse de 39,1 % de sa production. Ce résultat est la conséquence de la mise en place de programmes de gestion des énergies. Le site de Dreux a connu une stabilisation de sa consommation d'énergie avec une faible hausse de 0,5 % et ce malgré une hausse de la production de 7,0 % et la mise en œuvre de nouvelles installations.

Le ratio de consommation d'énergie sur chiffre d'affaires évolue ainsi très favorablement avec une baisse de 9,4 % à 138,0 kWh par millier d'euros en 2007 par rapport à 152,3 en 2006, et ce pour des ventes consolidées en hausse en volume de 6,8 % par rapport à 2006.

La consommation des différentes sources d'énergie se répartit ainsi :

Électricité	45 %
Gaz	43 %
Fuel	12 %

On constate de façon continue depuis plusieurs années la progression de la part de l'électricité au détriment du gaz et du fuel. Le principal site consommateur de fuel reste Locarno, qui représente 71 % de la consommation de fuel du Groupe en 2007. Les sites utilisateurs de fuel ont enregistré une baisse de leur consommation de - 16 % entre 2006 et 2007. Le remplacement en cours des installations au fuel à Tianjin par du gaz permettra encore d'améliorer ce ratio à l'avenir.

En 2007 et sur certains sites, des campagnes de sensibilisation continues pour le personnel ont été mises en place et/ou renforcées, afin de développer les comportements vertueux concernant la consommation d'énergie.

Consommation d'eau : une consommation maîtrisée malgré la croissance du chiffre d'affaires

La consommation d'eau pour le Groupe s'élève en 2007 à 1 583 872 m³, à comparer à 2 044 144 m³ en 2006, soit une baisse de 22,5 %. Cette baisse est d'abord le résultat d'un meilleur contrôle de l'utilisation de l'eau dans les processus de fabrication rendu possible grâce aux actions engagées en faveur du recyclage des eaux de procédés de fabrication et de lavage et à la recherche systématique des pertes en eau. Certains sites ont néanmoins contribué davantage à cette baisse.

Ainsi le site de plantation de Saint-Jean-d'Ilac enregistre la plus forte baisse de sa consommation d'eau entre 2006 et 2007 soit - 56 % en raison d'une météo favorable (été pluvieux) et d'une baisse de la production de 4,0 %. Des améliorations significatives ont également été réalisées à Wrexham, grâce à des programmes de sensibilisation et du fait d'un été pluvieux.

Le site de Dreux a aussi diminué fortement sa consommation d'eau en 2007 comparativement à 2006 (- 24,0 %) du fait du recyclage systématique des eaux de refroidissement associé à une météo favorable. Il en a été de même à Locarno (- 12 %) où les besoins de refroidissement ainsi que les pertes en retraitement ont été diminués.

Enfin, le site de L'Isle-sur-la-Sorgue a connu une baisse de 4 % sur cet indicateur alors que le volume produit augmentait de 2,3 %. Cette baisse est liée à des modifications du processus de production (meilleur usage de l'eau avec la mise en place de nouvelles pompes) et à une sensibilisation du personnel sur le gaspillage.

Il en résulte donc une évolution très favorable du ratio de consommation d'eau sur chiffre d'affaires avec une baisse de 27,5 % à 0,65 m³ par millier d'euros en 2007 par rapport à 2006.

Les deux types d'alimentation exploités par les sites du Groupe voient leur répartition se modifier. Les eaux de forage diminuent de 3 %, représentant 69,1 % du total de la consommation d'eau en 2007 contre 70 % en 2006. Cette évolution provient notamment du quasi-arrêt de l'exploitation des eaux de forage par le site de Dreux ainsi que des programmes de sensibilisation et de l'ajustement des capacités de pompage des installations sur le site de L'Isle-sur-la-Sorgue.

Déchets solides et liquides

La production de déchets par le Groupe en 2007 s'est élevée à 15 280 tonnes, à comparer à 16 335 tonnes en 2006, soit une baisse de 6,4 %, et ce malgré la progression des volumes de production sur la même période.

La production de déchets solides est en baisse sur 2007 (- 12,5 %) à l'échelle du Groupe. Les sites de Locarno et L'Isle-sur-la-Sorgue ont réduit leur production en déchets - respectivement de - 12 % et - 18 % - grâce à des améliorations sur le processus de fabrication. Seul le site de Dublin a dégradé son indicateur avec une hausse significative de 30 % mais reste néanmoins en ligne avec l'augmentation de la production de 39,1 %.

La part du recyclage reste majoritaire par rapport à l'incinération et à la mise en décharge. Des actions significatives sont engagées ou développées par la plupart des sites pour revaloriser une part plus importante de leurs déchets. Citons par exemple le compostage de plus en plus important des déchets organiques à Cork, le développement de la filière de recyclage des déchets papier/carton depuis 2005 à Tianjin et depuis 2006 à L'Isle-sur-la-Sorgue.

Enfin, les sites mettent de plus en plus en œuvre des politiques d'optimisation du traitement des déchets à travers la recherche de nouvelles filières permettant *in fine* d'augmenter le pourcentage de déchets valorisés.

La baisse observée sur l'ensemble du Groupe au regard de la hausse de production est révélatrice d'une évolution favorable significative dans la mise en œuvre, au sein du Groupe, de politiques de gestion des problématiques liées aux déchets, qu'ils soient solides ou liquides. En effet, sur la partie des déchets liquides, le Groupe présente également une variance favorable avec une baisse de 2,7 %.

Ainsi, le ratio sur chiffre d'affaires montre une évolution très positive de la production des déchets avec une baisse de 12,4 % entre 2006 et 2007.

En ce qui concerne le traitement des déchets, les différentes filières se répartissent comme suit :

Recyclage	84,1 %
Incinération	11,3 %
Décharge	4,6 %

Un effort significatif et continu est ainsi accompli depuis plusieurs années vers un recyclage et une revalorisation des déchets.

Rejets aériens : une amélioration de la qualité des rejets

Des efforts continus ont été entrepris depuis plusieurs années dans ce domaine : l'abandon de la consommation de fuel à Dublin à fin 2003 et à Dreux au 1^{er} janvier 2005, ainsi que le projet d'abandon en 2007-2008 à Tianjin sont autant de contributions à la diminution des tonnages de dioxyde de soufre liée à l'abandon ou à la réduction de l'usage du fuel.

À ce titre, le Groupe renforce son action à travers le renouvellement d'outils en privilégiant des processus modernes et à meilleur rendement comme, par exemple, le changement des brûleurs de gaz sur le site de Dreux.

Par ailleurs, aucun problème olfactif significatif n'a été relevé sur l'ensemble des sites.

Effluents liquides : une évolution favorable du ratio effluents sur chiffre d'affaires

Le volume des effluents a été en 2007 pour le Groupe de 433 192 m³ à comparer à 452 993 m³ en 2006, soit une diminution de 4,4 %.

Tous les sites voient leur volume d'effluents baisser ou rester stable du fait d'actions spécifiques de retraitement ou de limitation des consommations en entrée, et en particulier pour le site de L'Isle-sur-la-Sorgue. Cette diminution sur ce site des volumes d'eau rejetée s'explique par un meilleur traitement des boues mises en déchets et donc, d'une meilleure qualité des eaux rejetées. Par ailleurs et indépendamment des actions engagées en faveur du recyclage des eaux de procédés de fabrication et de lavage par ce site, la croissance significative des volumes de production entre 2006 et 2007 a donc pu être maîtrisée et les actions de sensibilisation du personnel ont également été bénéfiques.

De plus, une forte baisse des effluents est constatée à Dreux et s'explique principalement par l'arrêt de l'osmoseur et partiellement pour des raisons climatiques.

Compte tenu de l'évolution à la hausse du chiffre d'affaires du Groupe, le ratio effluents sur chiffre d'affaires évolue très favorablement avec une baisse de 10,5 % à 0,47 m³ par million d'euros sur l'exercice 2007 par rapport à l'exercice 2006 (0,53 m³ par million d'euros).

Bruits

Aucune problématique significative de nuisance sonore n'a été signalée sur les sites industriels du Groupe par rapport au voisinage (zones de nuisance limitées à des environnements non habités).

Pollution des sols

Le Groupe attache une importance extrême à la question de l'impact de son activité sur les sols environnant ses usines.

Sur le site de Cork, une ancienne pratique d'épandage sur une partie limitée du site (abandonnée aujourd'hui) a pu contribuer à la présence de sulfate d'ammonium dans des concentrations ponctuellement supérieures à la normale. Cette question fait l'objet d'un suivi régulier sous le contrôle de l'agence environnementale locale (EPA) qui confirme la décroissance régulière de cette contamination limitée en l'absence de tout autre action.

Afin de prévenir de tels risques, le Groupe mène des actions d'anticipation telles que le stockage sur rétention de tous les produits potentiellement dangereux.

■ 8.2.2.2 Équilibres biologiques, milieux naturels et espèces protégées

Le Groupe a pour politique de disposer de sites de travail sûrs, respectant l'environnement et n'affectant pas la santé de ses employés ni celle des communautés voisines. Le maintien des équilibres biologiques, le respect des milieux naturels et la protection des espèces protégées font donc l'objet de toute son attention.

Les mesures prises pour limiter les atteintes à l'équilibre biologique, aux milieux naturels, aux espèces animales et végétales protégées sont intégrées à la démarche générale de respect de l'environnement du Groupe, et sont plus particulièrement traduites dans la réduction significative des

émissions de dioxyde de soufre, ou dans la croissance très inférieure à l'activité des effluents, de la consommation d'eau et de la production de déchets.

■ 8.2.2.3 Certifications environnementales

La protection de l'environnement est un souci constant du Groupe, qui poursuit une politique volontaire de mise en place du système de management conforme à la norme environnementale ISO 14001.

Les activités du Groupe et en particulier les sites de production qu'il exploite en Europe de l'Ouest, ainsi qu'en Chine, sont en conformité avec les obligations qui leur sont imposées au titre des législations relatives à l'environnement, l'hygiène et la sécurité qui leur sont applicables.

L'engagement du Groupe pour la protection de l'environnement est attesté par l'obtention, en juillet 2004, de la certification ISO 14001 version 2004 pour le site de L'Isle-sur-la-Sorgue, à la suite d'un audit. Le site de Wrexham a, quant à lui, obtenu des autorités environnementales locales la reconduction en 2007 de la certification « *green dragon* » de niveau 3, attestant du succès des démarches entreprises à ce niveau. Par ailleurs, le site a également été récompensé lors de l'évènement annuel ROSPA (*Royal Society for the Prevention of Accidents*) qui est un organisme impliqué dans la prévention des accidents et la mise en place de processus de sécurité.

De plus, le site irlandais de Cork qui s'était engagé en 2005 dans un processus de certification ISO 14001 version 2004, et dont l'audit était prévu pour le milieu de l'année 2007, est en cours d'obtention de sa certification.

Le site de Tianjin a obtenu en décembre 2005 le « certificat environnement » de la part du bureau environnement du gouvernement local et s'est engagé dans un processus visant à la certification ISO 14001. À fin 2007, l'analyse des écarts a été réalisée et les plans d'actions sont en cours.

■ 8.2.2.4 Dépenses de prévention des conséquences environnementales de l'activité et de conformité réglementaire

La protection de l'environnement étant un souci constant du Groupe, des investissements sont régulièrement réalisés en ce sens.

Les principaux investissements liés à la protection de l'environnement en 2007 ont été les suivants :

- Mise en conformité des équipements de retraitement de l'eau et installation d'un obturateur des canalisations des eaux pluviales à L'Isle-sur-la-Sorgue.
- Extension d'un système d'extinction automatique d'incendie et mise en place de nouvelles aires de stockage à Dublin.
- Changement du brûleur au fuel au bénéfice d'un brûleur au gaz à Tianjin.

En marge de ces dépenses, le Groupe a maintenu en 2007, sur la plupart de ses sites, des campagnes de sensibilisation des utilisateurs à la consommation d'énergie et tous les investissements consommateurs d'énergie font désormais l'objet d'une évaluation énergétique.

■ 8.2.2.5 Moyens de gestion interne des problématiques environnementales

La responsabilité de l'organisation de protection de l'environnement de chaque site est assignée à une personne nominativement identifiée. En 2007, 22 personnes étaient impliquées dans cette organisation à l'échelle du Groupe sous la direction du responsable de la fonction Groupe Qualité, Environnement, Santé et Sécurité pour l'ensemble de la Division industrielle du Groupe.

Des procédures spécifiques visant à traiter un éventuel cas de pollution accidentelle sont en place sur les sites industriels du Groupe.

■ 8.2.2.6 Provisions et garanties en matière environnementale, indemnités et actions en réparation

Des études régulières en matière de risques environnementaux et la mise en œuvre de politiques proactives en matière de prévention de ces risques, permettent au Groupe de limiter son exposition à la mise en jeu de sa responsabilité pour réparer des atteintes à l'environnement ou, plus généralement, pour réparer un dommage environnemental lié aux activités du Groupe.

Par ailleurs, au cours des exercices 2004, 2005, 2006 et 2007, aucune condamnation ou paiement d'indemnités n'ont été signalés à l'attention du Groupe pour dommage à l'environnement causé par l'un des sites industriels du Groupe.

9

RAPPORT D'ACTIVITÉ DU GROUPE

9.1.	ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE	62
9.1.1	Partenariats	62
9.1.2	Enregistrements de nouveaux produits	65
9.1.3	Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché	65
9.1.4	Mesures administratives	65
9.1.5	Contrat de liquidité/Contrat de rachat d'actions	66
9.1.6	Entrée dans le SBF 120	66
9.2.	ANALYSE DU RÉSULTAT	67
9.2.1.	Comparaison des ventes consolidées des années complètes 2007 et 2006	67
9.2.2.	Comparaison du résultat consolidé de l'exercice 2007 avec celui de l'exercice 2006	69

Le chiffre d'affaires du Groupe a atteint 920,5 millions d'euros, en hausse de 6,8 % par rapport à 2006, tiré par la performance des médicaments des domaines de l'endocrinologie et des troubles neuromusculaires, en hausse de 19,7 % et 13,6 % respectivement sur la période, ainsi que par la bonne performance des produits en gastroentérologie à l'international, en hausse de 9,2 % d'une année sur l'autre. Ces hausses ont été partiellement compensées par un ralentissement des ventes en France, notamment de Tanakan® et de Ginkor Fort®, dû notamment aux baisses de leur prix intervenues respectivement en juillet 2007 et mars 2006. Le chiffre d'affaires du Groupe a subi en 2007 un effet prix négatif de 17,9 millions d'euros, représentant 2,1 points de croissance. La performance affichée par le Groupe est en ligne avec son objectif de croître son chiffre d'affaires de 6,5 à 7,5 % fixé il y a un an.

Les autres produits de l'activité se sont élevés à 73,3 millions d'euros au premier semestre 2007, en baisse de 12,3 % par rapport à 2006, expliquée principalement par l'arrêt des facturations des prestations de R&D dans le cadre d'alliance avec des tiers, notamment au titre du contrat signé avec Roche pour le développement de BIM 51077.

Les produits des activités ordinaires se sont donc élevés à 993,8 millions d'euros, en augmentation de 5,1 % par rapport à 2006, légèrement au-dessus de l'objectif de croître ces derniers de 4,0 à 5,0 % fixé par le Groupe il y a un an.

Les dépenses de R&D se sont élevées à 184,7 millions d'euros, en augmentation de 3,6 % par rapport à 2006, malgré la baisse de la prise en charge des coûts de Recherche et

Développement de certains produits (notamment le BIM 51077) par des tiers dans le cadre de partenariats. Ceci a impliqué une augmentation de 7,9 % des dépenses de R&D autofinancées par le Groupe d'une année sur l'autre.

Le résultat opérationnel s'est élevé à 208,9 millions d'euros cette année, en hausse de 11,6 % par rapport à l'année dernière, malgré l'impact négatif important des baisses de prix dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest, et la réduction des autres produits de l'activité. Il atteint 22,7 % des ventes, comparé à 21,7 % l'année dernière.

Le taux effectif d'impôt du Groupe s'est élevé à 25,3 % du résultat des activités poursuivies avant impôt, et hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux effectif d'impôt publié de 21,8 % une année auparavant, et avec un taux effectif récurrent de 25,9 % en 2007.

La quote-part dans le résultat des entreprises associées a représenté une charge de 8,8 millions d'euros (- 12,0 millions de dollars), correspondant en totalité à la quote-part du Groupe dans les pertes de Tercica Inc., établies selon les normes IFRS, au cours de l'année 2007. Tercica Inc. est mise en équivalence dans les comptes du Groupe depuis octobre 2006.

Le résultat consolidé s'est élevé à 151,1 millions d'euros, est en hausse de 4,5 %, contre 144,5 millions d'euros en 2006.

9.1. ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

9.1.1 Partenariats

■ 9.1.1.1 Analogue de la somatostatine et antagoniste de l'hormone de croissance

Le 24 janvier 2007 – Ipsen a annoncé avoir acquis la demande de brevet international déposée le 13 avril 2006 par le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-Bas, concernant la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance pour le traitement de l'acromégalie. La demande s'appuie sur les résultats cliniques du Professeur van der Lely, Responsable de l'endocrinologie au Service de Médecine Interne à Erasmus MC. Les données cliniques préliminaires suggèrent que le traitement de l'acromégalie associant les administrations d'un(des) analogue(s) de la somatostatine à libération prolongée mensuellement et de pegvisomant par voie sous-cutanée de manière hebdomadaire est efficace, pourrait améliorer l'observance thérapeutique des patients et réduire largement les coûts de traitement de certains patients.

Selon les termes de l'accord, Ipsen a payé à Erasmus MC un montant initial de 1,25 million d'euros et paiera jusqu'à 8,75 millions d'euros en paiements échelonnés additionnels sous certaines conditions, notamment d'enregistrement des brevets et d'autorisations de mise sur le marché du produit dans l'indication correspondante.

Le 4 décembre 2007 – Ipsen et le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) ont annoncé avoir étendu leur accord de collaboration à l'identification et au développement de concepts thérapeutiques et de produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme. L'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (*Erasmus Research Institute for Neuroendocrinology* : ERINE) a été créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC.

Les équipes de recherche d'Ipsen et d'ERINE se rencontreront régulièrement pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques susceptibles de déboucher sur des composés pharmaceutiques, ou pour identifier de nouvelles indications de médicaments déjà commercialisés en endocrinologie. Les parties identifieront et valideront des cibles d'intérêt commun et évalueront les composés afin de mettre au point des candidats-médicaments à développer. Toutes les inventions communes appartiendront à Erasmus MC, Ipsen bénéficiant d'une option exclusive de licence et de commercialisation de ces inventions.

■ 9.1.1.2 Adavance®

Le 30 janvier 2007 – Ipsen et MSD ont annoncé la conclusion d'un accord de co-marketing selon lequel MSD concède à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adavance®, une

association fixe d'alendronate monosodique et de colécalciférol (vitamine D3) à prise hebdomadaire, indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. Adroavance® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. MSD exploite actuellement cette spécialité sous le nom de Fosavance®.

Selon les termes du contrat, MSD fournit le médicament à Ipsen qui en assure le marketing et la commercialisation sous le nom d'Adroavance® en France depuis le mois d'avril 2007.

■ 9.1.1.3 Toxine botulique de type A, dans les indications de médecine esthétique

Le 26 février 2007 – Ipsen et Galderma ont annoncé qu'ils avaient conclu un partenariat pour le développement, la promotion et la distribution de la toxine botulique de type A d'Ipsen pour son utilisation dans les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.

Selon les termes de ce partenariat, Ipsen a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, promotion et distribution d'une formulation spécifique pour les indications de médecine esthétique de son produit à base de toxine botulique de type A dans l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est, ainsi que les droits sur les formulations ultérieures.

Ipsen a également accordé à Galderma des droits de première négociation pour les pays du reste du monde pour les indications de médecine esthétique, à l'exception des États-Unis, du Canada et du Japon. Galderma a versé à Ipsen un paiement initial de 10 millions d'euros et versera jusqu'à 20 millions d'euros supplémentaires si certaines conditions sont remplies, telles que l'obtention d'autorisations de mise sur le marché et les lancements dans certains territoires.

En outre, Galderma versera à Ipsen un montant additionnel, qui reste à déterminer, en contrepartie de l'octroi des droits en Russie. Ipsen sera responsable de la fabrication et fournira le produit fini à Galderma à un prix déterminé. De plus, Galderma paiera à Ipsen des redevances assises sur son chiffre d'affaires. Le total de ces deux postes se montera à environ 40 % des ventes nettes de Galderma. Cet accord est conclu pour une période initiale expirant en septembre 2019 et sera reconduit pendant une durée totale de 30 ans, sous réserve de la réalisation d'une condition.

À compter de la signature de cet accord, Ipsen et Galderma collaboreront à la stratégie réglementaire et de développement du produit pour les indications de médecine esthétique dans l'Union européenne et les autres territoires. La formulation spécifique pour les indications de médecine esthétique est actuellement en cours d'examen par les autorités réglementaires en France, visant un enregistrement dans l'ensemble de l'Union européenne. Par ailleurs, Galderma réalisera et prendra en charge le développement de toute nouvelle indication ultérieure en médecine esthétique. Ipsen demeure propriétaire de toutes les autorisations réglementaires et de toutes les données issues du développement de ces activités, tandis que Galderma possède la marque et/ou les droits de marque pour le produit dans les indications de médecine esthétique.

Le 6 décembre 2007 – Ipsen et Galderma ont annoncé avoir conclu un nouveau partenariat pour la promotion et la distribution exclusives de Dysport®, la toxine botulique de type A d'Ipsen, pour une utilisation dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

Cet accord prendra effet en janvier 2008 au Brésil et en Argentine, puis au Paraguay, dès l'enregistrement dans les indications esthétiques et dermatologiques. Prévu pour une durée initiale de cinq ans, cet accord pourra être étendu pour une période supplémentaire de cinq ans, dès lors que Galderma aura atteint les objectifs de vente convenus. Ipsen sera responsable de la fabrication et fournira Dysport® 500 unités à Galderma à un prix convenu. Selon les droits consentis par Ipsen à Galderma, objet du présent accord, Galderma versera à Ipsen une redevance initiale. Ipsen continuera à promouvoir Dysport® 500 unités dans les indications liées aux troubles neuromusculaires au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

■ 9.1.1.4 Gamme sélectionnée de molécules dans certaines indications spécifiques de la médecine reproductive

Le 27 juin 2007 – Ipsen a annoncé la conclusion d'un accord de licence avec PregLem S.A., une société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement des affections gynécologiques bénignes et de l'infertilité.

Selon les termes de l'accord, Ipsen accorde à PregLem les droits mondiaux de développement et de commercialisation d'une gamme sélectionnée de molécules, dans certaines indications spécifiques de la médecine reproductive. Les molécules comprennent des inhibiteurs de la stéroïde sulphatase et des antagonistes de la somatostatine, qui sont pour la plupart à un stade précoce de développement. Ipsen cède par ailleurs ses droits sur un brevet relatif au traitement de l'infertilité humaine. En échange, Ipsen percevra des redevances sur les ventes futures des produits développés avec succès par PregLem.

Sutrepa, filiale d'Ipsen, détient une participation minoritaire dans la Société et a désigné un représentant au Conseil d'administration de PregLem. Les autres actionnaires de PregLem S.A. incluent les investisseurs Sofinnova Partners et Sofinnova Ventures, NeoMed Innovation, MVM Life Sciences et les fondateurs.

■ 9.1.1.5 Ginkor Fort®

Le 23 août 2007 – Ipsen a annoncé la conclusion d'un accord aux termes duquel Ipsen cède au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008. Ipsen accorde également une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence.

Ce transfert s'inscrit dans la stratégie d'Ipsen de se concentrer sur les domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), tout en optimisant son portefeuille de produits de médecine générale. Il s'effectue dans le contexte du retrait des médicaments veinotropes de la liste des spécialités remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008. Selon l'accord, GTF versera à Ipsen 10,5 millions d'euros auxquels viendront s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008. Ipsen fournira le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

■ 9.1.1.6 BN 83495

Le 17 septembre 2007 – bioMérieux et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une nouvelle molécule en cours d'évaluation clinique par Ipsen et destinée au traitement du cancer du sein. Ce développement sera cofinancé par bioMérieux et Ipsen. Ipsen développe un traitement innovant du cancer du sein, le BN 83495, ciblant l'enzyme stéroïde sulfatase (STS). Ce nouveau médicament, conçu pour bloquer ce marqueur du cancer du sein hormono-dépendant chez les femmes ménopausées, est actuellement en phase I de développement clinique.

bioMérieux va concevoir un test de diagnostic compagnon permettant d'identifier les patientes susceptibles de bénéficier de ce nouveau traitement inhibiteur de la STS. Ce test servira au développement clinique de la molécule d'Ipsen ainsi qu'à celui d'un test diagnostique, pour une commercialisation potentielle future. Il sera mis au point sur la plate-forme bioMérieux de biologie moléculaire NucliSENS EasyQ®, avec la technologie d'amplification NASBA®.

■ 9.1.1.7 BA058/ex BIM 44058

Le 17 septembre 2007 – Ipsen a annoncé que Radius Health ("Radius") a accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du BA058 et de toutes ses formulations. Ce nouvel anabolique osseux, analogue de la PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*), est actuellement étudié dans le cadre d'essais cliniques de phase II pour le traitement de l'ostéoporose réalisés par Radius. En septembre 2005, Radius a acquis d'Ipsen les droits exclusifs mondiaux du BA058 (une molécule issue de la recherche d'Ipsen précédemment connue sous le code BIM 44058), à l'exception du Japon, territoire sur lequel Ipsen a déjà accordé une licence exclusive sur le BA058 au groupe japonais Teijin.

Dans le cas où Novartis exercerait son option pour la licence du BA058, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule (à l'exception du Japon) et en financerait l'intégralité des coûts. Radius recevrait des versements lors de l'exercice de l'option et en fonction du succès des diverses phases de développement, d'enregistrement et de commercialisation du produit. Ces paiements pourraient atteindre plus de 500 millions de dollars. De plus, Radius pourrait également recevoir des redevances calculées au prorata des ventes et a conservé l'option de co-commercialisation du BA058 aux États-Unis. Sur ce montant, en contrepartie, Radius devrait assurer à Ipsen des versements liés à la réussite des phases de développement, d'enregistrement et de commercialisation, dont le montant total pourrait atteindre 125 millions de dollars, ainsi que des redevances calculées au prorata des ventes. Les autres termes de l'accord ne sont pas rendus publics.

■ 9.1.1.8 Triptoréline

Le 31 octobre 2007 – Ipsen et Debiopharm, un groupe de taille mondiale indépendant, spécialisé en oncologie et certaines pathologies sévères, ont annoncé avoir étendu leur accord. Selon ses termes, Ipsen obtient la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Ce nouvel accord aura une durée minimale de cinq années

après l'expiration du brevet des formulations actuellement commercialisées en juillet 2010. Ipsen bénéficiera ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® 1 développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur six mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008. Ipsen pourra ainsi proposer Décapeptyl® parmi une gamme de solutions thérapeutiques plus étendue, permettant une réponse adaptée aux besoins médicaux des patients atteints d'un cancer.

Selon les termes de l'accord, les redevances versées par Ipsen à Debiopharm resteront inchangées jusqu'en juillet 2010. Après cette date, Ipsen continuera à verser à Debiopharm des redevances sur ses ventes de toutes les formulations de Décapeptyl® qu'il commercialisera. Dès l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché sur un pays majeur pour la formulation six mois de Debiopharm, Ipsen partagera avec ce dernier les coûts de développement de cette nouvelle formulation. À partir de cette date, Ipsen achètera Décapeptyl® (triptorelin pamoate) auprès de l'unité de développement et de production « cGMP » 2 de Debiopharm, inspectée par la *Food and Drug Administration* (« FDA ») basée à Martigny, en Suisse. Le taux de redevance payé alors par le Groupe s'établira aux alentours de 5 %. Cet accord fait suite à l'annonce par Ipsen, le 11 juin 2007, sur les données préliminaires obtenues lors de l'essai de phase III en cours avec la formulation quatre mois étudiée de triptoréline qui n'ont pas permis de démontrer le maintien, chez tous les patients, de la concentration plasmatique de triptoréline au taux attendu sur une période de quatre mois. En conséquence, Ipsen a décidé de ne pas réaliser la seconde injection, comme prévu par le protocole. Aucun problème de tolérance n'a été observé durant l'essai clinique. À l'issue de leur période d'observation respective, les patients se verront proposer un traitement autorisé approprié.

■ 9.1.1.9 Biomarqueurs

Le 20 novembre 2007 – Celera, une société appartenant à Applera Corporation, et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord de collaboration pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance. La première étape de cette collaboration portera sur la découverte et la caractérisation de marqueurs génétiques en rapport avec cette maladie. Si cette première étape est accomplie avec succès, l'un des objectifs clés sera ensuite de développer des prédicteurs diagnostiques destinés aux études cliniques d'Ipsen, qui pourraient être utilisés à des fins commerciales, comme des tests de diagnostic accompagnant les traitements d'Ipsen destinés aux petites tailles. Celera recevra un paiement pour la première étape de cette collaboration qui devrait s'étaler sur plusieurs années ; les éventuels paiements ultérieurs dépendront du succès de la première étape.

9.1.2 Enregistrements de nouveaux produits

■ 9.1.2.1 Increlex®

Le 9 août 2007 – Ipsen a annoncé que la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'Increlex® (mécasermine) 10 mg/ml solution injectable, dans l'Union européenne.

Le médicament est destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire sévère). Increlex® a reçu le statut de médicament orphelin dans l'Union européenne le 22 mai 2006. L'autorisation de mise sur le marché européenne garantit à Increlex® une exclusivité de commercialisation de dix ans dans le traitement de l'insuffisance sévère primaire en IGF-1.

En octobre 2006, Ipsen a reçu de Tercica Inc. les droits de développement et de distribution d'Increlex® en Europe et dans certains autres territoires en contrepartie d'un paiement de 10 millions d'euros.

Selon les termes de l'accord, l'autorisation de mise sur le marché d'Increlex® dans l'Union européenne a déclenché le paiement intermédiaire par Ipsen de 15 millions d'euros en faveur de Tercica Inc..

■ 9.1.2.2 Somatuline® Depot

Le 31 août 2007 – Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis.

Somatuline® Depot est indiqué pour le traitement à long terme des patients souffrant d'acromégalie ayant eu une réponse inadéquate à la chirurgie et/ou la radiothérapie, ou pour lesquels la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont pas envisageables. Somatuline® Depot sera disponible sous la forme d'une seringue préremplie éliminant tout besoin de reconstitution, permettant ainsi une grande facilité d'emploi.

En octobre 2006, Ipsen a concédé à Tercica Inc. les droits de développement et de commercialisation de Somatuline® Depot aux États-Unis et au Canada en contrepartie d'un paiement initial de 25 millions de dollars.

Selon les termes de l'accord, l'autorisation de la FDA a entraîné un paiement supplémentaire de 30 millions d'euros par Tercica Inc. Ce versement est financé par l'émission par Tercica Inc. d'une deuxième obligation convertible (obligation convertible 2) au profit d'Ipsen pour un montant nominal de 30 millions d'euros. Cette obligation à échéance d'octobre 2011, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc., au prix de 5,92 euros par action.

L'autorisation par la FDA a entraîné également l'émission d'une troisième obligation convertible (obligation convertible 3) conformément à l'accord d'octobre 2006 pour un nominal de 15 millions de dollars. Cette obligation à échéance d'octobre 2011 porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en action, et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc., au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation est réglée en numéraire par Ipsen.

9.1.3 Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché

■ 9.1.3.1 Dysport®

Le 6 décembre 2007 – Ipsen a annoncé avoir déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) concernant Dysport® pour injection dans le traitement de la dystonie cervicale. Selon les procédures en vigueur, les autorités réglementaires américaines vont maintenant effectuer un examen technique de la demande, afin de contrôler la pertinence des données et des informations fournies pour permettre l'analyse finale du dossier par le Centre de recherche et d'évaluation des médicaments (*Center for Drug Evaluation and Research*).

Dysport® a reçu le statut de médicament orphelin des autorités réglementaires américaines pour le traitement de la dystonie

cervicale, une maladie orpheline aux États-Unis. La demande d'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur les données de deux études pivots de phase III réalisées aux États-Unis et à l'étranger, sur un total de 252 patients suivis pendant un maximum de 12 cycles de traitement, qui s'ajoutent aux autres études cliniques de patients souffrant de dystonie cervicale.

■ 9.1.3.2 Reloxin®

Le 6 décembre 2007 – Ipsen et Medicis ont annoncé le dépôt auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour Reloxin® en médecine esthétique. Dès que la FDA aura accepté ce dépôt, Medicis versera à Ipsen environ 25 millions de dollars, en application des termes de leurs accords.

9.1.4 Mesures administratives

Les gouvernements européens continuent la mise en place de diverses mesures pour limiter les dépenses de santé impactant les ventes et les résultats du Groupe au cours de l'exercice 2007 :

- En France, le prix de Ginkor Fort® a été réduit de 15 % en février 2006. Ginkor Fort® a généré 38,2 millions d'euros de ventes en France en 2006. Le 25 janvier 2006, les autorités françaises ont annoncé leur décision de réduire le taux de remboursement de Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à

compter du 1^{er} février 2006 et jusqu'au 31 décembre 2007 puis de supprimer Ginkor Fort[®] de la liste des médicaments remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008.

- Le prix de NutropinAq[®] a également été réduit en France de 7 % le 1^{er} août 2006, suite à une décision du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).
- Les autorités de santé françaises ont également annoncé pour le produit Artotec[®] de Pfizer, dont la promotion a été confiée à Ipsen en 2006, une baisse du taux de remboursement de 65 % à 35 % et une baisse de prix de 7 % à compter du 1^{er} janvier 2007.
- Le 25 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par

l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan[®]. Par ailleurs, le ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan[®] en France a été publiée au Journal Officiel.

- Le ministère de la Santé au Royaume-Uni a approuvé une nouvelle liste de prix effective au 1^{er} juin 2007 et affichant des augmentations de prix de 6,7 % à 9,6 % pour Dysport[®], Somatuline[®] et NutropinAq[®] en contrepartie des réductions de chiffre d'affaires Décapeptyl[®] ayant dépassé les objectifs de PPRS mis en place en 2005.

9.1.5 Contrat de liquidité / Contrat de rachat d'actions

■ 9.1.5.1 Contrat de rachat d'actions

Le 25 janvier 2007 – Le Conseil d'administration a décidé de procéder à la couverture de 533 334 options d'achat d'actions octroyées en application des dispositions des articles L.225-177 et suivants du Code de Commerce dans le cadre de son programme de rachat d'actions mis en place le 2 juin 2006. Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un contrat portant sur la mise en œuvre de ce programme.

En couverture de garantie de l'ensemble de ses obligations au titre de ce contrat, Ipsen a constitué un Gage-Espèces en faveur de l'établissement financier. Un montant de 6 millions d'euros a été versé par Ipsen à la date de signature du contrat, soit le 19 février 2007. Ipsen a également versé à l'établissement un montant complémentaire de 6 millions d'euros à chacune des deux dates suivantes : le 4 avril 2007 et le 18 mai 2007. À la date de livraison, le 4 septembre 2007, la propriété (ainsi que les risques et avantages) des actions rachetées (535 000) par l'établissement financier a été transférée à Ipsen au prix convenu de rachat (19,9 millions d'euros).

Le 17 décembre 2007 – Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, le Groupe a mandaté un établissement financier jusqu'au 31 décembre 2007 pour procéder à l'achat de titres pour un nombre et un montant convenus. A ce titre, au 31 décembre 2007, le Groupe a acquis 125 000 titres pour un montant de 5,1 millions d'euros.

■ 9.1.5.2 Contrat de liquidité

Le 23 février 2007 – Ipsen a annoncé qu'il a été mis fin au contrat de liquidité confié à Exane BNP Paribas le 16 janvier 2006. Les moyens suivants figuraient au compte de liquidité : 46 838 titres (1 260 milliers d'euros). À partir du 26 février 2007 et pendant une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction, Ipsen a confié la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AFEI approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005 à Natexis Bleichroder, filiale de Natixis. Au 31 décembre 2007, 12 018 titres (1 124 milliers d'euros) et des disponibilités (2 542 milliers d'euros) figuraient au compte de liquidités.

9.1.6 Entrée dans le SBF 120

Le 3 janvier 2008 – Ipsen a annoncé son entrée dans le SBF 120 depuis le 24 décembre 2007. Le SBF 120 est un indice qui comprend les 120 premières valeurs cotées sur Euronext en termes de liquidité et de capitalisation boursière. Le SBF 120

est un indice de la Bourse de Paris visant à servir de référence pour l'évaluation des fonds investis en actions françaises. Cette décision a été prise par le Conseil Scientifique des Indices de NYSE Euronext.

9.2. ANALYSE DU RÉSULTAT

9.2.1. Comparaison des ventes consolidées des années complètes 2007 et 2006

■ Répartition géographique du chiffre d'affaires

Pour les années complètes 2007 et 2006, la répartition géographique du chiffre d'affaires du Groupe se présente comme suit :

(en milliers d'euros)	12 mois		
	2007	2006	% variation
France	353 894	358 666	- 1,3 %
Espagne	55 604	53 099	4,7 %
Italie	65 312	66 414	- 1,7 %
Allemagne	48 026	40 279	19,2 %
Royaume-Uni	41 426	33 216	24,7 %
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	564 262	551 674	2,3 %
Autres pays d'Europe	208 121	184 800	12,6 %
Asie	77 988	67 184	16,1 %
Amérique du Nord	420	99	325,3 %
Autres pays du reste du monde	69 684	57 919	20,3 %
Reste du monde	148 092	125 202	18,3 %
Chiffre d'affaires Groupe	920 475	861 676	6,8 %

Pour l'année 2007, les ventes dans les **principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 564,3 millions d'euros, en hausse de 2,3 % sur la période, soutenues par de fortes ventes de Somatuline® au Royaume-Uni, en France et en Espagne, et de NutropinAq® en Italie, France et au Royaume-Uni. Cette croissance a été réalisée en dépit d'un effet prix négatif pénalisant les ventes en Italie, notamment sur Décapeptyl®, et d'une baisse des ventes de Tanakan® en France, suite à la baisse de prix de 10 % mise en place au 1^{er} juillet 2007, et au durcissement de l'environnement concurrentiel. Les ventes dans cette région ont représenté 61,3 % des ventes totales de l'année 2007, comparées à 64,0 % un an plus tôt.

France – Sur l'année 2007, le chiffre d'affaires a atteint 353,9 millions d'euros, en baisse de 1,3 % sur la période (année complète 2006, 358,7 millions d'euros). Les ventes ont été fortement affectées par la baisse de prix de Tanakan® effective depuis le 1^{er} juillet 2007 et par une concurrence accrue suite au lancement d'un nouveau produit à base de *Ginkgo biloba* en France, ainsi que par une baisse des ventes de Ginkor Fort® dans le contexte de son prochain déremboursement le 1^{er} janvier 2008, que le lancement d'Adroavance® en mai 2007, ainsi que les performances satisfaisantes de Somatuline®, NutropinAq®, Forlax®, Smecta®, Nisis® & Nisisco® et Dysport® n'ont pu compenser. Le poids de la France dans les ventes consolidées du Groupe continue de décroître, représentant 38,4 % des ventes totales du Groupe à fin décembre 2007 contre 41,6 % un an plus tôt.

Espagne – Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires a augmenté de 4,7 % sur la période grâce à une forte croissance de Somatuline®, NutropinAq® et Dysport®, en dépit d'un environnement concurrentiel renforcé pour Décapeptyl®.

Italie – Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires, en repli de 1,7 % sur la période, est affecté par un effet négatif sur les prix, diminuant la croissance de 8,2 points. Cet effet prix négatif combine une baisse de prix réglementaire de 5 %

effective depuis octobre 2006 et une érosion des prix liée à une distribution en milieu hospitalier plus importante. Les ventes par ce canal représentent plus de deux tiers des ventes totales de Décapeptyl® et Somatuline®.

Allemagne – Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires a atteint 48,0 millions d'euros, en hausse de 19,2 % sur la période. Tous les produits de médecine de spécialité ont continué à afficher de fortes croissances, notamment avec Décapeptyl®, lancé en juin 2004 et dont les ventes ont presque doublé en 2007.

Royaume-Uni – Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires au Royaume-Uni a atteint 41,4 millions d'euros en hausse de 24,7 % sur l'exercice, notamment liée à une forte croissance de Décapeptyl®, lancé avec succès en 2005, dont les ventes ont presque doublé en 2007.

Sur l'année 2007, les ventes générées dans les **autres pays d'Europe** ont atteint 208,1 millions d'euros, en hausse de 12,6 % sur la période (année complète 2006, 184,8 millions d'euros), soutenues par une forte croissance du volume des ventes de Tanakan® en Roumanie et dans les pays d'Europe de l'Est, et de Décapeptyl® en Pologne et en Europe de l'Est. Au cours de la même période, les ventes dans cette région représentaient 22,6 % des ventes totales consolidées du Groupe, contre 21,4 % un an plus tôt.

Au cours de l'année 2007, les ventes générées dans le **reste du monde** ont atteint 148,1 millions d'euros, en hausse de 18,3 % sur la période, favorisées par une bonne performance de Décapeptyl® au Moyen-Orient et en Chine, de Dysport® au Brésil et en Australie et de Smecta® en Chine. Au cours de cette même période, les ventes dans cette région ont représenté 16,1 % des ventes totales consolidées du Groupe, contre 14,5 % un an plus tôt.

■ Ventes par domaines thérapeutiques et par produits

Le tableau suivant présente le chiffre d'affaires par domaines thérapeutiques pour les années complètes de 2007 et 2006 :

(en milliers d'euros)	12 mois		
	2007	2006	% variation
Oncologie	235 164	222 039	5,9 %
<i>dont Décapeptyl[®] (1)</i>	235 141	221 925	6,0 %
Endocrinologie	129 855	108 448	19,7 %
<i>dont Somatuline[®] (1)</i>	103 622	92 222	12,4 %
<i>NutropinAq[®] (1)</i>	23 688	14 728	60,8 %
<i>Increlex[®] (1)</i>	193	–	nd
Désordres neuromusculaires	128 699	113 319	13,6 %
<i>dont Dysport[®] (1)</i>	128 699	113 319	13,6 %
Médecine de spécialité	493 718	443 806	11,2 %
Gastro-entérologie	171 852	157 430	9,2 %
<i>dont Smecta[®]</i>	88 889	80 341	10,6 %
<i>Forlax[®]</i>	51 843	46 303	12,0 %
Troubles cognitifs	119 347	129 882	– 8,1 %
<i>dont Tanakan[®]</i>	119 347	129 882	– 8,1 %
Cardio-vasculaire	95 245	99 268	– 4,1 %
<i>dont Nisis[®] et Nisisco[®]</i>	53 694	50 661	6,0 %
<i>Ginkor Fort[®]</i>	36 891	41 700	– 11,5 %
Autres médicaments	6 630	4 197	58,0 %
<i>dont Adavance[®]</i>	2 609	–	nd
Médecine générale	393 074	390 777	0,6 %
Chiffre d'affaires total médicaments	886 792	834 583	6,3 %
Activités liées aux médicaments	33 683	27 093	24,3 %
Chiffre d'affaires Groupe	920 475	861 676	6,8 %

Au cours de l'année 2007, les ventes de produits de médecine de spécialité ont atteint 493,7 millions d'euros, en hausse de 11,2 % sur la période (année complète 2006, 443,8 millions d'euros), représentant 53,6 % des ventes consolidées du Groupe, contre 51,5 % un an plus tôt.

- **En oncologie**, les ventes de Décapeptyl[®] ont affiché une croissance de 6,0 % au cours de l'année 2007, alimentées par un niveau de ventes élevé au Moyen-Orient, en Allemagne, en Chine et en Europe Centrale (particulièrement en Pologne), en dépit de l'effet prix négatif en Italie décrit précédemment et d'un certain ralentissement en Espagne et en Belgique.
- **En endocrinologie**, le chiffre d'affaires a atteint 129,9 millions d'euros sur l'année 2007, en hausse de 19,7 % sur la période. Sur cette période, les ventes en endocrinologie représentent 14,1 % des ventes totales du Groupe contre 12,6 % un an plus tôt.

Somatuline[®] – Au cours de l'année 2007, les ventes de Somatuline[®] se sont élevées à 103,6 millions d'euros, en progression de 12,4 % sur la période, grâce à une forte croissance au Royaume-Uni, en France, en Espagne, en Belgique et en Australie.

NutropinAq[®] – Au cours de l'année 2007, les ventes de NutropinAq[®] se sont élevées à 23,7 millions d'euros, en progression de 60,8 % sur la période grâce à une croissance

soutenue dans tous les pays et plus particulièrement en France, en Italie et en Autriche.

- **Dans le domaine des désordres neuromusculaires**, les ventes de Dysport[®] se sont élevées à 128,7 millions d'euros au cours de l'année 2007, en hausse de 13,6 % sur la période grâce à une forte croissance au Royaume-Uni, au Brésil, en Russie, en Allemagne et au Mexique.

Au cours de l'année 2007, les ventes de produits de **Médecine générale** ont atteint 393,1 millions d'euros, en hausse de 0,6 % sur la période (année complète 2006, 390,8 millions d'euros), représentant 42,7 % des ventes consolidées du Groupe, contre 45,4 % un an plus tôt. La solide croissance des ventes en gastro-entérologie (+9,2 % par rapport à l'année précédente) et l'impact favorable du lancement d'Adavance[®] (2,6 millions d'euros en 2007) ont été largement affectés par le recul des ventes en France, lié principalement aux baisses de volume et de prix de Ginkor Fort[®] et de Tanakan[®].

- **En gastro-entérologie**, le chiffre d'affaires s'est élevé à 171,9 millions d'euros, en hausse de 9,2 % sur la période.

Smecta[®] – Au cours de l'année 2007, les ventes de Smecta[®] se sont élevées à 88,9 millions d'euros, en hausse de 10,6 %. Les ventes de Smecta[®] hors de France ont représenté 67,1 % du chiffre d'affaires total du produit au cours de 2007, contre 66,8 % un an plus tôt.

Forlax® – Au cours de l'année 2007, les ventes de Forlax® ont atteint 51,8 millions d'euros, en progression de 12,0 % sur la période. Les ventes de Forlax® en France représentaient 76,0 % des ventes totales au 31 décembre 2007 contre 78,9 % l'année précédente.

- **Dans le domaine du traitement des troubles cognitifs**, les ventes de Tanakan® se sont élevées à 119,3 millions d'euros au cours de l'année 2007, en retrait de 8,1 % par rapport à 2006. Cette baisse résulte à la fois d'une baisse de prix décidée par le Comité Économique des Produits de Santé de 10 % applicable depuis le 1^{er} juillet 2007 et d'une concurrence accrue suite au lancement d'un nouveau produit à base de *Ginkgo biloba* en France. Les ventes de Tanakan® en France représentaient 65,8 % des ventes totales du produit au 31 décembre 2007 contre 70,8 % un an plus tôt.
- **Dans le domaine cardio-vasculaire**, le chiffre d'affaires a atteint 95,2 millions d'euros au cours de l'année 2007, en repli de 4,1% sur la période.

Nisis® et Nisisco® – Pour l'année 2007, le chiffre d'affaires a atteint 53,7 millions d'euros, en hausse de 6,0 % par rapport à 2006 où les ventes du second semestre avaient été particulièrement élevées, étant renforcées par le lancement de la présentation 3 mois en juillet 2006.

Ginkor Fort® – Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires a atteint 36,9 millions d'euros, en recul de 11,5 % sur la période avec une baisse des volumes anticipant le prochain déremboursement en France du produit à compter du 1^{er} janvier 2008.

- **Les autres domaines thérapeutiques** ont généré un chiffre d'affaires de 6,6 millions d'euros au cours de l'année 2007, en hausse de 58,0 % sur la période avec des ventes d'Adrovanse® atteignant 2,6 millions d'euros depuis son lancement en France en mai 2007.

Au cours de l'année 2007, le chiffre d'affaires de **l'activité liée aux médicaments** s'élève à 33,7 millions d'euros, en hausse de 24,3 % comparé à une base relativement faible en 2006, grâce à de fortes ventes en Suisse, en Allemagne et, dans une moindre mesure, en Corée du Sud.

9.2.2. Comparaison du résultat consolidé de l'exercice 2007 avec celui de l'exercice 2006

	31 décembre 2007		31 décembre 2006		Variation 2007/2006
	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	
Chiffre d'affaires	920 475	100,0 %	861 676	100,0 %	6,8 %
Autres produits de l'activité	73 282	8,0 %	83 581	9,7 %	- 12,3 %
Produits des activités ordinaires	993 757	108,0 %	945 257	109,7 %	5,1 %
Coût de revient des ventes	(199 025)	- 21,6 %	(181 377)	- 21,0 %	9,7 %
Frais de Recherche et Développement	(184 739)	- 20,1 %	(178 348)	- 20,7 %	3,6 %
Frais commerciaux, généraux et administratifs	(401 481)	- 43,6 %	(383 015)	- 44,5 %	4,8 %
Autres produits et charges opérationnels	368	ns	(8 223)	- 1,0 %	na
Coûts liés à des restructurations	8	ns	190	ns	na
Pertes de valeur	-	ns	(7 265)	- 0,8 %	na
Résultat opérationnel	208 888	22,7 %	187 219	21,7 %	11,6 %
- Produit de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	11 541	1,3 %	7 974	0,9 %	44,7 %
- Coût de l'endettement financier brut	(1 950)	- 0,2 %	(2 142)	- 0,2 %	- 9,0 %
Coût de l'endettement financier net	9 591	1,0 %	5 832	0,7 %	64,5 %
Autres produits et charges financiers	(2 855)	- 0,3 %	(5 707)	- 0,7 %	- 50,0 %
Impôts sur le résultat	(54 478)	- 5,9 %	(40 891)	- 4,7 %	33,2 %
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(8 764)	- 1,0 %	(1 666)	- 0,2 %	na
Résultat des activités poursuivies	152 382	16,6 %	144 787	16,8 %	5,2 %
Résultat des activités non poursuivies	(1 313)	- 0,1 %	(290)	ns	na
Résultat consolidé	151 069	16,4 %	144 497	16,8 %	4,5 %
- Dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A.	150 611		144 006		4,6 %
- Dont part revenant aux intérêts minoritaires	458		491		- 6,7 %

■ Autres produits de l'activité

Les *autres produits de l'activité* se sont élevés à 73,3 millions d'euros en 2007, en diminution de 12,3 % par rapport à 2006, où ils avaient atteint 83,6 millions d'euros.

Le détail de l'évolution de ce poste est le suivant :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006	Variation 2007/2006	
			en valeur	%
Analyse par type de produits				
– Redevances perçues	49 767	41 650	8 117	19,5 %
– Produits forfaitaires liés à des accords de licence	17 349	20 199	(2 850)	– 14,1 %
– Autres (produits de co-promotion, refacturations)	6 166	21 732	(15 566)	– 71,6 %
Total	73 282	83 581	(10 299)	– 12,3 %

- **Les redevances perçues sont principalement constituées des redevances enregistrées** au titre de la licence Kogenate®, qui se sont élevées à 47,6 millions d'euros en 2007, en augmentation de 22,8 % par rapport à 2006, où elles avaient atteint 38,7 millions d'euros. Le premier trimestre 2007 a été particulièrement élevé du fait du report (3 millions d'euros) sur celui-ci d'une partie des redevances dues au titre du quatrième trimestre 2006.
- **Les produits forfaitaires liés à des accords de licence** représentent principalement la reconnaissance, étalée *pro rata-temporis* sur la durée des contrats correspondants, des montants perçus au titre de ceux-ci ; pour l'année 2007, ils ont compris essentiellement les produits relatifs aux accords avec Medicis sur Reloxin®, avec Recordati sur Tenstaten® et avec Roche consécutivement à la levée de l'option sur la licence du BIM 51077 (analogue du GLP-1). La baisse de ces produits entre 2006 et 2007 est notamment expliquée par la reconnaissance accélérée en 2006 de paiements échelonnés reçus par le Groupe à la suite de la rupture de l'accord de distribution de Reloxin® signé avec Inamed.
- **Les autres revenus** se sont élevés à 6,2 millions d'euros au titre de l'exercice 2007, en baisse de 71,6 % par rapport à l'exercice précédent. Cette diminution est le résultat de l'arrêt des facturations de prestations de R&D au titre du contrat pour le développement de BIM 51077, les travaux de développement étant désormais menés par Roche, ainsi qu'au titre de l'accord avec Genentech sur une nouvelle formulation de l'hormone de croissance, dont la phase de recherche s'est achevée fin 2006.

En outre, les autres revenus enregistrés sur l'exercice 2006 comprenaient un produit non récurrent de 7,7 millions d'euros relatif à l'arrêt du contrat Zoxan® terminé en avril

2006, dont l'absence en 2007 n'a pas été compensée par la croissance sur la même période des produits de co-promotion liés à Artotec et à Tenstaten.

■ Coût de revient des ventes

En 2007, le *coût de revient des ventes* s'est élevé à 199,0 millions d'euros, représentant 21,6 % du chiffre d'affaires contre 21,0 % en 2006. Le coût de revient des ventes exprimé en pourcentage du chiffre d'affaires a été affecté en 2007 par les effets négatifs des baisses de prix enregistrées sur l'exercice, qui n'ont pu être compensés par l'augmentation de l'activité, ni par l'amélioration de la productivité. La forte croissance des ventes des produits provenant de licences signées avec des tiers et des activités liées aux médicaments, ainsi que le ralentissement des ventes de Ginkor Fort® notamment, ont également contribué à atténuer les effets favorables du mix-produit.

■ Frais liés à la recherche et au développement

Les *frais liés à la recherche et au développement* ont progressé de 3,6 % et ont représenté 184,7 millions d'euros sur l'exercice 2007 soit 18,6 % des produits des activités ordinaires et 20,1 % du chiffre d'affaires. En 2006, ces frais s'étaient élevés à 178,3 millions d'euros, soit 18,9 % des produits des activités ordinaires et 20,7 % du chiffre d'affaires. Compte tenu de la baisse des prestations refacturées en 2007 à des tiers, précédemment décrite, les dépenses de Recherche et Développement liée aux médicaments autofinancées par le Groupe au cours de l'exercice 2007 ont progressé de 7,9 % par rapport à celles exposées au cours de l'exercice précédent.

Le tableau ci-dessous présente une comparaison des frais de Recherche et Développement au cours des exercices 2007 et 2006.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006	Variation 2007/2006	
			en valeur	%
Analyse par type de frais				
– Recherche et Développement liés aux médicaments ⁽¹⁾	152 619	150 083	2 536	1,7 %
– Développement industriel ⁽²⁾	26 380	22 957	3 423	14,9 %
– Développement stratégique ⁽³⁾	5 740	5 308	432	8,1 %
Total	184 739	178 348	6 391	3,6 %

(1) La recherche liée aux médicaments vise l'identification de nouvelles molécules, la détermination de leurs caractéristiques biologiques et le développement de leurs processus de fabrication à petite échelle. Le développement pharmaceutique permet d'amener des molécules actives à l'état de médicaments enregistrés, ainsi qu'améliorer les produits existants ou de rechercher de nouvelles indications thérapeutiques liées à ceux-ci. Les coûts relatifs aux brevets sont également inclus dans ce type de frais.

(2) Le développement industriel comprend les études chimiques, biotechniques et des études du processus de développement visant l'industrialisation de la production à petite échelle de molécules créées par des laboratoires de recherche.

(3) Le développement stratégique comprend les frais encourus pour rechercher des licences relatives à de nouveaux produits ou à établir de nouveaux accords de partenariats.

• **Les principaux projets de Recherche et Développement** conduits au cours de la période ont porté sur la préparation du dépôt du dossier d'enregistrement de Dysport® auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis ainsi que sur les essais de phase III d'une formulation retard de Triptoréline, interrompus depuis lors. En 2006, le développement du produit BIM 51077 conduit en partenariat avec Roche (R1583 – désormais pris en charge par ce dernier depuis son *opt-in*) et la préparation du dossier d'enregistrement de Somatuline® Depot auprès de la FDA avaient représenté une part significative des dépenses de Recherche et Développement du Groupe. En excluant ces projets de Recherche et Développement – qui bénéficiaient de refacturations – la part de la R&D autofinancée par le Groupe en 2007 a augmenté de 7,9 % d'une année sur l'autre.

• **Dans le domaine du développement industriel**, la hausse des dépenses est principalement liée aux coûts relatifs à la préparation des inspections conduites par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans certains des sites industriels du Groupe dans le cadre de l'examen du dossier de Somatuline® Depot, enregistré aux États-Unis depuis le 29 août 2007 ainsi que de Dysport® dont le dépôt de la demande d'autorisation vient d'être validé par la FDA aux États-Unis le 31 janvier 2008.

Frais commerciaux, généraux et administratifs

Le tableau ci-dessous présente une comparaison entre les frais commerciaux, généraux et administratifs exposés au cours des exercices 2007 et 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006	Variation 2007/2006	
			en valeur	%
Analyse par type de frais				
Redevances payées	(34 723)	(31 186)	(3 537)	11,3 %
Taxes et contributions réglementaires	(10 686)	(15 207)	4 521	– 29,7 %
Autres frais commerciaux	(275 643)	(261 402)	(14 241)	5,4 %
Frais commerciaux	(321 052)	(307 795)	(13 257)	4,3 %
Frais généraux et administratifs	(80 429)	(75 220)	(5 209)	6,9 %
Total	(401 481)	(383 015)	(18 466)	4,8 %

La croissance des *frais commerciaux, généraux et administratifs* a été contenue, pour n'augmenter que de 4,8 % au cours de l'année 2007, soit 43,6 % du chiffre d'affaires, en recul par rapport à 2006, où ils s'étaient élevés à 44,5 % du chiffre d'affaires.

- Les **frais commerciaux** se sont élevés à 321,1 millions d'euros, soit 34,9 % du chiffre d'affaires, en augmentation de 4,3 % par rapport à l'exercice 2006 où ils s'étaient élevés à 307,8 millions d'euros, soit 35,7 % du chiffre d'affaires. Cette progression est inférieure à celle du chiffre d'affaires sur la même période, malgré une croissance significative des redevances payées aux tiers :

– Les *redevances payées* sur le chiffre d'affaires des produits commercialisés par le Groupe pendant l'année 2007 se sont élevées à 34,7 millions d'euros, en hausse de 11,3 % d'une année sur l'autre, en raison de la croissance des ventes des produits correspondants.

– Les *taxes et contributions réglementaires* enregistrées au cours de l'exercice 2007 sont en repli de 29,7 % par rapport à l'année 2006, en raison notamment de la baisse d'une taxe assise sur le chiffre d'affaires réalisé en France, dont le taux s'élevait à 1,76 % en 2006 et a été ramené à 1,0 % en 2007.

– Les *autres frais commerciaux* (frais de marketing et de force de vente du Groupe) exposés au cours de l'exercice 2007 ont progressé de 5,4 % d'une année sur l'autre et représentent 275,6 millions d'euros, soit 30,0 % du chiffre d'affaires, contre 261,4 millions d'euros soit 30,3 % du chiffre d'affaires pour l'exercice 2006. Cette légère décroissance des autres frais commerciaux, exprimée en valeur relative, a été obtenue en dépit des dépenses réalisées en 2007 pour le lancement d'Adavance® en France, et d'Increlex® dans plusieurs pays d'Europe. En outre, alors que les dépenses enregistrées dans les pays à forte croissance tels que dans les pays d'Europe Centrale, en Chine, en Corée, en Algérie et au Mexique ainsi que dans certains pays d'Europe de l'Ouest comme les pays scandinaves, ont augmenté de façon soutenue, les dépenses enregistrées dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont cru de façon modérée, reflétant notamment les efforts de productivité et d'arbitrage dans les allocations de ressources du Groupe.

- Les frais **généraux et administratifs** ont progressé de 6,9 % pour s'établir à 80,4 millions d'euros pour l'exercice 2007 en croissance de 5,2 millions d'euros d'une année sur l'autre. La hausse des frais généraux et administratifs du Groupe reflète notamment l'augmentation de certains postes de dépenses au niveau des services centraux du Groupe, en particulier pour accompagner l'évolution des systèmes d'information d'Ipsen ainsi que la croissance à l'international et notamment en Amérique du Nord.

■ Autres produits et charges opérationnels

Les *autres produits et charges opérationnels* enregistrés par le Groupe en 2007 n'ont pas été significatifs, alors qu'en 2006 ils comprenaient une charge de 8,2 millions d'euros correspondant essentiellement au paiement par le Groupe à Inamed d'un montant non récurrent de 10 millions de dollars américains pour recouvrer tous les droits sur Reloxin® aux États-Unis, au Canada et au Japon.

■ Pertes de valeur

Le Groupe n'a constaté aucune perte de valeur pour l'exercice 2007 alors qu'il avait enregistré une charge de 7,3 millions d'euros en 2006, correspondant à une perte de valeur de 100 % de l'actif net constatée sur les droits incorporels relatifs à Testim®.

■ Résultat opérationnel

Du fait des éléments visés ci-dessus, le résultat opérationnel de l'exercice 2007 s'est élevé à 208,9 millions d'euros, soit 21,0 % des produits des activités ordinaires et 22,7 % du chiffre d'affaires, en hausse de 11,6 % par rapport à 2006 où il avait représenté 19,8 % des produits des activités ordinaires et 21,7 % du chiffre d'affaires du Groupe.

■ Information sectorielle : répartition géographique du résultat opérationnel

En application de la norme IAS 14 « Information sectorielle », le premier niveau d'information sectorielle est présenté par zone

géographique de destination des ventes, le Groupe Ipsen opérant dans un secteur unique, à savoir la recherche et développement, la production et la vente de médicaments.

Le tableau ci-dessous fournit aux 31 décembre 2007 et 2006 l'analyse du chiffre d'affaires, des produits des activités ordinaires et du résultat opérationnel par zone géographique :

	31 décembre 2007		31 décembre 2006		Variation 2007/2006	
	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	% du chiffre d'affaires	(en milliers d'euros)	%
Principaux pays d'Europe de l'Ouest						
Chiffre d'affaires	564 262	100,0 %	551 674	100,0 %	12 588	2,3 %
Produits des activités ordinaires	571 228	101,2 %	564 528	102,3 %	6 700	1,2 %
Résultat opérationnel	216 619	38,4 %	215 829	39,1 %	790	0,4 %
Autres pays d'Europe						
Chiffre d'affaires	208 121	100,0 %	184 800	100,0 %	23 321	12,6 %
Produits des activités ordinaires	208 121	100,0 %	184 800	100,0 %	23 321	12,6 %
Résultat opérationnel	79 109	38,0 %	71 516	38,7 %	7 593	10,6 %
Reste du monde						
Chiffre d'affaires	148 092	100,0 %	125 202	100,0 %	22 890	18,3 %
Produits des activités ordinaires	150 182	101,4 %	125 202	100,0 %	24 980	20,0 %
Résultat opérationnel	53 710	36,3 %	42 309	33,8 %	11 401	26,9 %
Total alloué						
Chiffre d'affaires	920 475	100,0 %	861 676	100,0 %	58 799	6,8 %
Produits des activités ordinaires	929 531	101,0 %	874 530	101,5 %	55 001	6,3 %
Résultat opérationnel	349 438	38,0 %	329 654	38,3 %	19 785	6,0 %
Total non alloué						
Produits des activités ordinaires	64 226	6,5 %	70 727	7,5 %	(6 501)	- 9,2 %
Résultat opérationnel	(140 550)	- 67,3 %	(142 435)	- 76,1 %	1 885	- 1,3 %
Total Ipsen						
Chiffre d'affaires	920 475	100,0 %	861 676	100,0 %	58 799	6,8 %
Produits des activités ordinaires	993 757	108,0 %	945 257	109,7 %	48 500	5,1 %
Résultat opérationnel	208 888	22,7 %	187 219	21,7 %	21 669	11,6 %

• **Dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest**, le chiffre d'affaires de l'exercice 2007 n'a progressé que de 2,3 % d'une année sur l'autre. Cette évolution résulte principalement des baisses de prix mises en œuvre par les pouvoirs publics, principalement en France et en Italie.

Les produits des activités ordinaires ont progressé de 1,2 %, l'activité générée par Artotec® n'ayant pas totalement compensé la baisse liée à l'arrêt du contrat de co-promotion Zoxan®, qui avait généré sur l'exercice 2006 un produit de 7,7 millions d'euros. Ainsi, le résultat opérationnel ressort en légère hausse de 0,4 % sur la période à 216,6 millions d'euros, représentant 38,4 % des ventes, contre 215,8 millions d'euros en 2006, où il représentait 39,1 % des ventes.

• **Dans les autres pays d'Europe** (autres pays d'Europe de l'Ouest ainsi que les pays d'Europe de l'Est), le chiffre d'affaires de l'exercice 2007 est en hausse de 12,6 % d'une année sur l'autre. Le résultat opérationnel a augmenté de 10,6 % et s'établit à 79,1 millions d'euros, contre 71,5 millions d'euros en 2006, représentant respectivement 38,0 % et 38,7 % des ventes. Cette évolution traduit une forte croissance profitable dans cette zone malgré 2,0 millions d'euros de baisse de prix. En outre, la part dans cette zone des activités liées aux médicaments, qui présentent une rentabilité moindre, a augmenté, passant de 4,8 % à 6,2 % du chiffre d'affaires en 2006 et 2007 respectivement.

- **Dans le reste du monde**, où le Groupe commercialise la plupart de ses produits au travers de distributeurs et d'agents, à l'exception de quelques pays où il est directement présent, le chiffre d'affaires de l'exercice 2007 est en forte croissance de 18,3 % par rapport à l'exercice précédent. Dans le même temps, le résultat opérationnel a atteint 53,7 millions d'euros, en progression de 26,9 % par rapport à la même période en 2006 où il avait représenté 42,3 millions d'euros. Compte tenu du lancement de Somatuline® Depot aux États-Unis fin 2007, le reste du monde a bénéficié en 2007 pour la première fois de la reconnaissance des paiements échelonnés reçus de Tercica Inc. au titre de la licence du produit pour 1,9 million d'euros.
- **Le résultat opérationnel non alloué** s'est élevé pour l'exercice 2007 à (140,6) millions d'euros, contre (142,4) millions d'euros sur la période en 2006.

En 2007, ce résultat opérationnel non alloué comprend :

- des produits à hauteur de 64,2 millions d'euros, à comparer aux 70,7 millions d'euros enregistrés en 2006. Les produits sont principalement constitués des redevances enregistrées au titre de la licence Kogenate® ainsi que la reconnaissance, étalée *prorata-temporis* sur la durée des licences correspondantes, des montants perçus au titre de celles-ci ; sur l'année 2007, ils comprennent principalement les produits relatifs aux accords avec Medicis sur Reloxin®, avec Recordati sur Tenstaten® et avec Roche sur BIM 51077. La baisse de ces produits, d'une année sur l'autre, traduit la baisse pour le Groupe des refacturations dans le cadre des accords susmentionnés ;
- des frais liés à la Recherche et au Développement pour 161,4 millions d'euros, à comparer à 159,9 millions sur la période en 2006 ;
- des frais commerciaux, généraux et administratifs non répartis représentant 43,7 millions d'euros, contre 38,0 millions d'euros sur l'exercice 2006 ;
- d'autres produits opérationnels s'élevant, au 31 décembre 2007, à 0,4 million d'euros. En 2006, les autres produits et charges opérationnels représentaient une charge de 8,2 millions d'euros, comprenant principalement le montant versé à Inamed en mars 2006 pour recouvrer tous les droits sur Reloxin®.

■ Coût de l'endettement financier net et autres éléments financiers

- Les produits financiers générés par le Groupe se sont élevés à 9,6 millions d'euros en 2007, en augmentation de 64,5 % par rapport à 2006 où ils avaient représenté un produit de 5,8 millions d'euros. Cette évolution positive reflète essentiellement l'appréciation des taux monétaires sur l'année 2007.
- Les autres éléments financiers ont représenté une charge de (2,9) millions d'euros au 31 décembre 2007 (31 décembre 2006 : (5,7) millions d'euros), comprenant principalement :
 - pour 3,6 millions d'euros un produit résultant de la réévaluation au 31 décembre 2007 selon la norme IAS 39 de la juste valeur des instruments financiers, warrant et option de conversion mis en place à l'occasion de l'acquisition de Tercica Inc. (charge de 2,7 millions d'euros au 31 décembre 2006) ;

- pour (4,5) millions d'euros de pertes de changes (31 décembre 2006 : (1,8) million d'euros), dont (1,0) million d'euros relatives aux instruments financiers dérivés sur les obligations convertibles mises en place pour l'acquisition des titres de Tercica Inc. (0,7 million d'euros en 2006) ;
- pour (0,8) million d'euros l'indexation du dépôt de garantie versé par le Groupe au titre du contrat de bail de son futur siège social ;
- le solde des autres éléments financiers correspond principalement aux produits et charges sur avantages au personnel (0,6) million d'euros ainsi qu'aux dépréciations d'actifs financiers disponibles à la vente (0,6) million d'euros.

■ Impôts sur le résultat

Au 31 décembre 2007, le taux effectif d'impôt du Groupe s'est élevé à 25,3 % du résultat consolidé des activités poursuivies avant impôt et hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux de 21,8 % en 2006.

Hormis les effets non récurrents, le taux effectif d'impôt du Groupe aurait été de 25,9 % en 2007, à comparer avec un taux 2006 hors effets non récurrents de 25,6 %. Le taux effectif d'impôt 2006 avait bénéficié de l'effet non récurrent de l'utilisation, au Royaume-Uni, de pertes reportables ("*capital losses*") antérieurement non reconnues pour un montant de 6,9 millions d'euros.

■ Quote-part dans le résultat des entreprises associées

La quote-part dans le résultat des entreprises associées a représenté une charge de (8,8) millions d'euros (12 millions de dollars), correspondant en totalité à la quote-part du Groupe dans les pertes de Tercica Inc., résultant des comptes établis selon les normes IFRS, au cours de l'exercice 2007. Tercica Inc. a débuté la commercialisation d'Increlex® en janvier 2006 et la commercialisation de Somatuline® Depot en octobre 2007. Tercica Inc. a enregistré 9,8 millions de dollars de chiffre d'affaires au cours de l'exercice 2007. Le coût de revient des ventes s'est élevé sur cette même période à 5,9 millions de dollars. Les coûts de recherche et de développement se sont élevés sur cette période à 18,9 millions de dollars, et correspondent au coût de la poursuite des études cliniques sur le traitement des déficiences primaires en IGF-1, sévères et non sévères, ainsi qu'aux coûts de développement industriel. Les frais commerciaux, généraux et administratifs se sont élevés à 57,6 millions de dollars au cours de l'exercice 2007. Tercica Inc. disposait au 31 décembre 2007 d'une trésorerie de 113,5 millions de dollars et le coût de l'endettement financier net a représenté au cours de l'exercice 2007 un produit de 3 millions de dollars. Les autres produits et charges financières se sont élevés à 7,4 millions de dollars, correspondant notamment à des impacts de change et de juste valeur sur les instruments financiers. Enfin, le Groupe a constaté au cours de l'exercice 2007 un produit d'impôt de 29,1 millions de dollars sur la perte avant impôts de 76,4 millions de dollars supportée au cours de cette période par Tercica Inc.

■ Résultat des activités poursuivies

Du fait des éléments ci-dessus, le résultat des activités poursuivies en 2007 est en hausse de 5,2 % à 152,4 millions d'euros, contre 144,8 millions d'euros pour l'exercice 2006. Ce résultat représente 15,3 % des produits des activités ordinaires, stable par rapport à 2006.

■ Résultat des activités non poursuivies

Le résultat des activités non poursuivies s'est élevé à (1,3) million d'euros en décembre 2007. Cette perte est liée d'une part à la fermeture au premier trimestre 2007 du site de production industrielle de Barcelone qui avait poursuivi, depuis la cession d'une activité de Médecine Générale, la fabrication des produits conformément aux accords signés avec l'acquéreur et d'autre part à l'enregistrement d'honoraires de conseil à la suite d'un contrôle fiscal consécutif à une cession antérieure. En décembre 2006, le résultat des activités non poursuivies s'était élevé à (0,3) million d'euros.

■ Résultat consolidé

Du fait des éléments détaillés ci-dessus, le résultat consolidé est en hausse de 4,5 %, à 151,1 millions d'euros (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. : 150,6 millions d'euros) contre 144,5 millions d'euros (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. : 144,0 millions d'euros) en 2006. Les résultats consolidés représentent respectivement 15,2 % et 15,3 % des produits des activités ordinaires.

Paiements échelonnés encaissés et non encore reconnus dans le compte de résultat du Groupe

Au 31 décembre 2007, la somme des paiements échelonnés déjà encaissés par le Groupe et non encore reconnus en résultat représentait un total de 218,7 millions d'euros, contre 184,3 millions d'euros au cours de la même période en 2006.

Ces produits seront reconnus dans les résultats futurs du Groupe comme suit :

(en millions d'euros)	Paiements échelonnés encaissés et non encore reconnus des périodes se terminant au :	
	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Total	218,7	184,3
Ces produits seront reconnus dans le temps comme suit :		
Sur l'année N+1	22,4	13,6
Sur les années N+2 et suivantes	196,3	170,7

10

TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.1. ANALYSE DU TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE	78
10.2. ANALYSE DE LA TRÉSORERIE DU GROUPE	80

Le tableau des flux de trésorerie consolidés montre que l'activité du Groupe en 2007 a permis de générer un flux de trésorerie de 176,0 millions d'euros à comparer à 327,6 millions d'euros pour 2006. Sur 2006, le Groupe avait bénéficié d'importants paiements échelonnés reçus dans le cadre des accords de partenariat avec notamment un paiement de 102,4 millions d'euros (123,1 millions de dollars) versé par Medicis pour la licence des droits de Reloxin® aux États-unis, Canada et

Japon dans les indications de médecine esthétique, ainsi qu'un paiement de 57,7 millions d'euros par Roche dans le cadre de l'exercice de leur option sur les droits mondiaux du produit BIM 51077.

La trésorerie générée par les activités non poursuivies s'est élevée à 1,3 million d'euros sur la période (contre 0,6 million d'euros pour la même période en 2006).

10.1 ANALYSE DU TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
– Marge brute d'autofinancement avant variation de BFR	214 254	167 626
– (Augmentation) / Diminution du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(38 284)	160 009
• Flux net de trésorerie dégagé par l'activité	175 970	327 635
– Autres flux d'investissements	(129 677)	(162 324)
– Dépôts versés	(4 601)	–
– Variation des titres de placement de trésorerie	(6 000)	–
• Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(140 278)	(162 324)
• Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(76 818)	(83 508)
• Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies	1 285	647
Variation de la trésorerie	(39 481)	82 450
Trésorerie à l'ouverture	283 743	200 564
Incidence des variations du cours des devises	(2 995)	729
Trésorerie à la clôture	240 907	283 743

Flux net de trésorerie lié à l'activité

Au cours de l'exercice 2007, la marge brute d'autofinancement s'est élevée à 214,3 millions d'euros, à comparer à 167,6 millions d'euros pour la période précédente. La marge brute d'autofinancement de 2006 avait notamment été affectée par une augmentation des créances d'impôts différés essentiellement due à l'enregistrement d'un actif d'impôt différé sur le paiement échelonné reçu de Medicis.

Le besoin en fonds de roulement lié à l'activité a augmenté en 2007 de 38,3 millions d'euros, alors qu'il avait diminué de 160,0 millions d'euros au cours de la même période en 2006. Cette évolution au cours de l'exercice 2007 est liée aux éléments suivants :

- Le solde des autres actifs et passifs constitue une dette en augmentation de 29,5 millions d'euros en 2007 contre une augmentation de 166,1 millions d'euros sur 2006. En 2007, le Groupe a enregistré des produits constatés d'avance à hauteur de 51,4 millions d'euros reçus dans le cadre de ses partenariats notamment avec Recordati, Roche, Galderma et Tercica Inc.. Ces produits ont été compensés par la reconnaissance au compte de résultat de 16,7 millions d'euros au titre des accords passés principalement avec Medicis, Recordati, Roche, Galderma et Tercica Inc. et, dans une moindre mesure, par l'évolution des autres créances et dettes d'exploitation.
- Les stocks ont augmenté au cours de l'exercice 2007 (croissance de 9,0 millions d'euros) comparés à 2006 (croissance de 4,6 millions d'euros) notamment du fait de la constitution de certains stocks de sécurité complémentaire de certaines

matières et produits finis. Les crédits clients ont augmenté de 25,4 millions d'euros (augmentation de 27,4 millions d'euros au cours de 2006) du fait de la croissance de l'activité du Groupe sur les marchés internationaux, malgré une réduction des délais moyens d'encaissement sur ces zones, ainsi que de l'augmentation des crédits clients en France dus à la mise en place, courant 2007, de certaines ventes directes auprès des pharmacies. Les crédits fournisseurs ont, quant à eux, augmenté de 5,1 millions d'euros du fait d'un niveau global de facturation reçue des fournisseurs plus important que celui observé au quatrième trimestre 2006 (diminution de 7,1 millions d'euros en 2006).

- La dette d'impôt au cours de 2007 a diminué de 38,5 millions d'euros. Cette baisse provient du fait que la dette d'impôt au 31 décembre 2006, qui s'était fortement accrue en raison de l'impôt généré par le produit reçu de Medicis, a été payée début 2007.

En conséquence, le flux net de trésorerie lié à l'activité s'élève à 176,0 millions d'euros pour l'exercice 2007, comprenant 51,4 millions d'euros d'encaissements sur les partenariats et 35,8 millions d'euros d'impôts payés en 2007 dont une partie importante est liée aux paiements échelonnés encaissés par le Groupe en 2006.

Flux net de trésorerie lié aux investissements

Au 31 décembre 2007, le flux net de trésorerie lié aux investissements s'analyse en deux composantes :

- Une composante reflétant les flux nets d'investissements *stricto sensu*.

- Une composante reflétant les autres opérations d'investissements.

Le flux net de trésorerie utilisé pour les investissements *stricto sensu* a représenté 129,7 millions d'euros, à comparer à un flux de 162,3 millions d'euros pour la même période en 2006. Ce flux comprend :

- À hauteur de 84,0 millions d'euros, les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles nettes de cessions, contre 78,8 millions d'euros au titre de la même période en 2006.
 - Au 31 décembre 2007, les acquisitions d'immobilisations corporelles ont représenté 58,7 millions d'euros et ont principalement été constituées d'investissements nécessaires au maintien en l'état de l'outil industriel du Groupe, ainsi que d'investissements de capacité tels que notamment les 17,7 millions d'euros consacrés à la nouvelle unité de fabrication secondaire de Dysport® sur le site de Wrexham.
 - Au cours de la période, les acquisitions d'actifs incorporels se sont élevées à 26,5 millions d'euros, comprenant notamment un paiement échelonné relatif à l'acquisition d'un brevet et celui effectué dans le cadre de l'alliance avec Tercica Inc. sur Increlex® à l'occasion de l'enregistrement du produit en Europe.
- La souscription à une augmentation de capital de Tercica Inc. pour 2,1 millions d'euros et, à hauteur de 42,4 millions d'euros, la souscription à deux obligations convertibles également émises par Tercica Inc. à l'occasion de l'enregistrement aux États-Unis de Somatuline® Depot.
- Des versements à hauteur de 5,0 millions d'euros aux actifs de régimes.
- La variation à la hausse du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissements, qui s'est élevée à 7,5 millions d'euros au 31 décembre 2007 contre une augmentation de 5,8 millions d'euros à fin décembre 2006.
 - L'augmentation de 7,5 millions d'euros du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissements

constatée au 31 décembre 2007 est principalement due à la mise en paiement sur 2007 de dettes sur immobilisations comptabilisées fin 2006 et pour l'essentiel contractées en France et en Angleterre.

Le flux net de trésorerie utilisé pour les autres opérations d'investissements comprend :

- À hauteur de 4,6 millions d'euros des dépôts de garantie comprenant d'une part le versement effectué par le Groupe dans le cadre du contrat de bail de son futur siège social, et d'autre part la garantie des prêts publics à long terme qui lui sont accordés en Espagne dans le cadre de son activité de recherche.
- À hauteur de 6,0 millions d'euros des placements que le Groupe, dans le cadre d'une politique de gestion de trésorerie active, a décidé d'investir en titres offrant une rémunération plus attractive que les SICAV monétaires tout en conservant une faible volatilité.

Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement

Au 31 décembre 2007, le flux net de trésorerie utilisé dans le cadre des opérations de financement représente un emploi net de 76,8 millions d'euros à comparer à un emploi net de 83,5 millions d'euros sur la même période en 2006. Au cours de l'exercice 2007, le Groupe a versé 50,4 millions d'euros de dividendes à ses actionnaires, tout comme il l'avait fait sur la même période en 2006. Il a remboursé 2,1 millions d'euros sur ses lignes de crédit, dont il utilise au 31 décembre 2007 un montant de 4,4 millions d'euros, alors qu'au cours de l'exercice 2006, le Groupe avait remboursé 31,8 millions d'euros sur ces mêmes lignes dont l'encours s'élevait au 31 décembre 2006 à 6,3 millions d'euros. Le Groupe a par ailleurs utilisé 24,8 millions d'euros au cours de l'exercice 2007 afin de financer le rachat de ses propres actions.

Flux net de trésorerie lié aux activités non poursuivies

Au 31 décembre 2007, la trésorerie générée par les activités non poursuivies s'élève à 1,3 million d'euros, résultant de la réduction du besoin en fonds de roulement lié aux activités de médecine générale en Espagne cédées en octobre 2005. En décembre 2006, elle s'élevait à 0,6 million d'euros.

10.2. ANALYSE DE LA TRÉSORERIE⁽¹⁾ DU GROUPE

(En milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Disponibilités	25 617	31 026
Valeurs mobilières de placement	195 859	243 670
Dépôts à terme rémunérés	25 592	10 763
Trésorerie et équivalents de trésorerie	247 068	285 459
Titres de placement de trésorerie ⁽²⁾	6 000	–
Trésorerie brute	253 068	285 459
Concours bancaires courants au Bilan Passif	(6 161)	(1 716)
Trésorerie nette à la clôture	246 907	283 743
Passif non courant		
Emprunts bancaires	4 379	6 286
Autres passifs financiers	16 449	15 313
Passif courant		
Emprunts bancaires	5 375	6 973
Passifs financiers	3 831	2 251
Endettement	30 034	30 823
Instruments dérivés	(908)	(4)
TRÉSORERIE⁽¹⁾	217 781	252 924

Au 31 décembre 2007, le montant de la trésorerie⁽¹⁾ du Groupe s'élève à 217,8 millions d'euros, à comparer à une trésorerie⁽¹⁾ de 252,9 millions d'euros au 31 décembre 2006. Le Groupe dispose en outre de lignes de crédit d'un montant total de 206,7 millions d'euros, d'une durée de trois ans, dont il n'utilise que 4,4 millions d'euros à comparer à une utilisation

de 6,3 millions d'euros au 31 décembre 2006. Les montants fin décembre 2007 des ratios définis dans les contrats de crédit correspondants, à savoir, d'une part, le ratio Dette Nette sur Fonds Propres et, d'autre part, le ratio Dette Nette sur EBITDA⁽³⁾, n'ont pas de signification compte tenu de la situation de trésorerie nette positive du Groupe à cette date.

(1) Trésorerie : trésorerie et équivalents de trésorerie et titres de placement de trésorerie sous déduction des concours et emprunts bancaires, autres passifs financiers et après réintégration des instruments financiers.

(2) Les actifs « titres de placement de trésorerie » correspondent à des titres OPCVM détenus à des fins de transactions et destinés à être cédés dans un futur proche ; ils sont inclus dans le calcul de la trésorerie nette du Groupe.

(3) EBITDA : résultat opérationnel avant amortissements et provisions.

11

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	82
11.1.1	Centres de Recherche et Développement	82
11.1.2	La recherche : les plates-formes technologiques, point de concentration	83
11.1.3	Molécules en développement clinique : un portefeuille riche	84
11.2	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	88
11.2.1	Brevets	88
11.2.2	Marques	90
11.2.3	Noms de domaines	90

11.1 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

La Recherche et Développement du Groupe est axée à la fois sur des programmes de découverte et de développement de nouvelles molécules et des programmes portant sur la gestion du cycle de vie des produits commercialisés par le Groupe (développement de nouvelles formulations ou extensions d'indications et enregistrement de produits dans de nouvelles zones géographiques). Cet effort important de Recherche et Développement est en outre complété par une politique active de partenariats.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe reposent sur quatre plates-formes technologiques :

- **L'ingénierie des peptides** est centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. Ces recherches sont menées par le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis).
- **L'ingénierie des protéines** a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de leurs séquences. Ces recherches sont menées par le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis) en collaboration avec des centres de recherche universitaires.
- **La chimie médicinale** a pour mission de découvrir des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes, des agents protecteurs des mitochondries, les recherches en chimie médicinale sont conduites à l'université de Bath (Royaume-Uni).
- **L'innovation galénique** a pour objet la conception et le développement de formulations innovantes pour des nouvelles entités chimiques ou pour des produits commercialisés afin d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants. Ces recherches sont conduites dans le centre de recherche du Groupe situé à Barcelone (Espagne).

L'intégration de ces plates-formes favorise la découverte de produits destinés au traitement de maladies très sévères et pour lesquelles le pronostic vital peut être engagé dans les domaines thérapeutiques ciblés du Groupe.

L'un des meilleurs exemples de cette approche est la formulation déposée et brevetée de Somatuline® Autogel®, un produit qui illustre la capacité du Groupe à associer les résultats de ses recherches dans le domaine des peptides à l'innovation galénique.

Les efforts de recherche du Groupe reposent sur une connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la maladie (processus biologiques qui différencient l'état sain de la maladie). Sur la base de ces connaissances, le Groupe identifie des hormones telles que peptides, protéines qui régulent d'importants phénomènes biologiques ou bien, dans le cas des hormones stéroïdiennes, les enzymes responsables de leur biosynthèse. Ces substances naturelles (endogènes à l'organisme), constituent des cibles validées pour la conception de médicaments innovants. Le Groupe a constaté que les produits d'origine naturelle (végétale, animale ou humaine) s'avèrent souvent les meilleurs points de départ à partir desquels il est possible de développer de nouveaux produits à la fois efficaces et bien tolérés par les patients.

Au 31 décembre 2007, 708 employés (contre 700 au 31 décembre 2006 et 692 au 31 décembre 2005) du Groupe étaient affectés aux activités de Recherche et Développement. En 2007, le Groupe a dépensé en matière de Recherche et Développement 185 millions d'euros (contre 178 millions d'euros en 2006 et 169 millions d'euros en 2005), représentant 20,1 % (contre 20,7 % en 2006 et 20,9 % en 2005) du chiffre d'affaires consolidé du Groupe.

11.1.1 Centres de Recherche et Développement

Le Groupe a établi un réseau international de centres de Recherche et Développement localisés dans des zones géographiques qui lui donnent accès à une compétence majeure en matière de recherche universitaire et à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement. Le Groupe considère que ses programmes de Recherche et Développement, ainsi que la répartition géographique de ses centres de Recherche et Développement, lui permettent de recruter des scientifiques de talent, ce qui rend le Groupe hautement compétitif dans le domaine de la recherche pharmaceutique comparativement à d'autres groupes de même taille.

■ 11.1.1.1 Le centre de Recherche et Développement de Paris (France)

Le centre de Recherche et Développement de Paris (Institut Henri Beaufour), spécialisé en recherche translationnelle et développement a été ouvert en 1969. Une nouvelle installation a été plus récemment construite en 1996 dans laquelle une équipe

de chercheurs (chimistes, biologistes et pharmacologues) a notamment pour mission de faire progresser la connaissance des propriétés moléculaires, pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de nouvelles entités chimiques ou biologiques candidates au développement dans les domaines de l'oncologie, l'endocrinologie et les troubles neuromusculaires. Le Groupe s'est également doté d'une organisation de développement préclinique et clinique qui définit la stratégie de développement mondial et qui est en charge de la coordination des essais et de l'analyse des données cliniques et précliniques. L'objectif principal des équipes de développement est d'exécuter ou de faire exécuter des essais cliniques répondant aux normes réglementaires et capables de fournir des informations de qualité sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des produits du Groupe.

Le développement analytique et la production des médicaments destinés aux essais cliniques sont localisés sur le site du Groupe, à Dreux (France).

■ 11.1.1.2 Le centre de Recherche et Développement de Boston (États-Unis)

Le centre de Recherche et Développement de Boston (*Albert Beaufour Research Institute*) est spécialisé dans la recherche sur les protéines et les peptides. Le site dispose d'installations permettant la synthèse de peptides et l'expression de protéines recombinantes à des fins thérapeutiques. L'expertise du centre de Boston porte principalement sur la connaissance des mécanismes physiopathologiques hormono-dépendants dans lesquels les neuropeptides et les facteurs de croissance interviennent. Le Groupe dispose également d'une équipe de recherche clinique et de développement, qui a pour mission de coordonner la recherche clinique en Amérique du Nord ainsi que les activités réglementaires du Groupe avec la FDA aux États-Unis.

■ 11.1.1.3 Le centre de Développement et d'Enregistrement de Londres (Royaume-Uni)

Situés près de Londres, où se trouve l'EMA, les départements centraux du Groupe chargés du développement clinique sont aussi responsables de la mise en œuvre des essais cliniques internationaux et des affaires réglementaires qui sont responsables des dossiers et demandes d'enregistrement auprès des autorités réglementaires internationales, afin de s'assurer que le Groupe reçoit les approbations nécessaires pour la commercialisation de ses produits dans les meilleurs délais.

La réussite des enregistrements implique la consolidation, au niveau du Groupe, de toutes les données réglementaires requises pour un dossier.

■ 11.1.1.4 Le centre de Recherche et Développement de Barcelone (Espagne)

Le centre de Recherche et Développement pharmacocinétique localisé à Barcelone (Ipsen Pharma) est une unité de recherche spécialisée dans la conception et le développement de formulations innovantes de médicaments. Son principal objectif est de déterminer les méthodes optimales d'administration de médicaments hautement actifs. Il est par exemple à l'origine de la formulation Autogel® de Somatuline®, qui libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins 28 jours. Somatuline® Autogel® est aujourd'hui le quatrième produit du Groupe avec des ventes nettes de 103,6 millions d'euros en 2007. Cette recherche est essentielle pour la mission que le Groupe se fixe d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de bénéficier de schémas thérapeutiques et de formulations améliorant le confort d'utilisation de ces médicaments par les patients. Le centre de Barcelone emploie des chercheurs, scientifiques et techniciens spécialisés en matière d'administration de médicaments et d'un département pharmacocinétique intégré au groupe de développement clinique mondial.

11.1.2 La recherche : les plates-formes technologiques, point de concentration

Le processus qui consiste à mener une molécule ou un composé nouveau jusqu'à son approbation par les autorités réglementaires peut demander huit à douze ans et est classiquement segmenté en cinq stades distincts : le stade pré-clinique et les essais cliniques des phases I, II, III et IV.

Au cours du stade pré-clinique dont la durée est, en général, de deux à quatre ans, les chercheurs du Groupe étudient les effets des molécules innovantes sur des systèmes cellulaires ou des organes isolés, *in vitro* ou dans des modèles animaux, afin de mieux comprendre leurs propriétés pharmacologiques,

pharmacocinétiques et toxicologiques. L'analyse des résultats de ces études permet de déterminer si le composé répond aux objectifs thérapeutiques fixés. Si tel est le cas, le développement se poursuit par la réalisation d'essais cliniques soumis à l'approbation des autorités réglementaires compétentes ainsi que des comités d'éthique.

Le Groupe dispose actuellement de plusieurs molécules innovantes en cours de développement pré-clinique. Le tableau ci-dessous et les explications qui suivent résument les principaux programmes actuels du Groupe.

Produit en développement	Indications	Stade de développement et année prévue pour la demande d'AMM
Nouvelles molécules en développement en oncologie		
Angiomates	Agent anticancéreux : tubulin/anti angiogénique	Pré-clinique
BIM 46187	Agent anticancéreux : Signalisation Protéines G	Pré-clinique
Inhibiteurs de Phosphatases CDC25	Agent anticancéreux (cycle cellulaire)	Pré-clinique
Nouvelles molécules en développement en endocrinologie		
Agonistes de la Ghréline	Régulation de la prise alimentaire et de la fonction gastro-intestinale et traitement de la cachexie	Pré-clinique
Agonistes de la MSH spécifique pour le récepteur MC4	Maladies métaboliques	Pré-clinique
Inhibiteurs de l'enzyme 11 BHSD	Traitement des syndromes métaboliques	Pré-clinique
Hormone de croissance humaine à libération prolongée	Traitement à long terme des petites tailles chez l'enfant et insuffisance en hormone de croissance chez l'adulte	Pré-clinique

■ 11.1.2.1 Programmes de recherche en oncologie

Les plates-formes technologiques du Groupe en ingénierie des stéroïdes peptidiques et protéines lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal tels que (i) des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes, (ii) des facteurs de croissance tels que notamment prolactines, *Growth Hormone Releasing Hormone*, ou *Mullerian Inhibiting Substance*, (iii) des enzymes régulatrices des cycles cellulaires (phosphatases notamment) et (iv) des facteurs impliqués dans la transduction du signal intracellulaire et de l'angiogénèse. Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'aide de collaborations universitaires ou industrielles.

Angiomates (STX 140). Les angiomates, correspondant à une famille de molécules provenant de l'acquisition de Sterix, sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples présentant des propriétés antiprolifératives (c'est-à-dire qui entraînent la mort de la cellule cancéreuse) et antiangiogéniques (c'est-à-dire qui détruisent le réseau vasculaire de la tumeur) ou « cytotoxique ». Ces molécules seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormonodépendantes et selon toute probabilité dans certaines formes d'hémopathies malignes.

BIM 46187. Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs). Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé dans le traitement des tumeurs solides telles que celles du poumon et de la prostate.

Inhibiteurs de CDC25 Phosphatases. Ces molécules nouvelles ciblent des enzymes clés, les phosphatases CDC25, régulatrices du cycle cellulaire qui orchestre la division des cellules. Il a été démontré que ces enzymes sont anormalement surexprimées dans un nombre important de tumeurs. Ces inhibiteurs sont en phase d'évaluation pré-clinique avancée.

■ 11.1.2.2 Programmes de recherche en endocrinologie

Dans le domaine des pathologies hypophysaires, le Groupe conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires tels que l'acromégalie ou la maladie de Cushing.

Le Groupe étudie le rôle de certaines hormones peptidiques (**ghréline, MSH/MC4**) dans la régulation de la prise alimentaire et de la fonction gastro-intestinale avec en priorité l'objectif de traiter les cachexies (absence d'appétit) qui sont souvent la cause des troubles fonctionnels chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'un cancer ou les patients souffrant de maladies chroniques.

Les travaux initiés par le Groupe dans le domaine des inhibiteurs de l'enzyme **11βHSD** sont poursuivis dans le but de développer un traitement thérapeutique des syndromes métaboliques associés, chez les patients obèses, à des risques cardiovasculaires accrus.

Le Groupe poursuit également, en collaboration avec la société Astérior, la mise au point d'**analogues de l'hormone de croissance à durée d'action prolongée**.

Pour ce qui concerne le cycle de vie de NutropinAq® (hormone de croissance en partenariat avec Genentech), le Groupe poursuit son travail pré-clinique d'identification de formulations à libération prolongée permettant d'éviter une injection quotidienne de l'hormone de croissance chez l'enfant ou l'adulte.

■ 11.1.2.3 Programmes de recherche dans les désordres neuromusculaires

Les programmes de recherche du Groupe en matière de désordres neuromusculaires sont essentiellement orientés sur l'identification de **nouvelles formulations et indications thérapeutiques de la toxine botulique**.

Dans le domaine des maladies neurodégénératives, le Groupe a synthétisé plusieurs familles originales de molécules chimériques qui sont des molécules capables d'exercer simultanément plusieurs activités pharmacologiques et qui sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique) dans le cadre de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, d'Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique.

11.1.3 Molécules en développement clinique : un portefeuille riche

Les essais cliniques ont pour but principal d'établir la preuve de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du futur médicament chez l'homme. En cas de résultats positifs dans les différentes études cliniques de phase I, II et III, un dossier d'enregistrement est alors soumis aux autorités réglementaires qui décident de l'autorisation de mise sur le marché.

Les quatre phases d'essais cliniques sont les suivantes :

- **Phase I.** La phase I a pour objectif de procéder chez des volontaires sains (ou chez des malades en oncologie) à une évaluation à court terme de la sécurité d'emploi du médicament expérimental en fonction des doses administrées et d'établir un profil pharmacocinétique (absorption, métabolisme, distribution, élimination) et pharmacodynamique. Ces résultats associés à ceux des études pré-cliniques

permettent de vérifier la tolérance du produit et de confirmer la dose et le schéma de traitement optimal pour assurer une efficacité maximale et des effets secondaires minimaux.

- **Phase II.** La phase II a pour but d'évaluer chez des malades les propriétés pharmacologiques du médicament et d'identifier l'index thérapeutique (rapport entre la dose active et la dose induisant des effets secondaires) à une ou plusieurs doses identifiées en phase I. À ce stade, si l'activité thérapeutique et la tolérance du médicament sont confirmées, la décision peut être prise de réaliser des essais cliniques de phase III.
- **Phase III.** Les essais de phase III constituent le stade final des études cliniques entreprises avant le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces essais

sont classiquement menés chez un nombre beaucoup plus important de patients que lors de la phase II et leur objectif est de fournir des données cliniques et statistiques sur la tolérance et l'efficacité dans des maladies bien définies et ciblées.

- **Phase IV.** Les essais de phase IV sont généralement menés après la commercialisation d'un produit et ont pour objectif de contrôler et de documenter plus amplement l'efficacité et la sécurité d'un médicament.

Les dates prévues pour le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché indiquées dans le tableau ci-dessous

reposent sur le programme actuel de Recherche et Développement du Groupe, qui est susceptible d'être modifié compte tenu de nombreux éléments dont beaucoup sont extrêmement aléatoires. Le Groupe pourrait en conséquence ne pas respecter ces dates pour diverses raisons, parmi lesquelles des retards dans la réalisation des essais cliniques, des échecs thérapeutiques, une absence d'autorisation de mise sur le marché, la survenance d'un événement technique ou administratif échappant au contrôle raisonnable du Groupe et pour d'autres raisons décrites au chapitre 4 « Facteurs de risque » du présent document de référence.

Le portefeuille de molécules en développement se présente comme suit :

Produit en développement	Indications	Stade de développement et année prévue pour la demande d'AMM
Nouvelles molécules en développement		
Dopastatine	Traitement symptomatique des tumeurs hypophysaire et neuroendocrine	Phase I
BIM 51077 / R1583	Diabète de type 2	Phase II - Partenariat avec Roche (2010 ⁽¹⁾)
BN 83495 (STX 64)	Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs œstrogéniques.	Phase I
Elomotécan (BN 80927)	Cancers métastatiques avancés	Phase I
Diflomotécan (BN 80915)	Cancers métastatiques avancés	Phase II
Acapodene®	Traitement des effets secondaires liés à l'hormonothérapie anti-androgénique	Phase III (2008)
OBI-1	Hémostase	Phase II
Programmes de gestion du cycle de vie des produits		
Décapeptyl®	Thérapie hormonale combinée pour cancer du sein pré-ménopause	Phase III
Décapeptyl®	Forme à libération prolongée pour une durée de 6 mois	Phase III - Partenariat avec Debiopharm (2008)
Somatuline® Autogel®	Tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques	Phase III
Somatuline® Autogel®	Co-administration avec pegvisomant	Phase III
Tanakan®	Altérations cognitives liées au vieillissement	Phase III
Dysport®	Torticolis spasmodiques	États-Unis : revue réglementaire
Reloxin®	Médecine esthétique	Europe : revue réglementaire (en partenariat avec Galderma) États-Unis : revue réglementaire (en partenariat avec Medicis)

(1) Source : Roche

11.1.3.1 Programmes de développement en oncologie

Décapeptyl®. En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, le Groupe poursuit les développements suivants :

Le Groupe participe à trois études de phase III réalisées sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group* pour le traitement du cancer du sein préménopause, en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale en associant Décapeptyl® avec des agents suppresseurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. Leurs résultats pourraient aboutir à une révision des recommandations thérapeutiques du cancer du sein de la femme en préménopause exprimant des récepteurs hormonaux.

Le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux

de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Le Groupe bénéficie ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

Acapodene®. Le Groupe a acquis de GTx Inc, société de biotechnologie spécialisée dans la santé masculine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® du citrate de torémifène de GTx dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États Indépendants), Acapodene®, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (« SERM »),

développé dans le cadre d'une nouvelle stratégie de modulation des récepteurs aux œstrogènes, est actuellement évalué dans le cadre d'études cliniques de phase III distinctes pour deux indications. La première indication concerne le traitement des effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*Androgen deprivation therapy*, ADT) dans le cancer avancé de la prostate (dose de 80 mg). La seconde indication porte sur la prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une néoplasie intraépithéliale de haut grade (*High grade prostatic intraepithelial neoplasia*, HGPIN) (dose de 20 mg). Le Groupe détient les droits de commercialisation pour la première indication et une option pour la seconde.

BN 83495 (STX 64). Le BN 83495 et les molécules apparentées provenant de l'acquisition de Sterix sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme post-ménopausée. Une première étude clinique de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est achevée et les résultats démontrent l'inhibition de l'enzyme sulfatase, aux doses testées dans des biopsies tumorales. Une deuxième étude de phase I est en cours et vise à déterminer la dose optimale du BN 83495 chez des patientes post-ménopausées présentant un cancer du sein avancé exprimant des récepteurs hormonaux.

BN 2629 (SJM-136). Le BN 2629, produit originaire de la société Spirogen, est une molécule synthétique qui a démontré, lors de tests pré-cliniques, sa capacité à bloquer le processus de prolifération cellulaire qui caractérise les maladies cancéreuses. Ce produit fait l'objet de trois études de phase I sous différents régimes d'administration chez des patients porteurs de tumeurs métastatiques résistantes à certaines chimiothérapies par deux institutions reconnues : le *Cancer Research* au Royaume-Uni et le *National Cancer Institute* aux États-Unis. Le Groupe poursuit avec cette molécule des travaux *ex-vivo* dans le domaine des leucémies réfractaires.

Le Groupe recherche un partenaire pour poursuivre le développement d'une famille brevetée d'agents cytotoxiques :

Diflomotécan. Le diflomotécan est un agent cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 1. Deux études cliniques de phase II dans le cancer du poumon sont terminées et n'ont pas atteint leurs objectifs de sécurité et d'efficacité dans cette indication pour les dosages testés. Au cours des essais cliniques de phase I, le diflomotécan a présenté une biodisponibilité orale élevée, une faible toxicité gastro-intestinale et une toxicité hématologique non cumulative. Des investigations dans d'autres indications devraient être menées.

Elomotécan. L'élomotécan est un cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur des enzymes topoisomérase 1 et de la topoisomérase 2 pour le traitement de certains cancers métastatiques avancés (côlon, sein et prostate). L'élomotécan est actuellement en phase I.

Le développement de ces agents cytotoxiques a été réalisé en collaboration avec Roche dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration conclu en décembre 2002. Le Groupe et Roche ont mis un terme à cette collaboration en mai 2005.

■ 11.1.3.2 Programmes de développement en endocrinologie

Somatuline® Autogel®. En matière de gestion du cycle de vie de Somatuline® Autogel®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® est en cours en Europe pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques et d'autres essais sont planifiés aux États-Unis dans les tumeurs neuroendocriniennes ;
- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® en association avec pegvisomant dans l'acromégalie est en cours en Europe ;
- au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) va finaliser l'essai de phase II avec Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie ;
- le Groupe envisage l'obtention prochaine d'autorisations complémentaires de mise sur le marché de Somatuline® Autogel®, d'une part, en Pologne, Russie, Mexique et Brésil pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes.

Dopastatine. Le Groupe est parvenu à synthétiser une nouvelle molécule dite chimérique associant un analogue de somatostatine et un agoniste de la dopamine afin d'obtenir des effets thérapeutiques synergiques dans des maladies telles que l'acromégalie et les tumeurs neuroendocriniennes. Le Groupe étudie actuellement cette molécule dont le spectre d'activité est plus large que celui des analogues de la somatostatine et espère qu'elle constituera non seulement une amélioration des traitements symptomatiques de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, mais offrira de plus la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels.

BIM 51077 est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*) qui fait l'objet d'un accord de partenariat avec Roche. Une description détaillée de ce partenariat figure au paragraphe 22.1.2.4 du présent document de référence. Au Japon, le partenaire japonais du Groupe (Teijin) conduit une étude de phase I avec les formulations à libération prolongée.

■ 11.1.3.3 Programmes de développement dans les désordres neuromusculaires

Toxine botulique de type A. Le 17 mars 2008 – Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen, afin de répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007, a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin®, dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin® aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

■ 11.1.3.4 Autres programmes de développement

Tanakan®. Le Groupe s'attache à valider les bénéfices cliniques de l'EGb 761®, l'extrait de *Ginkgo biloba* présent dans Tanakan® dans le traitement des altérations cognitives des patients âgés, avec ou sans pré-démence ou démence.

- Plus de 6 000 patients sont inclus dans six études cliniques en cours.

Les *National Institutes of Health* (États-Unis) sont actuellement les promoteurs de deux essais cliniques :

- une étude relative à la prévention des troubles cognitifs légers chez les patients âgés de plus de 85 ans ;
- une étude relative à la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de plus de 75 ans en bonne santé (« GEM ») ; le recrutement des 3 000 patients de cette étude est désormais terminé et le dernier patient traité est prévu début 2008.

Le Groupe est, en outre, le promoteur de quatre autres études en Europe :

- l'étude GuidAge évaluant l'efficacité de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée ; le recrutement des 2 800 patients est terminé depuis septembre 2004 et ces patients seront traités pendant cinq ans ; les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2010 ;
- une étude évaluant l'efficacité de l'EGb 761® sur l'APP plaquettaire chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de forme légère à modérée ;
- une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur le métabolisme cérébral du glucose, évalué par FDG-PET scanner (en collaboration avec le CEA), chez des patients se plaignant de leur mémoire et chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ;
- une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur les fonctions métaboliques mitochondriales des enfants atteints d'une affection génétique rare, l'ataxie de Friedreich.

Ces études cliniques, à l'exception de l'étude GuidAge, sont considérées comme des études de validation de concept (« *proof of concept* ») qui, en cas de succès, devront être confirmées par de nouvelles études pour aboutir éventuellement à l'enregistrement d'une nouvelle indication. En cas de succès de l'étude GuidAge, les résultats de celle-ci pourront être utilisés afin d'obtenir l'enregistrement de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée.

OBI-1. Le Groupe a également une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine). Les recherches du Groupe lui ont permis de conclure des partenariats avec l'université Emory (États-Unis) et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin en utilisant la plate-forme d'ingénierie des protéines du Groupe. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans son unité de biotechnologie de Boston. Ce produit (OBI-1) est destiné au traitement des hémophilies congénitales et acquises réfractaires au facteur VIII humain. Des études cliniques de phases I et II ont été conduites avec OBI-1 aux États-Unis. Ces résultats très encourageants ont été présentés au Congrès « ASH » (*American Society of Hematology*) en décembre 2007.

Adenuric® (febuxostat). Dans le cadre du partenariat conclu en juillet 2003 avec le groupe japonais Teijin, le Groupe a conclu un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat, un produit pour le traitement chronique de la goutte (hyperuricémie symptomatique), une description détaillée de cet accord figure au paragraphe 22.1.2.5 du présent document de référence. Febuxostat est une nouvelle entité chimique, un composé non purinique qui agit en inhibant de façon spécifique et puissante l'enzyme xanthine oxydase qui dégrade les bases puriques et pyrimidiques en acide urique. Suite au dépôt par le Groupe en Octobre 2006 d'une demande d'enregistrement auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour ce produit, le Comité des médicaments humains (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'EMA a délivré une opinion favorable le 21 février 2008 pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission Européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

11.2 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

En matière de propriété intellectuelle, le Groupe a une politique consistant à rechercher des protections pour les brevets, les droits d'auteur ou les marques concernant ses produits ou

ses procédés et à défendre activement ses droits de propriété intellectuelle dans le monde entier.

11.2.1 Brevets

Le Groupe considère que la protection des technologies et produits brevetés lui appartenant est essentielle pour le succès de ses activités. Au 31 décembre 2007, le Groupe était titulaire de 2 672 brevets dont 1 778 ont été délivrés dans les pays européens et 208 aux États-Unis (le plus souvent, chaque demande internationale se subdivise en de nombreuses demandes nationales et une demande européenne à l'expiration du délai de 30 mois de priorité).

À la même date, le Groupe comptait 1 736 demandes de brevets en cours d'examen.

Les demandes de brevets européens et internationaux désignent par définition un nombre élevé de pays dans lesquels une protection peut être obtenue ultérieurement. En pratique, beaucoup de ces demandes aboutiront à la délivrance de brevets dans ceux des pays initialement désignés qui seront jugés importants par le Groupe. En conséquence, les 152 demandes européennes et 37 demandes de brevets internationaux (« PCT ») sont susceptibles d'aboutir à un nombre significativement plus important que 189 brevets nationaux délivrés.

Dans les pays où le Groupe cherche une protection juridique par voie de brevets, la durée de protection juridique d'un produit particulier est généralement de 20 ans à partir de la date du dépôt effectué par le Groupe. Cette protection peut être prolongée dans certains pays, en particulier dans l'Union européenne et aux États-Unis. La protection conférée, qui peut également varier pays par pays, dépend du type du brevet et de son étendue. Dans la plupart des pays industrialisés, tout nouveau principe actif, formulation, indication et procédé de fabrication peut être protégé juridiquement. Le Groupe effectue un contrôle permanent afin de protéger ses inventions et d'agir contre toute atteinte à ses brevets ou à ses marques commerciales.

Dans le tableau ci-après figurent les dates d'expiration des brevets actuellement détenus par le Groupe pour ses principaux produits. Le Groupe bénéficie en effet d'une protection en termes de droit de propriété intellectuelle par l'intermédiaire d'accords de licence conclus pour les produits et les composés qui ont été brevetés par d'autres sociétés.

Produit	Titulaire du brevet	Date d'expiration du brevet
Domaines ciblés		
Oncologie		
Décapeptyl® – formulation pamoate – formulation acétate	Debiopharm	2010 (Europe/États-Unis)/ Brevet Syntex expiré
Diflomotécán	Ipsen	2016 (Europe/États-Unis)
BN 80927	Ipsen	2016/2018 (Europe) et 2016 (États-Unis)
BN 2629 (SJG-136)	Spirogen	2019 (Europe et États-Unis)
BN 83495 (STX 64)	Ipsen (Sterix)	2017 (Europe et États-Unis)
STX 140	Ipsen (Sterix)	2021 (Europe et États-Unis)
Endocrinologie		
Somatuline® Autogel®	Ipsen	2015 (Europe ⁽¹⁾ et États-Unis)
Somatuline®	Université de Tulane	2005 (Europe ⁽²⁾) et 2009 (Europe ⁽³⁾)
NutropinAq®	Genentech	2013 (Europe)
Increlex®	Genentech	2015 (Europe)
BIM 51077	Ipsen	2019
BIM 51182	Ipsen	2019
Désordres neuromusculaires		
Dysport®	–	Aucun brevet déposé
Médecine générale		
Gastro-entérologie		
Smecta® – principe actif – procédé – formulation nouvel arôme	Ipsen Ipsen	Brevet expiré 2025 (si demande accordée) Demande déposée
Forlax®	–	Aucun brevet déposé
Troubles cognitifs		
Tanakan® ⁽⁴⁾	Schwabe Indena	2009/2010 (Europe) 2009 (Europe) et 2014 (États-Unis)
Cardio-vasculaire		
Ginkor Fort® ⁽⁴⁾	Schwabe Indena	2009/2010 (Europe) 2009 (Europe) et 2014 (États-Unis)
Nisis® et Nisisco® : – principe actif – formulation orale	Ciba Geigy/Novartis	2011 2017
Adenuric® (febuxostat)	Teijin	– principe actif : 2011 – forme polymorphe : 2019 (si accordée) – composition solide : 2023 (si accordée)
Autres domaines thérapeutiques		
Neurologie		
BN 82451	Ipsen	2020 (Europe et États-Unis)
Hématologie		
OBI-1 : – principe actif – formulation	Université Emory/Ipsen	2021 (Europe) et 2016 (États-Unis) 2023 (si accordée)

(1) Une demande de certificat de protection complémentaire a été délivrée en Autriche, en Belgique, en Espagne, en Grèce, au Luxembourg, en Suède et au Portugal (expiration en 2016), et est actuellement en cours au Danemark. Des demandes similaires ont été effectuées et rejetées en France et au Royaume-Uni.

(2) Autres que Belgique, France, Italie, Luxembourg et Royaume-Uni.

(3) Belgique, France, Italie, Luxembourg et Royaume-Uni, pays pour lesquels une extension jusqu'en 2009 a été obtenue par le biais d'un certificat de protection complémentaire.

(4) Schwabe et Indena détiennent les brevets relatifs à l'EGb 761®, le principe actif de Tanakan® et aux extraits de *Ginkgo biloba*, l'un des principes actifs de Ginkor Fort®.

L'expiration du brevet relatif à un produit peut se traduire par une concurrence importante due à l'émergence de produits génériques et, particulièrement aux États-Unis, par une très forte réduction des ventes du produit qui bénéficiait de la protection du brevet. Dans certains cas cependant, le Groupe peut continuer à tirer des bénéfices commerciaux des secrets de fabrication d'un produit, des brevets concernant les procédés et des éléments intermédiaires permettant la fabrication économique des principes actifs, des brevets couvrant des formulations spéciales du produit, des procédés d'administration ainsi que de la transformation des principes

actifs en médicaments en vente libre. Dans certains pays, quelques produits du Groupe peuvent également bénéficier d'une période d'exclusivité de commercialisation de cinq à dix ans. Cette période d'exclusivité est indépendante de la protection accordée par le droit des brevets et peut ainsi protéger le produit de la concurrence des produits génériques, même lorsque le brevet initial a expiré. Certains produits du Groupe, et notamment certaines formulations acétates de Décapeptyl®, Dysport®, Smecta® et Forlax®, n'ont jamais été ou ne sont plus protégés par des brevets.

11.2.2 Marques

La protection des marques varie selon les pays. Dans certains pays, cette protection repose essentiellement sur l'utilisation de la marque, tandis que dans d'autres, elle ne résulte que de l'enregistrement. Les droits de marques sont obtenus soit par le biais de marques nationales, soit par le biais d'enregistrements internationaux, soit par le biais de marques communautaires. Les enregistrements sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment, bien que, dans certains cas, leur maintien en vigueur soit lié à l'utilisation continue de la marque.

Le Groupe détient notamment, à titre de marques, les noms des produits exploités. Ces marques bénéficient d'une protection pour les produits pharmaceutiques contenus dans la classe 5 de la classification internationale des produits et services.

Les enregistrements protègent à la fois les noms des produits en caractères latins mais également les noms des produits en caractères locaux (cyrillique, chinois, etc.).

S'agissant des principaux produits du Groupe, à savoir Décapeptyl®, Somatuline® (et Somatuline® Autogel®), Dysport®, Tanakan®, Ginkor Fort®, Smecta® et Forlax®, le Groupe détenait, au 31 décembre 2007, les marques dont la répartition est indiquée dans le tableau ci-après.

Marques	Nombre d'enregistrements ou de dépôts
Décapeptyl®	76 ⁽¹⁾
Somatuline®	131
Autogel®	130
Dysport®	171
Tanakan®	135
Ginkor Fort®	95
Smecta®	150
Forlax®	137

(1) Dont 64 marques ou dépôts détenus par le Groupe et 12 marques ou dépôts sous licence d'exploitation de la société Debiopharm.

Le Groupe détient également, à titre de marques, les noms des sociétés qui le composent, ainsi que le logo et le slogan constituant la charte graphique du Groupe.

Le Groupe défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires et enclenche, le cas échéant, des actions en justice afin de faire reconnaître ses droits.

11.2.3 Noms de domaines

Au 31 décembre 2007, le Groupe détenait 511 noms de domaines (réservés ou en cours de réservation).

12

INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1	SITUATION TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE EN FRANCE	92
12.2	AUTRES MESURES DE RÉDUCTION DES DÉPENSES DE SANTÉ PUBLIQUE	92
12.3	ÉVOLUTIONS SUR LES PRODUITS	92
12.4	EFFORT DE PRODUCTIVITÉ	93
12.5	CHIFFRE D'AFFAIRES DU PREMIER TRIMESTRE 2008	93

12.1 SITUATION TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE EN FRANCE

En France, le taux de la contribution assise sur le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques est fixé chaque année lors du vote de la loi de financement de la Sécurité sociale. Son taux s'est élevé à 0,6 % en 2005, 1,76 % en 2006 et 1 % en 2007.

À l'issue de la réévaluation de son Service Médical Rendu (SMR), Ginkor Fort® a été radié de la liste des médicaments remboursables au 1^{er} janvier 2008. Dans ce contexte, Ipsen a cédé au Groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008.

Les avenants conventionnels conclus entre Ipsen et le Comité Économique des Produits de Santé ont conduit à une baisse de 5,15 % du prix de Nisis® et Nisisco® au 1^{er} juillet 2006, de 7 % du prix de NutropinAq® le 1^{er} août 2006, de 7 % du prix d'Artotec® au 1^{er} janvier 2007 et de 10,17 % du prix d'Adroavance® au 10 octobre 2007.

Le 25 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités a annoncé le maintien de la prise en charge à 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire des vasodilatateurs, dont Tanakan®, dont le prix a été diminué de 10 % au 1^{er} juillet 2007.

12.2 AUTRES MESURES DE RÉDUCTION DES DÉPENSES DE SANTÉ PUBLIQUE

Le chiffre d'affaires du Groupe continue de subir l'influence des décisions prises ces dernières années par les gouvernements des pays dans lesquels il opère, particulièrement en Europe, en vue de maîtriser l'évolution des dépenses de santé (voir les

paragraphes 4.1.2 et 9.1.3 du présent document de référence). Le Groupe prévoit que cet effort de réduction des dépenses de santé publique se poursuivra en Europe dans un avenir prévisible.

12.3 ÉVOLUTIONS SUR LES PRODUITS

Suite au dépôt par le Groupe en Octobre 2006 d'une demande d'enregistrement auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour Adenuric® (febuxostat), le Comité des médicaments humains (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'EMA a délivré une opinion favorable le 21 février 2008 pour ce produit, comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission Européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

Le 17 mars 2008, Ipsen et Medicis ont annoncé qu'Ipsen, afin de répondre aux demandes exprimées en janvier 2008 par la FDA, lors de son refus d'accepter le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché soumise par Medicis fin 2007, a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour la toxine botulique de type A, Reloxin® dans les indications esthétiques (rides de la glabelle) auprès du département en charge des produits dentaires et de dermatologie au sein du centre pour l'évaluation des drogues et la recherche (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA).

Dès que l'autorisation de mise sur le marché aura été accordée par la FDA, Medicis prévoit de commercialiser Reloxin®, aux États-Unis, en vertu des dispositions convenues de longue date entre Ipsen et Medicis. Les changements par rapport à la soumission originale concernent principalement le responsable et le détenteur de la demande de mise sur le

marché de produit biologique. Les éléments substantiels de la demande originale restent inchangés.

Le Groupe a décidé, dans le cadre de son partenariat avec Galderma, d'optimiser le profil du produit en incluant dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché déposé auprès de l'EMA, les résultats complets des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit effectuées par son partenaire Medicis aux États-Unis et a de ce fait redéposé début 2008 une telle demande.

Tercica Inc. a concédé au Groupe une licence exclusive de développement et de commercialisation de Increlex® dans le monde entier à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, de Taiwan, et de certains pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord. Ce produit a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et est actuellement commercialisé par Tercica Inc. aux États-Unis et au Canada où il bénéficie du statut de « médicament orphelin ». Le dossier d'enregistrement d'Increlex® a été approuvé en mai 2007 en Europe, où le médicament bénéficie également du statut de « médicament orphelin ».

Le 31 août 2007, l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis. Somatuline® Depot est indiqué pour le traitement à long terme des patients souffrant d'acromégalie ayant eu une réponse inadéquate à la chirurgie et/ou la radiothérapie, ou pour lesquels la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont pas envisageables. Le partenaire du Groupe, Tercica Inc., a débuté au quatrième trimestre 2007 la commercialisation de Somatuline® Depot aux États-Unis.

12.4 EFFORT DE PRODUCTIVITÉ

Le Groupe a décidé de renforcer les efforts de productivité en lançant, courant 2005, un programme d'amélioration de la productivité qui concerne l'ensemble de ses métiers : ventes, fabrication, Recherche et Développement et services centraux. Ce programme vise à la fois des gains à court terme ainsi que le développement d'une culture d'amélioration continue de la productivité. Ces mesures s'articulent notamment autour de la mise en œuvre de différents programmes d'optimisation des achats, aussi bien en matière de fabrication, de Recherche et Développement que dans le domaine commercial (mise en place de processus et de centralisation de certains achats de matières premières, énergies et services). La démarche

d'amélioration continue de l'efficacité des processus clés du Groupe participe également à cet effort de productivité (par exemple grâce à la mise en œuvre de divers projets d'optimisation de la chaîne de distribution des produits ou grâce à l'amélioration de l'efficacité commerciale). À titre d'exemple, les frais commerciaux du Groupe (frais marketing et frais de vente) ont progressé de 5,4 % par rapport à 2006, pour s'établir à 275,6 millions d'euros, contre 261,4 millions d'euros un an auparavant. Cette faible progression illustre les actions de productivité menées par le Groupe, dans un contexte où la croissance des volumes de médicaments vendus par le Groupe a atteint 9,1 %, en 2007.

12.5 CHIFFRE D'AFFAIRES DU PREMIER TRIMESTRE 2008

Le 29 avril 2008, le Groupe a publié son chiffre d'affaires pour le premier trimestre 2008 :

(en million d'euros)	2008	2007	% variation
Chiffre d'affaires Groupe sur une base comparable⁽¹⁾	236,5	218,3	+8,4 %
Chiffre d'affaires par zone géographique			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	134,8	138,8	-2,9 %⁽²⁾
Autres pays d'Europe	60,1	52,7	+14,2 %
Reste du monde	43,9	35,2	+24,8 %
Chiffre d'affaires Groupe	238,9	226,7	+5,4 %
Chiffre d'affaires par domaine thérapeutique			
Médecine de spécialité	132,9	121,2	+9,7 %
Médecine générale	94,5	96,8	-2,4 % ⁽²⁾
Chiffre d'affaires total médicaments	227,4	218,0	+4,3 %
Activités liées aux médicaments	11,5	8,7	+31,4 %
Chiffre d'affaires Groupe	238,9	226,7	+5,4 %

NOTE 1. le « chiffre d'affaires Groupe sur une base comparable » correspond au chiffre d'affaires Groupe à taux de change constant, et excluant les ventes de Ginkor Fort®, qui a été cédé au Groupe GTF le 1^{er} Janvier 2008.

NOTE 2. le chiffre d'affaires en 2007 comprend l'intégralité des ventes de Ginkor Fort®, alors qu'en 2008, il comprend principalement les ventes de produits finis à GTF.

Les ventes consolidées du Groupe ont atteint 238,9 millions d'euros, en hausse de 5,4 % par rapport à la même période l'année dernière. Le chiffre d'affaires du Groupe sur une base comparable (hors ventes de Ginkor Fort®, cédé au Groupe GTF le 1^{er} Janvier 2008, et à taux de change constant) a progressé de 8,4% d'une année sur l'autre, en dépit d'un effet prix négatif représentant -0,3 points de croissance, soit -0,6 million d'euros. Ainsi, en volume, sur une base comparable, la croissance des ventes du Groupe a atteint 8,7 %.

Cette croissance a été alimentée par la performance des franchises d'endocrinologie et de désordres neuromusculaires, en hausse de 15,7 % et 24,9 % respectivement sur la période, ainsi que par la bonne performance des produits en gastroentérologie, en hausse de 9,6 % d'une année sur l'autre.

Les ventes dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest se sont élevées à 134,8 millions d'euros, en baisse de 2,9 % d'une année sur l'autre. Hors ventes de Ginkor Fort®, le chiffre d'affaires est resté stable sur la période en raison de la pression sur les prix, notamment sur Decapeptyl® en Italie, et de la baisse du chiffre d'affaires de Tanakan® en France.

Les ventes dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 56,4 % des ventes du Groupe, comparé à 61,2 % un an auparavant.

Les ventes générées dans les autres pays d'Europe se sont élevées à 60,1 millions d'euros, en croissance de 14,2 % sur la période, grâce à de fortes croissances de Tanakan® et Dysport® en Russie et de Decapeptyl®, Dysport®, Tanakan® et Smecta® dans les pays d'Europe de l'Est. Les ventes dans les autres pays d'Europe ont représenté 25,2 % des ventes consolidées du Groupe contre 23,2 % un an plus tôt.

Le chiffre d'affaires généré dans le Reste du Monde a atteint 43,9 millions d'euros, en hausse de 24,8 % d'une année sur l'autre, grâce à une forte croissance en volume de Decapeptyl® et Forlax® en Chine, de Dysport® au Brésil, et de Somatuline® aux Etats-Unis. Au cours de cette même période, les ventes dans le Reste du Monde ont représenté 18,4 % des ventes consolidées du Groupe, contre 15,5 % un an plus tôt.

Une présentation plus détaillée des informations relatives au premier trimestre 2008 est disponible sur le site internet du Groupe, www.ipsen.com

13

PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE RÉSULTAT

13.1	PRÉVISIONS DE RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ	96
13.2	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR DES PRÉVISIONS DE RÉSULTAT	97

13.1 PRÉVISIONS DE RÉSULTAT DE LA SOCIÉTÉ

Dans le cadre de la gestion de son activité, le Groupe a établi des objectifs opérationnels et des prévisions de résultat, tant pour l'exercice en cours que pour les années suivantes. Ces objectifs prennent en compte les décisions prises en matière de réduction des dépenses de santé publique décrites au paragraphe 9.1.4 du présent document de référence et connues à ce jour. Ces objectifs et prévisions ne prennent donc pas en compte les conséquences potentielles de futures décisions que seraient amenés à prendre les pouvoirs publics en matière de réduction des dépenses de santé dans les territoires où le Groupe mène ses activités, notamment en France. Ces prévisions sont établies à taux de change constant et en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces paramètres.

Pour définir ses objectifs, la direction du Groupe s'est appuyée sur les règles comptables qu'elle a adoptées pour ses états financiers publiés, établis selon les normes IFRS.

Sur la base des informations dont il dispose, et hors aléas inconnus à ce jour, le Groupe a pour objectif en 2008 de réaliser un chiffre d'affaires hors Ginkor Fort[®] (1) en croissance de 6,5 % à 7,5 % (2) d'une année sur l'autre. Ces objectifs sont fixés en dépit d'une pression sur les prix continue sur la plupart des marchés où le Groupe opère, et malgré une concurrence accrue, notamment en France, suite au lancement d'un nouveau produit à base de *Ginkgo biloba* sur ce marché. En outre, le Groupe a pour objectif de générer en 2008 des « autres produits de l'activité ordinaire (3) » en croissance de 13 % à 16 % d'une année sur l'autre.

Dans ce contexte, le Groupe a également pour objectif d'atteindre sur l'exercice 2008 une marge opérationnelle comprise entre 22,0 % et 23,0 % de son chiffre d'affaires (soit 20,2 % à 21,2 % de ses produits des activités ordinaires), après prise en compte des efforts commerciaux nécessaires pour poursuivre les lancements d'Increlex[®] en Europe et d'Adrovan[®] en France ainsi que les coûts de préparation au lancement d'Adenuric[®] (febuxostat) en France.

Cet objectif de marge opérationnelle n'intègre pas les paiements complémentaires éventuels que pourrait recevoir en 2008 le Groupe dans le cadre de la cession de Ginkor Fort[®]

et qui seront variables en fonction de l'évolution du marché des vasodilatateurs en France et du succès du produit sur son nouveau marché. Dans le meilleur des cas, ces paiements complémentaires éventuels pourraient, au total, excéder 10 millions d'euros qui viendraient s'ajouter aux paiements échelonnés fixes annoncés lors de la signature du contrat.

Pour que le Groupe soit en mesure d'atteindre ces objectifs, la direction estime qu'il aura notamment besoin d'investir tous les ans, de 2008 à 2009, un montant récurrent d'environ 35 millions d'euros pour maintenir et améliorer ses actifs corporels existants. Ces montants correspondront au renouvellement du parc d'actifs corporels existant, ainsi qu'à des investissements de productivité, ou liés à l'amélioration de la sécurité ou à des contraintes réglementaires. De plus, compte tenu de la croissance anticipée dans certaines de ses activités, le Groupe prévoit d'effectuer des investissements complémentaires pouvant atteindre en 2008 50 à 60 millions d'euros, puis 30 à 40 millions d'euros en 2009. Ces investissements concerneront notamment en 2008 la construction d'une nouvelle unité de conditionnement pour Dysport[®]/Reloxin[®] sur son site industriel de Wrexham (Royaume-Uni), d'un nouveau centre de R&D à Barcelone (Espagne) dédié à la mise au point de formes galéniques innovantes, ainsi que l'aménagement de son futur siège social à Boulogne-Billancourt (France).

Les prévisions et objectifs résumés ci-dessus sont fondés sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Ces données, estimations et hypothèses sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, réglementaire et concurrentiel. En outre, la matérialisation de certains risques notamment décrits au chapitre 4 du présent document de référence aurait un effet négatif sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs. Par ailleurs, la réalisation des objectifs suppose le succès de la stratégie commerciale du Groupe présentée au paragraphe 6.1.1.2 du présent document de référence. La Société ne prend donc aucun engagement ni ne donne aucune garantie sur la réalisation des objectifs figurant au présent chapitre 13.

(1) C'est-à-dire après exclusion des ventes de Ginkor Fort[®] du chiffre d'affaires du Groupe tant pour l'exercice 2007 que pour l'exercice 2008 correspondant pour l'année 2007 à un chiffre d'affaires de 883,6 millions d'euros.

(2) Soit un objectif de chiffre d'affaires 2008 publié en croissance de 3,2 % à 4,2 % d'une année sur l'autre (sur la base d'un chiffre d'affaires 2007 de 920,5 millions d'euros).

(3) Définis comme la somme des produits forfaitaires de concession de licences, les redevances reçues en provenance des tiers et des autres revenus (dont par exemple les produits de co-promotion...).

13.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR DES PRÉVISIONS DE RÉSULTAT

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris

Capital social : €84 043 183

Rapport sur des prévisions de résultat

Exercice clos le 31 décembre 2007

Monsieur le Président du conseil d'administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes et en application du règlement (CE) n°809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les prévisions de résultat de la société Ipsen S.A. incluses au chapitre 13 de son document de référence établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Ces prévisions et les hypothèses significatives qui les sous-tendent ont été établies sous votre responsabilité, en application des dispositions du règlement (CE) n°809/2004 et des recommandations CESR relatives aux prévisions.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe I, point 13.2 du règlement (CE) n°809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement de ces prévisions.

Nous avons effectué nos travaux selon la doctrine professionnelle applicable en France. Ces travaux ont comporté une évaluation des procédures mises en place par la Direction pour l'établissement des prévisions ainsi que la mise en œuvre de diligences permettant de s'assurer de la conformité des méthodes comptables utilisées avec celles suivies pour l'établissement des informations historiques de la société Ipsen S.A. Ils ont également consisté à collecter les informations et les explications que nous avons estimées nécessaires permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les prévisions sont adéquatement établies sur la base des hypothèses qui sont énoncées.

Nous rappelons que, s'agissant de prévisions présentant par nature un caractère incertain, les réalisations différeront parfois de manière significative des prévisions présentées et que nous n'exprimons aucune conclusion sur la possibilité de réalisation de ces prévisions.

A notre avis :

- Les prévisions ont été adéquatement établies sur la base indiquée ;
- La base comptable utilisée aux fins de cette prévision est conforme aux méthodes comptables appliquées par la société Ipsen S.A.

Ce rapport est émis aux seules fins de l'enregistrement du document de référence établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007 auprès de l'AMF et ne peut être utilisé dans un autre contexte.

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 21 mars 2008

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.
Catherine Porta
Associée

Deloitte & Associés
Christophe Perrau
Associé

14

ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

14.1	MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	100
14.1.1	Composition du Conseil d'administration	100
14.1.2	Composition des comités du Conseil d'administration	105
14.1.3	Composition de la Direction générale	105
14.1.4	Composition du comité de Direction	106
14.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE	108
14.3	INTÉRÊTS DIRECTS DES DIRIGEANTS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE AU 31 DÉCEMBRE 2007	108
14.4	TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LES DIRIGEANTS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007	109

14.1 MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

14.1.1 Composition du Conseil d'administration

Les membres du Conseil d'administration de la Société sont les suivants :

Nom	Fonction	Nomination	Échéance ⁽¹⁾
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Anne Beaufour	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Henri Beaufour	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Alain Béguin	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Hervé Couffin	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Antoine Flochel	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Gérard Hauser	Administrateur	14/12/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Pierre Martinet	Administrateur	19/09/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
René Merkt	Administrateur	19/09/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Yves Rambaud	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	30/08/2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007

(1) Le Conseil d'administration du 26 février 2008 a proposé, sur recommandation du comité des nominations et de la gouvernance, le renouvellement de l'ensemble des mandats des administrateurs à la prochaine Assemblée générale annuelle du 4 juin 2008.

Antoine Flochel a été nommé Vice-Président du Conseil d'administration lors de la réunion du Conseil d'administration du 30 août 2005 pour la durée de son mandat d'administrateur, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires appelée à statuer en 2008 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Anne Beaufour et **Henri Beaufour** sont frère et sœur. Il n'existe aucun lien familial entre les autres membres du Conseil d'administration de la Société.

Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a considéré, sur proposition du comité des nominations et de la gouvernance, que MM. **Pierre Martinet**, **Gérard Hauser**, **Hervé Couffin** et **Yves Rambaud** ont la qualité d'administrateur indépendant telle que définie par le règlement intérieur du Conseil d'administration de la Société décrit au paragraphe 16.1.1.6 du présent document de référence.

La qualité d'indépendance des administrateurs a été examinée lors de la réunion du Conseil d'administration du 12 décembre 2007.

Les Sociétés hors filiales du Groupe, dans lesquelles les membres du Conseil d'administration de la Société ont exercé ou exercent des fonctions de membre d'un organe

d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années, sont les suivantes :

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
Jean-Luc Bélingard	Administrateur	Applera Corp. (États-Unis)	1993 à ce jour
	Administrateur	Lab. Corp. of America (États-Unis)	1995 à ce jour
	Administrateur	NicOx (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	Exonhit Therapeutics (France)	De 1999 à 2006
	Administrateur	bioMérieux (France)	Décembre 2006 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Depuis 2002 et jusqu'en 2005
Anne Beaufour	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	1998 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Décembre 2005 à ce jour
	Gérant	SCI du 47, Henri-Heine (France)	2000 à ce jour
	Gérant	SCI Dreux Châteaudun (France)	2000 à ce jour
	Gérant	SCI de la Fraternité (France)	2000 à ce jour
	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2001 à ce jour
	Gérant	FinHestia (Luxembourg)	2003 à ce jour
Henri Beaufour	Gérant	Camilia (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	FinHestia (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Représentant permanent Camilia	Conseil d'administration Mayroy	Décembre 2006 à ce jour
Alain Béguin	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Représentant permanent Beech tree	Conseil d'administration Mayroy	Décembre 2006 à ce jour
	Gérant	SCI du 43, rue de Montmorency (France)	2002 à ce jour
	Gérant	SCI d'Andigné VIII (France)	2002 à ce jour
	Président	Alain Béguin Consultant (France)	2000 à ce jour
Hervé Couffin	Président	Callisto SAS (France)	2005 à ce jour
	Associé gérant	HC Conseil SARL (France)	2005 à ce jour
	Représentant permanent	HC Conseil (au C.A. d'Antargaz)	Janvier 2006 à ce jour
	Administrateur	Carbone Lorraine (France)	1996 à ce jour
	Administrateur	CFTP (Tunisie)	2004 à ce jour
	Censeur	Bouygues Telecom (France)	1999 à 2006
	Censeur	Neuf Cegetel (France)	2003 à 2006
	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	2002 à septembre 2005
	Administrateur	Gerflor (France)	Jusqu'en 2005
	Membre du comité exécutif	PAI Partners (France)	1998 à 2004
	Administrateur	Ceva Santé Animale (France)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Neuf Cegetel (France)	2006 à ce jour
Antoine Flochel	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	1998 à ce jour
	Administrateur délégué et Président du Conseil	Mayroy (Luxembourg)	Décembre 2005 à ce jour
	Gérant	Beech Tree (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	VicJen Finance (France)	Juillet 2005 à ce jour
	Associé	PwC Corporate Finance (France)	Juillet 1998 à juillet 2005
	Membre de l'Advisory Board	Baigo Capital GmbH (Allemagne)	2007 à ce jour
	Membre du comité de surveillance	New challenger SAS (France)	2007 à ce jour
	Censeur	Financière Althea IV SAS (France)	2007 à ce jour
	Gérant	VicJen Investissements (Belgique)	Décembre 2007 à ce jour

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
Pierre Martinet	Président	IFIL France SAS (France)	2007 à ce jour
	Administrateur	Exor Group SA (Luxembourg)	2007 à ce jour
	Administrateur	Cushman & Wakefield (États-Unis)	2007 à ce jour
	Administrateur	Sequana Capital SA (France)	2005 à ce jour
	Administrateur	Arjo Wiggins Appleton Ltd (GB)	2005 à ce jour
	Président	Financière de Construction de Logement SAS (France)	2005 à 2007
	Administrateur	Exor Finance Ltd	2004 à 2007
	Administrateur	Adriatique B.V. (Hollande)	2002 à 2006
	Administrateur	Old Town (Luxembourg)	2000 à ce jour
	Administrateur et Vice-Président	Exor USA (États-Unis)	2000 à ce jour
	Membre du Conseil de surveillance	Cartier SA (France)	1981 à ce jour
	Membre du Conseil de surveillance	Worms & Cie (France)	Jusqu'en 2005
	Administrateur	Long Pond B.V. (Hollande)	Jusqu'en 2005
	Membre du Conseil de surveillance	Club Méditerranée (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Société Foncière Lyonnaise (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur et Directeur général	Exor SA (France)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Adriatique SA (France)	Jusqu'en 2003
Gérant	Château Margaux SCA (France)	Jusqu'en 2003	
Gérard Hauser	Président-Directeur général	Nexans (France)	Octobre 2000 à ce jour
	Administrateur	Alstom (France)	11 mars 2003 à ce jour
	Administrateur	Faurecia (France)	22 juillet 2003 à ce jour
	Administrateur	Aplix (France)	2001 à ce jour
	Administrateur	Electro Banque (France)	De 2000 jusqu'au 18 novembre 2005
René Merkt	Administrateur	A. Dewavrin Fils, Brig-Glls (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Assor S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2007
	Administrateur	Asunpar S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Bruxinter S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Canon S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	COGES Corratierie Gestion SA, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	De Wey & Cie S.A., Fribourg (Allemagne)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Eden Holding S.A., Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Etrema S.A., Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Exbasa S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Fimaser Invest S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Fitral S.A., Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	GIV Gesellschaft für Industrie, Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	Galderma Pharma S.A., Lausanne (Suisse)	Jusqu'au 27/08/2007
	Administrateur	Gerber & Goldschmidt A.G., Zoug (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Homic S.A., Genève (Suisse)	2000 à ce jour
	Administrateur	Holcos S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Hôtels Intercontinental, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Inyourmind Music S.A., Fribourg (Suisse)	2001 à ce jour

Administrateurs	Fonction	Société	Dates
	Administrateur	L'Oréal Suisse S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	L'Oréal Produits de luxe Suisse S.A., Renens (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Laboratoires de spécialités scientifiques sérums et vaccins, S.A., Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Matt Fashion S.A., Genève (Suisse)	2000 à ce jour
	Administrateur	Mafsa S.A., Villars s/ Ollon (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Mining & Chemical Products S.A., Genève (Suisse)	Société radiée en 2006
	Administrateur	Novagraaf Intern. S.A., Vernier, Genève (Suisse)	2002 au 10/10/2007
	Administrateur	OM Pharma, Meyrin, Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Park Plaza Hôtel A.G., Zurich (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Participante S.A., Fribourg (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Renalco S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	S.I. Grands Espaces, Crans (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	Sisley S.A., Bachenbülach (Suisse)	Jusqu'à ce jour
	Administrateur	S.A. Hôtelière Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Société de Gestion Fiduciaire S.A, Genève (Suisse)	2002 à ce jour
	Administrateur	Villa Toscane Holding S.A., Montreux (Suisse)	2004 à ce jour
	Administrateur	Welding Engineers Ltd, Genève (Suisse)	Jusqu'en 2006
	Administrateur	Italfarmaco S.A., Fribourg (Suisse)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Cie Aramayo S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2004
	Administrateur	Beckman Coulter Int. S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Beckman Coulter Eurocenter S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Novafin Financière S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
	Administrateur	Synchem S.A., Genève (Suisse)	Jusqu'en 2003
Yves Rambaud	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	2003 à août 2005
	Administrateur	Géodis (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	Société Métallurgique Le Nickel SLN (France)	1985 à 2006
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	Mayroy (Luxembourg)	1998 à ce jour
	Gérant	Extracta Beteiligungs GmbH (Allemagne)	1980 à ce jour
	Gérant	Irexan Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1986 à ce jour
	Gérant	Dr W. Schwabe Familienstiftung Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1993 à ce jour
	Gérant	Dr Schwabe Pharma Verwaltungs GmbH (Allemagne)	1994 à ce jour
	Gérant	A. Marggraf Arzneimittel GmbH (Allemagne)	2006 à ce jour
	Gérant	Wallingstown Company Ltd (Irlande)	1980 à ce jour
	Gérant	FinHestia SARL (Luxembourg)	2003 à ce jour
	Gérant	Finvestan SARL (Luxembourg)	2005 à ce jour
	Gérant	Luisenhof GmbH (Allemagne)	2006 à ce jour
	Gérant	Carolabad Immobiliengesellschaft (Allemagne)	1995 à ce jour

Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les administrateurs sont domiciliés au siège social de la Société.

Au cours des cinq dernières années, à la connaissance de la Société, aucun des membres du Conseil d'administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur.

Les biographies des membres du Conseil d'administration figurent ci-dessous :

Jean-Luc Bélingard

Jean-Luc Bélingard, âgé de 59 ans, est le Président-Directeur général de la Société. Avant d'assurer ces fonctions, Jean-Luc Bélingard a été, entre 1999 et 2001, membre du Directoire et Directeur général de BioMérieux-Pierre Fabre, un holding français diversifié, spécialisé dans le métier de la santé où il était responsable de la gestion des activités pharmaceutiques diagnostiques et cosmétiques de la Société au niveau mondial. Avant BioMérieux-Pierre Fabre, Jean-Luc Bélingard avait rejoint en 1982 le groupe Roche où il a exercé plusieurs fonctions y compris celle de Directeur général de la division diagnostics et où il était également membre du comité de Direction du groupe en Suisse. Jean-Luc Bélingard est en outre administrateur et Président du comité des rémunérations de Laboratory Corporation of America, NC (États-Unis), administrateur d'Applera Corporation, CT (États-Unis), administrateur et membre du comité de rémunération de NicOx (France) et conseiller en matière de commerce extérieur du gouvernement français. Jean-Luc Bélingard est délégué général et porte-parole du G5, association regroupant les principales entreprises pharmaceutiques françaises, Sanofi-Aventis, Servier, Pierre Fabre et Ipsen. Il est diplômé d'HEC (promotion 1971) et titulaire d'un MBA de Cornell University (États-Unis) obtenu en 1974. Jean-Luc Bélingard a été nommé au Conseil d'administration de l'Inserm (France) début 2006 et à celui de BioMérieux (France) en décembre 2006.

Anne Beaufour

Anne Beaufour, âgée de 44 ans, est titulaire d'une licence de géologie (université de Paris-Orsay). Elle est administrateur de la société Mayroy (Luxembourg) depuis 1998, gérante de la société Beech Tree SARL (Luxembourg) depuis 2001 et gérante de la société FinHestia Sarl (Luxembourg) depuis 2003. Anne Beaufour occupe un poste d'administrateur au sein de la Société depuis 1998.

Henri Beaufour

Henri Beaufour, âgé de 43 ans, est titulaire d'un *bachelor of arts* (Georgetown University, Washington DC, États-Unis). Il est depuis 2003 gérant des sociétés Camilia Holding (Luxembourg), Beech Tree SARL (Luxembourg) et FinHestia SARL (Luxembourg).

Alain Béguin

Alain Béguin, âgé de 60 ans, a rejoint le Groupe en 1975 comme Directeur Exportation des Laboratoires Beaufour. Il y a par la suite occupé les postes de Secrétaire général des Laboratoires Beaufour, Directeur général adjoint de SCRAS et Secrétaire général du Groupe jusqu'en 1999. Il avait

précédemment travaillé à la *Bank of America*. Aujourd'hui, Alain Béguin est secrétaire du Conseil d'administration de Mayroy, co-gérant de Beech Tree SARL et exerce une activité de conseil en organisation patrimoniale.

Hervé Couffin

Hervé Couffin, âgé de 56 ans, est Président-Directeur général de Callisto, société de conseil aux équipes de management dans les opérations de LBO, et siège au Conseil d'administration de plusieurs autres sociétés (Carbone Lorraine, Neuf Cegetel, Antargaz). De 1998 à 2004, il a occupé des fonctions de membre du comité exécutif et de « *senior partner* » au sein de PAI Partners. Il avait précédemment travaillé pendant 15 ans au sein de Paribas. Hervé Couffin est diplômé de l'École polytechnique et est ingénieur au corps des Mines.

Antoine Flochel

Antoine Flochel, âgé de 43 ans, est aujourd'hui gérant de VicJen Finance et de VicJen Investissements et Vice-Président du Conseil d'administration de la Société. Il est notamment administrateur délégué et Président du Conseil de Mayroy, gérant de Beech Tree SARL. Il a travaillé chez Coopers & Lybrand Corporate Finance (devenu PricewaterhouseCoopers Corporate Finance) de 1995 à 2005 et en est devenu associé en 1998. Antoine Flochel est diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris, licencié en droit et titulaire d'un DEA d'économie de l'université de Paris-Dauphine et d'un *Master of Science in Finance* de la London School of Economics.

Gérard Hauser

Gérard Hauser, âgé de 66 ans, est Président-Directeur général de la société Nexans depuis juin 2001. Avant de devenir membre du comité exécutif d'Alcatel et de prendre la responsabilité de son secteur Câbles et Composants en 1996, il a occupé différentes fonctions au sein du groupe Pechiney. De 1975 à 1996, il a successivement été Directeur des ventes métal primaire, Président-Directeur général de Pechiney World Trade puis de Pechiney Rhénalu et enfin *Senior Executive Vice-President* d'American National Can et membre du comité exécutif du Groupe. Gérard Hauser est diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris et de la faculté de droit de Paris. Il a, en outre, été maître de conférences à l'Institut d'études politiques de Paris. Gérard Hauser est également administrateur des sociétés Alstom, Faurecia et Aplix.

Pierre Martinet

Pierre Martinet, âgé de 58 ans, a rejoint le Conseil d'administration de la Société en septembre 2005. Il est par ailleurs Président d'IFIL France, administrateur de Sequana Capital (anciennement Worms & Cie), où il a exercé la fonction de Directeur général délégué jusqu'en 2007, et administrateur délégué d'Exor Group. De 1990 à 1992, il a été Directeur à la Présidence de Perrier, où il a notamment piloté le désengagement du Groupe de ses activités périphériques et le montage d'opérations de croissance. De 1986 à 1990, il était associé-gérant des fonds d'investissement de Paribas Technology, puis de Pallas Venture, qu'il a co-fondé. Il avait précédemment occupé chez Cartier la fonction de Secrétaire général du Groupe entre 1977 et 1985. Pierre Martinet, chevalier de l'Ordre national du Mérite, est diplômé de l'École supérieure de commerce de Paris et du *Master of Business Administration* de Columbia Graduate School of Business.

René Merkt

René Merkt, âgé de 74 ans, est avocat au Barreau de Genève depuis 1955. Il est spécialisé dans le domaine du droit des

affaires et les problématiques financières. René Merkt est aujourd'hui administrateur de plusieurs sociétés parmi lesquelles OM Pharma SA et L'Oréal (Suisse) SA. René Merkt est diplômé de l'université de Genève et titulaire de la médaille Bellot, octroyée après 50 ans d'activité professionnelle en qualité d'avocat.

Yves Rambaud

Yves Rambaud, âgé de 73 ans, a été Président-Directeur général de la société Eramet de 1991 à 2002. Il a également participé à la Direction de la société Le Nickel de 1971 à 1991. Yves Rambaud est diplômé de l'École polytechnique et de l'École des mines de Paris.

Klaus Peter Schwabe

Le Docteur Klaus Peter Schwabe, âgé de 66 ans, est le Président de Dr Willmar Schwabe Familienstiftung, holding de Dr Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, depuis 1993. De 1976 à 1993, il a été Directeur opérationnel de Dr Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, où il a commencé sa carrière en qualité de responsable de la Recherche et du Développement. Le Docteur Klaus Peter Schwabe a étudié la pharmacie et la biochimie et est titulaire d'un doctorat en biochimie. Il a également suivi une formation en *management*.

14.1.2 Composition des comités du Conseil d'administration

Le comité stratégique	
Président	M. Jean-Luc Bélingard
Membres ⁽¹⁾	Mme Anne Beaufour
	M. Henri Beaufour
	M. Antoine Flochel
	M. Hervé Couffin
Le comité des comptes	
Président	M. Yves Rambaud
Membres	M. Alain Béguin
	M. Pierre Martinet
Le comité des nominations et de la gouvernance	
Président	Mme Anne Beaufour
Membres	M. Alain Béguin
	M. Hervé Couffin
Le comité des rémunérations	
Président	M. Antoine Flochel
Membres	M. Yves Rambaud
	M. Gérard Hauser

(1) M. Klaus-Peter Schwabe a démissionné de son mandat de membre du comité stratégique le 26 février 2008.

14.1.3 Composition de la Direction générale

La Direction générale de la Société est assumée par Jean-Luc Bélingard qui est, par ailleurs, Président du Conseil

d'administration. Sa nomination est intervenue lors de la réunion du Conseil d'administration de la Société du 30 août 2005.

14.1.4 Composition du comité de Direction

Nom	Fonction	Localisation	Entrée dans le Groupe
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	Siège social	2001
Eric Drapé	Directeur de la production et de l'approvisionnement	Siège Social	2007
Claire Giraut	Directeur administratif et financier	Siège social	2003
Frédéric Babin ⁽¹⁾	Directeur des ressources humaines	Siège social	2008
Christophe Jean	Directeur des opérations	Siège social	2002
Jacques-Pierre Moreau	Directeur Découverte et Innovation	États-Unis	1976
Stéphane Thiroloix	Directeur du Corporate Development	Siège social	2007

(1) F. Babin a rejoint le Groupe le 17/03/08 en remplacement de M. Alain Haut

Les sociétés hors filiales du Groupe, dans lesquelles les membres du comité de Direction de la Société ont exercé ou exercent des fonctions de membre d'un organe

d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Membre du comité	Fonction	Société	Dates
Jean-Luc Bélingard	Administrateur	Applera Corp. (États-Unis)	1993 à ce jour
	Administrateur	Lab. Corp. of America (États-Unis)	1995 à ce jour
	Administrateur	Exonhit Therapeutics (France)	1999 à 2006
	Administrateur	Nicox (France)	2003 à ce jour
	Administrateur	bioMérieux (France)	Décembre 2006 à ce jour
	Administrateur délégué	Mayroy (Luxembourg)	Depuis 2002 et jusqu'en décembre 2005
Frédéric Babin	–	–	–
Eric Drapé	Administrateur	Novo Nordisk Engineering SA (France)	Depuis 2004
	Director	Novo Nordisk Pharmaceutical Industries Inc. (États-Unis)	2004 à 2007
	Director	Novo Nordisk Delivery technology Inc. (États-Unis)	2005 à 2007
Claire Giraut	–	–	–
Christophe Jean	Membre du Conseil de surveillance	Exonhit Therapeutics (France)	Depuis octobre 2006
Jacques-Pierre Moreau	Administrateur	Dr Reedy's Laboratories (Inde)	2007 à ce jour
Stéphane Thiroloix	Administrateur	DBV Technologies (France)	Depuis septembre 2007

Les récentes évolutions affectant l'industrie pharmaceutique, en particulier le ralentissement de sa croissance et la réduction de la productivité de ses efforts de Recherche et Développement ont en effet rendu nécessaire l'adoption d'un modèle opérationnel renouvelé au niveau de la Direction générale du Groupe. Cette nouvelle structure a pour objectif de mieux distinguer les activités de recherche de celles liées au développement, accordant ainsi une attention plus importante encore à ces deux fonctions qui sont au cœur de la stratégie du Groupe. Dans cette perspective, il a été décidé, à côté du pôle de création de l'innovation dirigé par Jacques-Pierre Moreau, « *Executive Vice-President, Research and Chief Scientific Officer* », de créer une unité « *Corporate Development* » plus large, qui est placée sous la direction de Stéphane Thiroloix. La responsabilité de ce dernier est de porter sur le marché, au niveau mondial, un portefeuille compétitif et cohérent de molécules, ayant pour origine tant l'effort interne de recherche que les activités de

sélection d'opportunités externes de *business development*. Ce nouveau modèle permet, en particulier, de garantir la traduction d'une recherche de qualité en un flux continu de produits porteurs d'une véritable valeur ajoutée clinique et médicale au service des patients.

Au cours des cinq dernières années, à la connaissance de la Société, aucun des membres du comité de Direction de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur.

Les biographies des membres du comité de Direction figurent ci-dessous :

Jean-Luc Bélingard

Voir le paragraphe 14.1.1 du présent document de référence.

Eric Drapé

Eric Drapé a rejoint la Société en mai 2007 en qualité de Directeur de la production et de l'approvisionnement du Groupe. Entré chez Novo Nordisk en 1990, il a occupé les fonctions de Vice-Président des opérations internationales de qualité et du support qualité et de Vice-président de l'approvisionnement à Chartres. Depuis 2004, Eric Drapé était Vice-Président Senior en charge de la division des produits finis pour le diabète. Eric Drapé est Docteur en Pharmacie, diplômé de l'université Paris XI depuis 1986. Il y a également obtenu un DESS de contrôle analytique des médicaments en 1987. Il dispose par ailleurs d'un MBA obtenu en 1999 à l'institut scandinave du management international (Scandinavian International Management Institute) de Copenhague.

Claire Giraut

Claire Giraut a rejoint la Société au début de l'année 2003 en qualité de Directeur administratif et financier du Groupe. Elle a fait partie, en 2002, du Directoire du groupe Technip, spécialiste de l'ingénierie, où elle était Directeur financier de la branche *offshore*, après le rachat par Technip de Coflexip Stena Offshore, société de services parapétroliers cotée au Nasdaq et au Premier marché à Paris, où elle a exercé de 1997 à 2001 les fonctions de Directeur financier et de la communication du Groupe, et membre du comité exécutif. Elle a auparavant été Directeur financier du groupe Serete, spécialiste de l'ingénierie, qu'elle avait rejoint en 1986 et où elle a occupé successivement divers postes dans le domaine financier, après avoir débuté sa carrière au sein du groupe agroalimentaire Sanders en 1978. Claire Giraut a obtenu en 1978 le diplôme de l'Institut national agronomique de Paris.

Frédéric Babin

Frédéric Babin a rejoint le Groupe le 17 mars 2008 en qualité de Directeur des ressources humaines en remplacement de M. Alain Haut. Titulaire d'une maîtrise de droit des affaires (Paris II-Assas) et d'un DEA droit du travail, a débuté sa carrière chez Pasteur Vaccins. Il a notamment participé au rapprochement de cette société avec l'institut Mérieux pour donner naissance à la société Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins. Frédéric Babin a également été le Directeur des Ressources Humaines pour l'Europe du Groupe américain Hill-Rom, spécialiste des lits en milieu hospitalier et Directeur des Ressources Humaines pour l'activité santé pour le Groupe Air Liquide. Il a par ailleurs exercé des responsabilités en tant que DRH Groupe dans d'autres secteurs d'activité et notamment dans l'automobile, chez l'équipementier anglais Wagon.

Christophe Jean

Christophe Jean a été nommé Directeur des opérations du Groupe en mai 2003. Diplômé de Harvard, il a rejoint l'industrie pharmaceutique chez Ciba-Geigy, où il a occupé

des postes en marketing et ventes (Brésil et Suède) et de Direction générale. Il a été nommé Directeur mondial du contrôle de gestion et de la technologie de l'information au siège où il était membre du comité de Direction de la division pharmaceutique. Il a exercé ces fonctions jusqu'à la fusion de Ciba-Geigy et Sandoz qui a donné naissance à Novartis. Il a alors été nommé Directeur pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique. En 2000, il est devenu Président-Directeur général de Pierre Fabre Médicaments. En septembre 2002, il a rejoint le Groupe où il a été initialement chargé de la création des départements de planification stratégique et de marketing stratégique.

Jacques-Pierre Moreau

Jacques-Pierre Moreau, Directeur Découverte et Innovation de la Société depuis juin 1997, est chargé des programmes Recherche et Développement sur quatre sites (Paris, Londres, Barcelone et Boston). Avant cette nomination, Jacques-Pierre Moreau exerçait les fonctions de Vice-Président pour la recherche depuis avril 1994. Il est membre du comité de Direction de la Société depuis cette date. En octobre 1976, Jacques-Pierre Moreau a fondé Biomeasure Incorporated près de Boston et, depuis lors, a exercé les fonctions de Président-Directeur général et membre du Conseil d'administration de cette société. Jacques-Pierre Moreau a aussi été chargé de créer la société Ipsen Manufacturing Ireland Ltd. (anciennement Kinerton Ltd.) en Irlande en mars 1989, une unité de fabrication de substances actives en gros où il exerce les fonctions de membre du Conseil. Jacques-Pierre Moreau est titulaire d'une maîtrise ès sciences biologiques de l'université d'Orléans, d'un doctorat ès sciences avec une mention en biochimie et a mené des recherches postdoctorales à l'École polytechnique. Il a publié plus de 50 articles scientifiques dans des journaux à comité de lecture. Il est aussi inventeur et co-inventeur de 30 brevets et intervient régulièrement dans des colloques scientifiques. Jacques-Pierre Moreau est, depuis 2007, administrateur et membre du comité des rémunérations de Dr Reedy's Laboratories, société basée en Inde et cotée au New York Stock Exchange.

Stéphane Thiroloix

Stéphane Thiroloix a rejoint la Société en avril 2007 au poste nouvellement structuré d'« *Executive Vice-President Corporate Development* ». Stéphane Thiroloix est diplômé de l'École des Hautes Études Commerciales (HEC). Entré chez Roussel-Uclaf (devenu Hoechst Marion Roussel, actuel groupe Sanofi-Aventis) en 1987, il y a occupé plusieurs postes de responsabilités incluant des missions au siège, en France, en Afrique du Sud, au Mexique et en Australie, où il était Directeur général. Il a, par la suite, occupé le poste de Vice-Président et Directeur des Ventes au sein de SmithKline Beecham (devenu GlaxoSmithKline), puis de Vice-Président et Directeur des Opérations France et enfin de *Vice-President and Director, European Business Development and Marketing Alliances*. Il a rejoint Bristol-Myers Squibb en septembre 2002 en tant que Vice-Président des Opérations France, et a été promu Vice-Président Europe et Directeur général France en janvier 2004.

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

Le Docteur Klaus Peter Schwabe, administrateur de la Société, est également Président de la société Dr Willmar Schwabe Familienstiftung, holding du groupe Schwabe. Le Groupe a conclu divers accords et dispose de participations dans des sociétés communes avec le groupe Schwabe. Ces accords et participations sont décrits aux paragraphes 18.3.1 et 22.2.1 du présent document de référence. Ces liens ont été noués dans le respect des dispositions légales applicables et, à la connaissance de la Société, le Docteur Klaus Peter Schwabe n'est pas en situation de conflit d'intérêts relativement à l'existence de ces opérations.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre élément susceptible de générer des conflits d'intérêts entre

les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et d'autres devoirs.

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres du Conseil d'administration de la Société a été nommé en cette qualité.

À la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1.1 du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital social de la Société.

14.3 INTÉRÊTS DIRECTS DES DIRIGEANTS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE AU 31 DÉCEMBRE 2007

Conformément à l'article 13 des statuts de la Société, chaque administrateur doit détenir au moins une action de la Société.

Nom	Fonction	Nombre d'actions ⁽¹⁾	% du capital	Nombre de droits de vote	% des droits de vote
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	11 001	NS	11 002	NS
Anne Beaufour	Administrateur	1	NS	2	NS
Henri Beaufour	Administrateur	1	NS	2	NS
Alain Béguin	Administrateur	2 194	NS	2 194	NS
Hervé Couffin	Administrateur	1 201	NS	1 202	NS
Antoine Flochel	Administrateur	3 000	NS	6 000	NS
Gérard Hauser ⁽²⁾	Administrateur	1 347	NS	1 348	NS
Pierre Martinet	Administrateur	2 132	NS	2 132	NS
René Merkt ⁽²⁾	Administrateur	2 666	NS	2 667	NS
Yves Rambaud	Administrateur	901	NS	902	NS
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	1	NS	2	NS
Total		24 445	0,03 %	27 453	0,02 %

(1) Source : comptes individuels nominatifs d'actionnaires de la Société.

(2) À la connaissance de la Société, et au cours de l'exercice 2007, les administrateurs suivants ont acquis des actions supplémentaires :
– Gérard Hauser a acquis 300 actions supplémentaires,
– René Merkt a acquis 4 160 actions supplémentaires.

Certains administrateurs ont une participation indirecte dans la Société ou disposent du pouvoir d'influencer les décisions

qui y sont prises comme cela est notamment indiqué au paragraphe 18.3 du présent document de référence.

14.4 TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LES DIRIGEANTS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007

Le tableau ci-dessous récapitule, sur la base des informations connues de la Société, les opérations sur titres réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 par les mandataires sociaux et dirigeants de la Société ainsi que par toute personne liée aux mandataires et dirigeants.

Prénom et nom	Jacques-Pierre MOREAU
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	140 484
Prix moyen pondéré	39,62 €
Montant total des cessions	5 566 444,78 €
Nombre total d'instruments financiers acquis ⁽¹⁾	173 150
Prix moyen pondéré	39,34 €
Montant total des acquisitions ⁽¹⁾	6 811 459,50 €

(1) Acquisition dans le cadre d'un échange d'options.

Prénom et nom	Antoine FLOCHEL
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	2 000
Prix moyen pondéré	35,76 €
Montant total des acquisitions	71 520,00 €

Prénom et nom	Gérard HAUSER
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	300
Prix moyen pondéré	36,20 €
Montant total des acquisitions	10 860,00 €

Prénom et nom	René MERKT
Qualité	Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis	4 160
Prix moyen pondéré	35,95 €
Montant total des acquisitions	149 552,00 €

Prénom et nom	Jean-Luc BELINGARD
Qualité	Président-Directeur général et Administrateur
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis ⁽¹⁾	11 000
Prix moyen pondéré	40,28 €
Montant total des acquisitions	443 080 €

(1) Attributions définitives d'actions gratuites.

ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES OPÉRATIONS SUR TITRES RÉALISÉES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX
ET LES DIRIGEANTS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007

Prénom et nom	Christophe JEAN
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis ⁽¹⁾	3 000
Prix moyen pondéré	40,28 €
Montant total des acquisitions	120 840 €

(1) Attributions définitives d'actions gratuites.

Prénom et nom	Claire GIRAUT
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis ⁽¹⁾	3 000
Prix moyen pondéré	40,28 €
Montant total des acquisitions	120 840 €

(1) Attributions définitives d'actions gratuites.

Prénom et nom	Alain HAUT
Qualité	Membre du comité de Direction
Identité et qualité de la personne liée à la personne ci-dessus	-
Description de l'instrument financier	Actions
Nombre total d'instruments financiers cédés	-
Prix moyen pondéré	-
Montant total des cessions	-
Nombre total d'instruments financiers acquis ⁽¹⁾	1 500
Prix moyen pondéré	40,28 €
Montant total des acquisitions	60 420 €

(1) Attributions définitives d'actions gratuites.

15

RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

15.1	MONTANT GLOBAL DES RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX DIRIGEANTS	112
15.1.1	Jetons de présence	112
15.1.2	Rémunération du Président-Directeur général	112
15.1.3	Rémunération des autres mandataires sociaux	113
15.2	ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ ATTRIBUÉES GRATUITEMENT AUX MANDATAIRES SOCIAUX	113
15.3	OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACQUISITION D'ACTIONS OCTROYÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	113
15.3.1	Options Mayroy	113
15.3.2	Options Ipsen	114
15.3.3	Options Tercica Inc.	114
15.4	CONVENTIONS CONCLUES PAR LE GROUPE AVEC SES DIRIGEANTS OU SES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	114
15.5	PRÊTS ET GARANTIES ACCORDÉS AUX DIRIGEANTS	114

15.1 MONTANT GLOBAL DES RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS AUX DIRIGEANTS

15.1.1 Jetons de présence

Au titre de l'exercice social clos le 31 décembre 2007, le montant des jetons de présence attribué aux membres du Conseil d'administration de la Société s'est élevé à 770 000 euros payés en 2007 pour la première moitié et au 1^{er} trimestre 2008 pour la seconde moitié. La répartition de ce montant a été la suivante :

- Anne Beaufour : 85 000 euros ;
- Henri Beaufour : 50 000 euros ;
- Alain Béguin : 65 000 euros ;
- Jean-Luc Bélingard : 70 000 euros ;
- Hervé Couffin : 65 000 euros ;
- Antoine Flochel : 150 000 euros ;

- Gérard Hauser : 50 000 euros ;
- Pierre Martinet : 50 000 euros ;
- René Merkt : 35 000 euros ;
- Yves Rambaud : 100 000 euros ;
- Klaus-Peter Schwabe : 50 000 euros.

La société Mayroy (voir paragraphe 18.1 du présent document de référence) a versé, au titre de l'exercice 2007, des jetons de présence d'un montant de 25 000 euros à Klaus-Peter Schwabe et d'un montant de 50 000 euros chacun à Anne Beaufour et Antoine Flochel au titre de leur mandat d'administrateur de Mayroy. Le paiement des jetons de présence est intervenu en 2008.

15.1.2 Rémunération du Président-Directeur général

Les bases de la rémunération de Jean-Luc Bélingard en qualité de mandataire social de la Société ont été déterminées par le Conseil d'administration lors des réunions du 15 septembre 2005, du 16 mars 2006, du 21 juin 2006, du 16 mars 2007 et 26 février 2008. Cette rémunération comprend notamment le versement d'un bonus cible de 375 000 euros dans une fourchette de 0 à 563 000 euros pour l'exercice 2007, attribué sur la base de critères de performance et le bénéfice d'une clause d'indemnité de départ d'un montant équivalent à trente mois de rémunération au titre du mandat social sous certaines conditions (voir le paragraphe 15.4 du présent document de référence). Le bonus cible est attribué sur la base de critères qualitatifs et quantitatifs déterminés annuellement par le Conseil d'administration.

Le 26 février 2008, le Conseil d'administration de la Société a :

- d'une part, arrêté le bonus du Président-Directeur général au titre de son mandat social pour 2007 à la somme de 443 000 euros et fixé son bonus cible pour 2008 à la somme de 450 000 euros, dans une fourchette de 0 à 675 000 euros ;
- d'autre part, décidé les critères de détermination du bonus au titre de son mandat social pour l'exercice 2008 : deux tiers de ce bonus sont assis sur l'atteinte de niveaux de chiffre d'affaires, de résultat opérationnel, de flux de trésorerie généré par l'activité et de résultat dilué par action. Le solde du bonus est assis sur des critères qualitatifs, en matière de gouvernement d'entreprise, d'implantation du Groupe aux États-Unis, d'actifs de R&D que le Groupe n'a pas vocation à développer seul, de stratégies pour la franchise médecine générale du Groupe.

En outre, Jean-Luc Bélingard, au titre de son contrat de travail conclu le 18 juillet 2005 avec la Société perçoit une rémunération annuelle fixe de 630 000 euros bruts (plus une prime d'expatriation) et des avantages en nature représentant un montant global annuel brut d'environ 150 000 euros.

Il bénéficie également d'une clause d'indemnité de départ, sous certaines conditions (voir le paragraphe 15.4 du présent document de référence), d'un montant équivalent à trente mois de rémunération au titre de son contrat de travail.

Jean-Luc Bélingard bénéficie enfin de l'engagement de retraite supplémentaire en vigueur au sein de la Société qui consiste à attribuer, lors du départ en retraite, une rente calculée par référence à l'ancienneté figurant au contrat de travail, soit le 1^{er} janvier 1995, au taux de 0,6 % par année, sur la partie de la rémunération inférieure à 8 PASS « Plafond Annuel de la Sécurité Sociale » (le PASS au titre de l'année 2007 s'élevant à 32 184 euros) et au taux de 1 % sur la partie de la rémunération supérieure à 8 PASS, appliquée à la rémunération des douze derniers mois d'activité.

Les rémunérations et avantages de toute nature attribués à Jean-Luc Bélingard, au cours de l'exercice social clos le 31 décembre 2007 se sont élevés à 1 338 819 euros, hors participation, à savoir : un salaire annuel de 630 006 euros, une prime d'expatriation de 101 479 euros, des avantages en nature d'un montant total de 167 334 euros, un bonus de 370 000 euros au titre de son mandat social de 2006, et 70 000 euros à titre de jetons de présence.

Par ailleurs, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement des actions à Jean-Luc Bélingard (voir les paragraphes 15.2 et 21.1.4.2 du présent document de référence) ainsi que des options de souscription et d'achat d'actions (voir les paragraphes 15.3.2 et 15.3.3 du présent document de référence).

Conformément à la loi du 30 décembre 2006, le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 12 décembre 2007, a fixé à M. Jean-Luc Bélingard un nombre d'actions à conserver correspondant à 20 % de la plus-value nette d'acquisition qui serait dégagée lors des cessions des actions gratuites attribuées le 12 décembre 2007.

15.1.3 Rémunération des autres mandataires sociaux

À l'exception des jetons de présence (voir le paragraphe 15.1.1 du présent document de référence), les autres mandataires

sociaux ne perçoivent pas de rémunération, ni d'avantage en nature.

15.2 ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ ATTRIBUÉES GRATUITEMENT AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'Actions Gratuites Ipsen (décrites au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de

référence). Le tableau ci-dessous décrit, au 31 décembre 2007, l'ensemble des Actions Gratuites Ipsen octroyées aux mandataires sociaux de la Société :

	Date d'attribution des droits aux actions	Date d'attribution définitive des actions	Nombre d'actions à conserver ⁽²⁾	Nombre d'actions octroyées
Jean-Luc Bélingard	06/12/2005	06/12/2007 ⁽¹⁾	NA	11 000
	12/12/2006	12/12/2008	NA	11 000
	12/12/2007	12/12/2009	Équivalent à 20 % de la plus-value nette d'acquisition déagée lors de la cession	11 000
Total				33 000

(1) Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a constaté la réalisation des conditions suspensives conditionnant l'attribution définitive des actions gratuites.

(2) Conformément aux dispositions législatives et à la décision du Conseil d'administration du 12 décembre 2007.

15.3 OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACQUISITION D'ACTIONS OCTROYÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

15.3.1 Options Mayroy

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'options de souscription d'actions de la société Mayroy (les « Options Mayroy »),

société mère de la Société. Le tableau ci-dessous décrit, au 31 décembre 2007, l'ensemble des Options Mayroy octroyées aux membres du Conseil d'administration de la Société :

	Prix d'exercice ⁽¹⁾	Périodes d'exercice ⁽²⁾	Actions Mayroy auxquelles donnent droit les Options Mayroy	Nombre d'Options Mayroy exercées
Jean-Luc Bélingard	24,44 €	du 05/12/2006 au 25/03/2014	496 800	0
Total			496 800	0

(1) Prix moyen d'exercice par action, en euros.

(2) Les Options Mayroy ayant étant attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.

Dans l'hypothèse où les Options Mayroy deviendraient exerçables, le mécanisme de liquidité offert aux titulaires de ces Options Mayroy par le Protocole Mayroy et décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, permettrait aux mandataires sociaux de la Société titulaires

d'Options Mayroy de se voir attribuer, par la société Mayroy, en échange de leurs actions Mayroy souscrites sur exercice desdites options, un nombre maximum de 600 392 actions existantes de la Société actuellement détenues par la société Mayroy.

15.3.2 Options Ipsen

Certains mandataires sociaux de la Société, comme certains salariés du Groupe, sont titulaires d'options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société (les « Options Ipsen »). Le

tableau ci-dessous décrit, au 31 décembre 2007, l'ensemble des Options Ipsen octroyées aux mandataires sociaux de la Société :

	Nature des options	Prix d'exercice ⁽¹⁾	Périodes d'exercice	Actions Ipsen auxquelles donnent droit les Options	Nombre d'Options Ipsen exercées
Jean-Luc Bélingard	Options de souscription	33,21 €	Du 12 décembre 2010 au 12 décembre 2018	133 333	0
	Options d'achat	35,86 €	Du 12 décembre 2011 au 12 décembre 2018	133 333	0
	Options d'achat	38,73 €	Du 12 décembre 2012 au 12 décembre 2018	133 334	0
Total				400 000	0

(1) Prix moyen d'exercice par action, en euros.

15.3.3 Options Tercica Inc.

En conséquence de la démission de son mandat de Director effective le 1^{er} octobre 2007, Jean-Luc Bélingard, a perdu

l'ensemble des options de souscription qui lui avaient été attribuées par cette société en octobre 2006.

15.4 CONVENTIONS CONCLUES PAR LE GROUPE AVEC SES DIRIGEANTS OU SES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Dans le cadre du mécanisme de liquidité des Options Mayroy décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, la Société a conclu une convention avec Société Générale Bank & Trust (SGBT) et Mayroy dont l'objet est de confier à SGBT la gestion du mécanisme de liquidité des Options Mayroy. Cette convention a été approuvée par le Conseil d'administration de la Société le 26 septembre 2005.

Dans le cadre de cette convention, la Société s'est notamment engagée, d'une part, à fournir à Mayroy et à SGBT toutes les informations en sa possession nécessaires à la mise en œuvre de ce mécanisme de liquidité et, d'autre part, à assurer auprès des salariés du Groupe titulaires d'Options Mayroy le bon déroulement du mécanisme de liquidité.

Dans le cadre de cette convention, la Société s'est également engagée, d'une part, à prendre en charge les frais et honoraires de SGBT et, d'autre part, à indemniser Mayroy de tout dommage de quelque nature que ce soit que Mayroy supporterait en cas de transmission par la Société à SGBT d'informations erronées en exécution de ses obligations.

Cette convention se poursuit en 2007.

Préalablement à l'introduction en Bourse, le Conseil d'administration, lors de la séance du 15 septembre 2005, a approuvé le bénéfice de l'engagement du complément de retraite en vigueur dans la Société et l'indemnité de départ allouée au Président-Directeur général. Cette indemnité est équivalente à trente mois de rémunération au titre du mandat social ainsi que du salaire en sus de l'indemnité prévue par la convention collective de l'entreprise. Cette convention a été ratifiée par l'Assemblée générale des actionnaires le 2 juin 2006.

Conformément à la loi du 30 décembre 2006, le Conseil du 12 décembre 2007 a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ de M. Jean-Luc Bélingard la condition de performance suivante :

- maintien à 10 % minimum du taux de marge opérationnelle récurrente Groupe sur les trois dernières années précédant le départ.

Il sera proposé à l'Assemblée générale du 4 juin 2008 d'approuver l'engagement pris à ce titre par la Société.

15.5 PRÊTS ET GARANTIES ACCORDÉS AUX DIRIGEANTS

Néant.

16

FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

16.1	ORGANISATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	116
16.1.1	Organisation du Conseil d'administration	116
16.1.2	Direction générale	118
16.1.3	Comité de Direction	119
16.2	CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET LA SOCIÉTÉ	119
16.3	LES COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	119
16.3.1	Les règles communes à l'ensemble des comités	119
16.3.2	Le comité stratégique	120
16.3.3	Le comité des comptes	120
16.3.4	Le comité des nominations et de la gouvernance	121
16.3.5	Le comité des rémunérations	121
16.4	CONTRÔLE INTERNE	121
16.4.1	Rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société	122
16.4.2	Rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil d'administration sur les procédures de contrôle interne	131

16.1 ORGANISATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ

16.1.1 Organisation du Conseil d'administration

■ 16.1.1.1 Membres du Conseil d'administration

Sous réserve des dérogations prévues par la loi, le Conseil d'administration est composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, nommés par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires.

Les administrateurs doivent être propriétaires chacun d'au moins une action de la Société. Si, au jour de sa nomination, un administrateur n'est pas propriétaire du nombre d'actions requis ou si, au cours de son mandat, il cesse d'en être propriétaire, il est réputé démissionnaire d'office, s'il n'a pas régularisé sa situation dans un délai de trois mois.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux Assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire dans les conditions prévues par la loi. Toutefois, lorsque le nombre d'administrateurs en fonction devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonction ou, à défaut, les Commissaires aux comptes doivent convoquer immédiatement l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires à l'effet de compléter l'effectif du Conseil. Les nominations provisoires effectuées par le Conseil d'administration sont soumises à la ratification de la plus prochaine Assemblée générale. Si des nominations provisoires n'étaient pas ratifiées par l'Assemblée générale, les délibérations prises et les actes accomplis par les administrateurs nommés provisoirement, ou avec leur concours, n'en demeureraient pas moins valables. L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

La durée du mandat des administrateurs est de trois années. Les fonctions d'un administrateur prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur. Les membres sortants sont toujours rééligibles.

■ 16.1.1.2 Président du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration élit son Président, parmi ses membres personnes physiques à peine de nullité de la nomination, pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président est rééligible. Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président, pour une durée limitée renouvelable en cas d'empêchement temporaire, et jusqu'à l'élection du nouveau Président, en cas de décès.

Il préside ses réunions, organise et dirige ses travaux dont il rend compte à l'Assemblée générale, et exécute ses décisions. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration peut également, parmi ses membres personnes physiques, nommer un Vice-Président, qui préside ses réunions en cas d'absence exceptionnelle du Président. À défaut, en cas d'absence du Président, les réunions du Conseil d'administration sont présidées par le doyen d'âge des administrateurs présents.

■ 16.1.1.3 Réunion du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président.

De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, les administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil, et le Directeur général si cette fonction est dissociée de la présidence, peuvent, en indiquant l'ordre du jour de la séance, demander au Président de le convoquer. Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées.

En cas de carence du Président, et uniquement dans ce cas, le Directeur général, ou un Directeur général délégué, ou deux administrateurs au moins, peuvent procéder à la convocation du Conseil d'administration et fixer l'ordre du jour de la séance.

Les convocations sont faites par tous moyens écrits (lettre, télécopie, télex ou transmission électronique), et la convocation doit être délivrée au moins quinze jours à l'avance, sauf cas d'urgence, auquel cas la convocation peut être faite par tous moyens et doit être délivrée au plus tard la veille de la réunion. La convocation peut toutefois être verbale et sans délai si tous les membres du Conseil y consentent.

La réunion a lieu au siège social ou en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil d'administration.

■ 16.1.1.4 Quorum et majorité

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président est prépondérante.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou tout autre moyen de télécommunication dans les limites et sous les conditions fixées par les dispositions légales. En particulier, cette faculté ne peut être utilisée pour les décisions prévues aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce.

■ 16.1.1.5 Pouvoirs

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne suffit pas à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

■ 16.1.1.6 Règlement intérieur

Par décision en date du 12 décembre 2007, le Conseil d'administration a modifié le règlement intérieur adopté initialement le 30 août 2005 dont l'objet est de préciser le rôle et les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration, dans le respect de la loi et des statuts de la Société et des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé. Les principales stipulations de ce règlement intérieur sont décrites ci-dessous.

16.1.1.6.1 Rôle du Conseil

En charge de l'administration de la Société, dans le cadre de ses obligations légales et statutaires, le Conseil :

- examine régulièrement les orientations stratégiques de la Société et du Groupe, ses projets d'investissement, de désinvestissement ou de restructuration interne, la politique générale du Groupe en matière de ressources humaines, en particulier sa politique de rémunération, de participation et d'intéressement du personnel, procède annuellement à l'appréciation des performances de la Direction de l'entreprise et est consulté sur le recrutement des membres de la Direction ;
- approuve les acquisitions ou cessions de participations ou d'actifs, les accords de partenariat, d'alliance ou de coopération en matière de recherche, de développement, d'industrie et de commerce et, d'une façon générale, toute opération ou tout engagement susceptible d'affecter significativement la situation financière ou opérationnelle du Groupe ou ses orientations stratégiques ;
- est tenu informé par son Président et par ses comités de tous les événements significatifs concernant la marche des affaires, la situation financière et la trésorerie de la Société et du Groupe ;
- veille à la bonne information des actionnaires et du public, notamment par le contrôle qu'il exerce sur les informations données par la Société ; à ce titre, il définit la politique de communication de la Société, notamment en ce qui concerne le rythme de publication des informations financières relatives au Groupe ;
- s'assure que la Société dispose de procédures fiables d'identification, d'évaluation et de suivi de ses engagements et risques, y compris hors bilan, et d'un contrôle interne approprié.

16.1.1.6.2 Membres du Conseil

Chaque administrateur doit consacrer le temps et l'attention nécessaires à l'exercice de son mandat et participer aux réunions du Conseil et du ou des comités dont il est membre.

Le rapport annuel indique les mandats exercés par les membres du Conseil d'administration et rend compte de leur assiduité aux réunions du Conseil et des comités.

Le Conseil doit être composé d'administrateurs choisis pour leur compétence et leur expérience au regard de l'activité de la Société et du Groupe.

Un administrateur est indépendant s'il satisfait aux critères suivants à la date où sa qualité est appréciée :

- n'être ni salarié, ni dirigeant, ni lié étroitement à un dirigeant d'une entité du Groupe ou d'une entité contrôlant la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ;
- n'être ni dirigeant, ni lié étroitement à un dirigeant d'une société dans laquelle une entité du Groupe exerce, directement ou indirectement, un mandat social ;
- n'être ni client, ni fournisseur, ni prestataire de services du Groupe significatif, ni membre d'une entreprise cliente, fournisseur ou prestataire de services significatif du Groupe ;
- ne pas (i) représenter un actionnaire détenant, (ii) être membre d'une entité détenant, directement ou indirectement, ou (iii) détenir, directement ou indirectement, une participation dans la Société supérieure à cinq pour cent du capital ou des droits de vote de la Société.

Les notions de dirigeant et de lien étroit avec un dirigeant sont celles définies par l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier.

Le Conseil vérifie, au moins annuellement, quels administrateurs remplissent ces critères d'indépendance, et porte les conclusions de cet examen à la connaissance des actionnaires (i) chaque année lors de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes annuels et (ii) lors des Assemblées générales appelées à statuer sur la nomination de nouveaux administrateurs ou la ratification d'administrateurs cooptés par le Conseil.

Les membres du Conseil peuvent assister à des formations sur les spécificités de l'entreprise, son ou ses métiers et son secteur d'activité, que la Société organise spontanément ou à la demande du Conseil.

Avant d'accepter ses fonctions, chaque administrateur doit s'assurer qu'il a pris connaissance des obligations générales ou particulières de sa charge. Il doit notamment prendre connaissance de la loi applicable, des statuts de la Société et du règlement intérieur du Conseil qui s'impose à lui, dans toutes ses stipulations.

Tout administrateur a l'obligation de faire part au Conseil de toute situation de conflit d'intérêts, même potentiel, entre lui et la Société ou le Groupe et doit, lorsqu'il ne s'agit pas d'une convention courante conclue à des conditions normales, s'abstenir de participer au vote par le Conseil des délibérations correspondantes.

Tout administrateur doit participer à la détermination des orientations de l'activité de la Société et du Groupe et exercer un contrôle sur leur mise en œuvre. Il doit exercer une surveillance vigilante et efficace de la gestion de la Société et du Groupe.

Tout administrateur est tenu à une obligation générale de discrétion en ce qui concerne les délibérations du Conseil et de ses comités. Il en est de même pour toutes informations ou documents qui lui sont communiqués, adressés ou remis, pendant les séances ou en dehors de celles-ci, dans le cadre de ses fonctions au sein du Conseil ou de ses comités ou de sa participation à leurs délibérations, dès lors que ces informations ne sont pas publiques. Cette obligation de discrétion subsiste même après la fin de son mandat.

Tout administrateur s'oblige à respecter toutes les règles boursières destinées à prévenir tout abus de marché préjudiciable aux intérêts ou à l'image de la Société ou du Groupe.

Tout administrateur doit s'abstenir d'effectuer des opérations sur tous titres de toutes sociétés à propos desquelles il dispose, de par ses fonctions, d'informations non publiques et susceptibles d'avoir une influence sur le cours de bourse de la ou des valeurs concernées.

La Société communique régulièrement aux administrateurs les nouvelles obligations qui leur incombent.

16.1.1.6.3 Fonctionnement du Conseil

Le Conseil se réunit au moins une fois par trimestre au siège social ou en tout autre lieu indiqué par la convocation. Les administrateurs peuvent participer aux réunions par tous les moyens autorisés par la loi ou par les statuts.

Une fois par an, le Conseil débat de son fonctionnement en session restreinte et, hors la présence du Président du Conseil, du Directeur général et des membres de la Direction, de la performance des dirigeants du Groupe, dont le Directeur général. Il peut solliciter la réalisation d'une évaluation par un consultant extérieur.

Cette session restreinte est préparée par le comité des nominations et de la gouvernance, en liaison avec le Vice-Président du Conseil ou un administrateur spécialement nommé à cet effet.

16.1.1.6.4 Moyens du Conseil

Le Conseil d'administration peut constituer des comités spécialisés temporaires ou permanents, qui sont composés

d'administrateurs qu'il nomme, au nombre minimum de trois et au nombre maximum de six et dont il désigne le Président. Ces comités lui soumettent leurs avis et propositions et lui rendent compte de leurs travaux.

Dans le but d'un contrôle efficace et prudent de la gestion de la Société et du Groupe, le Conseil peut entendre les principaux dirigeants du Groupe, mandataires sociaux ou non. Il peut se faire communiquer tous rapports, documents et études réalisés par le Groupe et solliciter, sous réserve du respect de la confidentialité nécessaire, toutes études techniques extérieures aux frais de la Société.

Les administrateurs peuvent, collectivement ou individuellement, sur tous sujets, solliciter des avis des dirigeants du Groupe, après en avoir informé le Président du Conseil et, hors la présence de ce dernier, rencontrer ces mêmes dirigeants.

Les administrateurs peuvent de même, collectivement ou individuellement, demander au Président les informations qui leur paraissent nécessaires, si cette communication n'est pas empêchée par les règles de prudence en matière de confidentialité.

Les administrateurs sont destinataires de toute information pertinente et notamment d'un *reporting* mensuel, des revues de presse et des rapports d'analyse financière.

Ils sont également destinataires d'une information régulière concernant tout changement de réglementation en matière de gouvernance.

Le rapport annuel comprend chaque année un exposé sur l'activité et le fonctionnement du Conseil et de ses comités au cours de l'exercice écoulé.

16.1.1.6.5 Les comités permanents du Conseil

Le Conseil a institué quatre comités permanents : un comité stratégique, un comité des comptes, un comité des rémunérations et un comité des nominations et de la gouvernance. Les principales caractéristiques de ces comités, telles que définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration, sont précisées au paragraphe 16.3 du présent document de référence.

16.1.2 Direction générale

■ 16.1.2.1 Le Directeur général

16.1.2.1.1 Nomination et révocation

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général, il procède à la nomination du Directeur général, fixe la durée de son mandat et, le cas échéant, détermine les limitations de ses pouvoirs.

Le Directeur général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages et intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur général est soumis aux dispositions de l'article L. 225-94-1 du Code de commerce relatives à l'exercice simultané de mandats de Directeur général, de membre du Directoire, de Directeur général unique, d'administrateur ou

de membre du Conseil de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège sur le territoire français.

Lorsque la Direction générale est assumée par le Président du Conseil d'administration, les dispositions relatives au Directeur général lui sont applicables.

16.1.2.1.2 Pouvoirs

Le Directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Le Directeur général représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu

des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne suffit pas à constituer cette preuve.

■ 16.1.2.2 Les Directeurs généraux délégués

Sur proposition du Directeur général, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur général avec le titre de Directeur général délégué.

Le nombre maximum des Directeurs généraux délégués est fixé à cinq.

En accord avec le Directeur général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs accordés aux Directeurs généraux délégués.

À l'égard des tiers, le ou les Directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur général.

Sur proposition du Directeur général, les Directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur général, sauf décision contraire du Conseil d'administration, les Directeurs généraux délégués conservent leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur général.

16.1.3 Comité de Direction

Il existe au sein du Groupe un comité de Direction qui a vocation à gérer les affaires courantes de la Société et assurer une parfaite coordination des différentes actions scientifiques, juridiques, financières, commerciales et stratégiques entreprises par le Groupe.

Le comité de Direction a, en outre, en charge d'assurer la cohérence dans la gestion des affaires du Groupe et de veiller

aux côtés du Président du Conseil d'administration à la mise en œuvre des décisions de ce Conseil. Ce comité de Direction est composé des personnes suivantes : Jean-Luc Bélingard, Eric Drapé, Claire Giraut, Christophe Jean, Frédéric Babin, Jacques-Pierre Moreau et Stéphane Thiroloix.

16.2 CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ET LA SOCIÉTÉ

À la connaissance de la Société, il n'existe, à ce jour, aucun contrat de service conclu entre la Société ou l'une de ses

filiales et l'un des membres du Conseil d'administration et de Direction de la Société.

16.3 LES COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

16.3.1 Les règles communes à l'ensemble des comités

- Les membres des comités, choisis parmi les administrateurs, sont nommés à titre personnel, pour la durée de leur mandat d'administrateur. Ils ne peuvent se faire représenter. Ils peuvent être remplacés ou révoqués à tout moment par le Conseil. Leurs mandats sont renouvelables. Un même administrateur peut être membre de plusieurs comités.
- Le Président de chaque comité est nommé parmi ses membres par le Conseil d'administration.
- Sous réserve des règles particulières qui lui sont applicables, chaque comité définit la fréquence de ses réunions, qui se tiennent au siège social ou en tout autre lieu décidé par son Président qui le convoque et fixe l'ordre du jour de sa réunion.

Un comité ne peut se réunir que si la moitié de ses membres au moins y participent, par l'un quelconque des moyens permis par la loi ou les statuts pour la participation des administrateurs aux réunions du Conseil.

Le Président d'un comité peut inviter l'ensemble des membres du Conseil à assister à une ou plusieurs de ses séances ainsi que tout autre personne. Seuls les membres du comité prennent part à ses délibérations.

- Le procès-verbal de chaque réunion d'un comité est établi par le secrétaire du Conseil, sous l'autorité du Président du comité. Il est transmis à tous ses membres. Les Présidents des comités rendent compte au Conseil des travaux des comités qu'ils président dans les conditions que celui-ci détermine.
- Dans son domaine de compétence, chaque comité émet des propositions, recommandations ou avis.

À cette fin, il peut procéder ou faire procéder, aux frais de la Société, à toutes études externes susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil.

Il rend compte au Conseil de ses travaux à chacune de ses réunions.

Un résumé de l'activité de chaque comité figure dans le rapport annuel.

- La rémunération des membres et du Président de chaque comité est fixée par le Conseil et prélevée sur le montant global annuel de ses émoluments.
- Chaque comité statue en cas de besoin sur ses autres modalités de fonctionnement. Il s'assure périodiquement que ses règles et modalités de fonctionnement lui permettent d'aider le Conseil à délibérer valablement sur les sujets de sa compétence et peut proposer au Conseil une modification de son règlement intérieur.

16.3.2 Le comité stratégique

- Le comité stratégique a pour mission :
 - d'étudier toutes les questions stratégiques intéressant la Société et le Groupe, en matière de Recherche et de Développement, en matière industrielle, en matière commerciale et financière et en matière d'alliances et de partenariats de toutes natures ;
 - d'étudier tous les projets significatifs d'investissement, de désinvestissement, de restructuration, d'alliance ou de partenariat ;
 - de faire au Conseil tous rapports, d'émettre tous avis et de faire toutes recommandations, sur toutes les questions entrant dans sa mission.
- Le comité stratégique est composé du Président du Conseil, qui le préside, et de trois administrateurs au minimum et six administrateurs au maximum.
- Le comité stratégique se réunit au moins quatre fois par an, sur convocation de son Président.
- Pour l'accomplissement de ses travaux, le comité stratégique peut entendre les principaux dirigeants du Groupe, mandataires sociaux ou non. Il peut se faire communiquer tous rapports, documents et études réalisés en interne par le Groupe et solliciter par ailleurs, sous réserve du respect de la confidentialité nécessaire, toutes études techniques extérieures aux frais de la Société.

16.3.3 Le comité des comptes

- Le comité des comptes a pour mission :
 - de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et des comptes consolidés, d'examiner et apprécier le périmètre de consolidation et d'examiner et de vérifier la pertinence des règles comptables appliquées au Groupe ;
 - d'examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions ;
 - de contrôler la qualité et le respect des procédures, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes ;
 - de piloter la sélection et le renouvellement des Commissaires aux comptes, de formuler un avis sur le montant des honoraires sollicités par ces derniers et de soumettre au Conseil les résultats de ses travaux ;
 - d'examiner le détail et la pertinence des honoraires versés par la Société et le Groupe aux Commissaires aux comptes et de s'assurer que ces honoraires et les prestations correspondantes ne sont pas de nature à affecter leur indépendance.
 - de prendre connaissance de l'état annuel des contentieux importants.
- Le comité des comptes est composé de trois membres dont deux indépendants au regard des critères visés au paragraphe 16.1.1.6.2 du document de référence choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. Le Conseil désigne le Président du comité parmi ses membres. Celui-ci est également indépendant au regard des critères d'indépendance de la Société.
- Le comité des comptes se réunit au moins quatre fois par an, sur convocation de son Président.
- Dans l'accomplissement de sa mission, le comité des comptes :
 - soumet au Conseil ses propositions de nomination, de rémunération ou de remplacement des Commissaires aux comptes de la Société ;
 - passe en revue avec la Direction et les Commissaires aux comptes de la Société les états financiers trimestriels, semestriels et annuels, les principes et méthodes comptables, les principes et méthodes d'audit et de contrôle interne du Groupe et les analyses et rapports relatifs au *reporting* financier, à la politique comptable et aux communications entre la Direction et les Commissaires aux comptes de la Société ;
 - examine et contrôle les règles et procédures applicables aux conflits d'intérêts, aux dépenses des membres de la Direction et à l'identification et à la mesure des principaux risques financiers, ainsi que leur application et soumet annuellement au Conseil son évaluation ;
 - examine, contrôle et évalue annuellement l'indépendance, les procédures de contrôle, et les difficultés des Commissaires aux comptes de la Société, ainsi que les mesures adoptées pour les résoudre, et surveille de la même manière le fonctionnement de l'audit interne ;
 - plus généralement, examine, contrôle et apprécie tout ce qui est susceptible d'affecter l'exactitude et la sincérité des états financiers.
- Le comité des comptes se fait communiquer à cet effet tous éléments nécessaires ou utiles et entend toutes personnes dont l'audition est nécessaire ou utile à son examen.

16.3.4 Le comité des nominations et de la gouvernance

- Le comité des nominations et de la gouvernance a pour mission :
 - de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement ou le remplacement ou la nomination de nouveaux administrateurs ;
 - de donner un avis sur le recrutement ou le remplacement du Directeur général et des Directeurs généraux délégués le cas échéant ;
 - de préparer, en liaison avec le Vice-Président du Conseil ou un administrateur spécialement nommé à cet effet, la session restreinte annuelle du Conseil d'administration portant sur l'évaluation de son fonctionnement, hors la présence du Président du Conseil, du Directeur général et des membres de la Direction ;
 - de donner un avis sur la liste des administrateurs indépendants du Conseil d'administration.
- Le comité des nominations et de la gouvernance est composé de trois membres choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. Le Conseil désigne le Président du comité des nominations parmi ses membres.
- Le comité des nominations et de la gouvernance se réunit au moins deux fois par an, sur convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil.

16.3.5 Le comité des rémunérations

- Le comité des rémunérations a pour mission :
 - de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations, dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe ;
 - d'être informé du recrutement des principaux membres de la Direction du Groupe autres que le Directeur général et sur la fixation et l'évolution, dans toutes leurs composantes, de leurs rémunérations ;
 - de donner un avis sur le montant et la répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil ;
 - de faire au Conseil toutes recommandations sur la politique de rémunération du Groupe ainsi que les plans d'épargne salariale, les émissions réservées de valeurs mobilières donnant accès au capital et l'octroi d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ou d'actions gratuites ou toutes autres formules équivalentes.
- Le comité des rémunérations est composé de trois membres dont deux indépendants au regard des critères visés au paragraphe 16.1.1.6.2 du document de référence choisis parmi les administrateurs autres que le Président du Conseil. Le Conseil désigne le Président du comité parmi ses membres.
- S'il l'estime utile, le comité des rémunérations peut demander au Président du Conseil de l'assister dans ses délibérations et travaux, sauf lorsqu'il délibère sur la rémunération de ce dernier.
- Le comité des rémunérations se réunit au moins deux fois par an, sur convocation de son Président ou à la demande du Président du Conseil.

16.4 CONTRÔLE INTERNE

La Société se conforme aux dispositions légales en matière de contrôle interne et inscrit sa démarche dans le respect des principes relatifs au gouvernement d'entreprise.

La Société dispose de procédures de contrôle interne tant au plan opérationnel que financier. Le Président du Conseil

d'administration de la Société a établi un rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société.

16.4.1 Rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société

Mesdames, Messieurs,

Le présent rapport est établi en application de l'article L. 225-37 alinéa 6 du Code de commerce, issu de la loi n° 2005-842 du 26 juillet 2005, qui oblige le Président du Conseil d'administration à rendre compte à l'Assemblée générale annuelle des actionnaires, dans un rapport joint au rapport de gestion, des « conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société ». Le rapport indique en outre les éventuelles limitations que le Conseil d'administration apporte aux pouvoirs du Directeur général.

L'ensemble des informations figurant ci-dessous relatives aux conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, ainsi que des procédures de contrôle interne mises en place par la Société Ipsen, correspondent

La liste des administrateurs de la Société est la suivante :

Nom	Fonction	Nomination
Jean-Luc Bélingard	Président-Directeur général	30/08/2005
Anne Beaufour	Administrateur	30/08/2005
Henri Beaufour	Administrateur	30/08/2005
Alain Béguin	Administrateur	30/08/2005
Hervé Couffin	Administrateur	30/08/2005
Antoine Flochel	Administrateur	30/08/2005
Gérard Hauser	Administrateur	14/12/2005
Pierre Martinet	Administrateur	19/09/2005
René Merkt	Administrateur	19/09/2005
Yves Rambaud	Administrateur	30/08/2005
Klaus-Peter Schwabe	Administrateur	30/08/2005

Antoine Flochel a été nommé Vice-Président du Conseil d'administration lors de la réunion du Conseil d'administration du 30 août 2005.

1.2 Fréquence des réunions

Au cours de l'année 2007, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni à dix reprises.

1.3 Convocations et présence des administrateurs

Les administrateurs sont convoqués aux réunions du Conseil par lettre simple au moins quinze jours à l'avance, conformément aux stipulations des statuts de la Société.

Le registre de présence au Conseil d'administration fait apparaître qu'étaient présents ou représentés à chacune des réunions du Conseil tenues en 2007 :

- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 25 janvier 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 23 février 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 16 mars 2007 ;

aux procédures qui ont été mises en place au cours de l'exercice social clos le 31 décembre 2007.

■ 1. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration

Au 26 février 2008, le Conseil d'administration de la Société est composé de onze membres. Le mandat de chacun des administrateurs de la Société expirera à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social qui sera clos le 31 décembre 2007. Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 26 février 2008 a proposé, sur recommandation du comité des nominations et de la gouvernance, à la prochaine assemblée générale annuelle du 4 juin 2008 le renouvellement de l'ensemble des mandats des administrateurs.

- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 11 mai 2007 ;
- 73 % des administrateurs lors de la réunion du 30 mai 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 6 juin 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 29 juin 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 28 août 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 13 novembre 2007 ;
- 100 % des administrateurs lors de la réunion du 12 décembre 2007.

Conformément aux dispositions de l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes de la Société ont été convoqués aux réunions du Conseil examinant ou arrêtant des comptes annuels ou intermédiaires, à savoir :

- la réunion du Conseil du 16 mars 2007 chargée d'arrêter les comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2006 ;

- la réunion du Conseil du 28 août 2007 chargée d'arrêter les comptes semestriels de la Société au 30 juin 2007 ;
- la réunion du Conseil du 26 février 2008 chargée d'arrêter les comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

1.4 Présidence des séances du Conseil d'administration

Toutes les séances du Conseil d'administration ont été présidées par le Président du Conseil, Jean-Luc Bélingard.

1.5 Organisation et fonctionnement des comités spécialisés qui assistent le Conseil d'administration

Lors de sa réunion du 12 décembre 2007, le Conseil d'administration de la Société a modifié le règlement intérieur adopté initialement le 30 août 2005 dont l'objet est de préciser le rôle et les modalités de fonctionnement du Conseil d'administration, dans le respect de la loi et des statuts de la Société et des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé.

En adoptant ce règlement intérieur, le Conseil d'administration a institué quatre comités permanents :

- *un comité stratégique* dont la mission est notamment d'étudier toutes les questions stratégiques intéressant la Société et le Groupe, en matière de recherche et de développement, en matière industrielle, en matière commerciale et financière et en matière d'alliances et de partenariats de toutes natures ;
- *un comité des comptes* dont la mission est notamment, d'une part, d'examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions et, d'autre part, de contrôler la qualité et le respect des procédures, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes ;
- *un comité des nominations et de la gouvernance* dont la mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement ou le remplacement ou la nomination de nouveaux administrateurs, de préparer l'évaluation annuelle du Conseil et de donner un avis sur la liste des administrateurs indépendants ;
- *un comité des rémunérations* dont la mission est notamment de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations, dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe.

Ces quatre comités permanents sont composés de la façon suivante :

- le comité stratégique : Jean-Luc Bélingard (Président), Anne Beaufour, Henri Beaufour, Antoine Flochel et Hervé Couffin. M. Klaus-Peter Schwabe a démissionné de son mandat de membre du comité Stratégique le 26 février 2008 ;
- le comité des comptes : Yves Rambaud (Président), Alain Beguin et Pierre Martinet ;
- le comité des nominations et de la gouvernance : Anne Beaufour (Président), Alain Beguin et Hervé Couffin ;
- le comité des rémunérations : Antoine Flochel (Président), Yves Rambaud et Gérard Hauser.

Au cours de l'exercice 2007, les comités permanents du Conseil se sont réunis dans les conditions suivantes :

- le comité stratégique s'est réuni les 27 avril 2007, 25 octobre 2007 et 30 novembre 2007. Tous les membres étaient présents lors de ces séances, à l'exception d'un administrateur lors de la réunion tenue le 25 octobre 2007. Les ordres du jour de ces réunions ont porté notamment sur la stratégie de croissance externe du Groupe ;
- le comité des comptes s'est réuni les 14 mars 2007, 9 mai 2007, 27 août 2007, 12 novembre 2007, 10 décembre 2007 et 20 décembre 2007. Tous les membres étaient présents lors de ces séances. Les ordres du jour de ces réunions ont porté notamment sur l'examen des comptes de clôture de l'exercice et des comptes intermédiaires, du budget ;
- le comité des nominations et de la gouvernance s'est réuni les 25 janvier 2007, 6 juin 2007 et 30 novembre 2007. Tous les membres étaient présents. Les ordres du jour ont porté principalement sur l'analyse et les recommandations de l'évaluation du Conseil, les renouvellements de mandats des administrateurs à réaliser en 2008 et la situation d'indépendance des administrateurs ;
- le comité des rémunérations s'est réuni les 14 mars 2007, 2 mai 2007, 9 novembre 2007 et 7 décembre 2007. Tous les membres du comité étaient présents lors de ces séances dont les ordres du jour ont porté principalement sur les plans d'options de souscription et/ou d'acquisition d'actions et d'attributions gratuites d'actions, l'examen de la rémunération du Président-Directeur général et des membres du comité de Direction.

1.6 Procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis postérieurement à la réunion qu'ils relatent et sont systématiquement soumis à l'approbation du Conseil lors de sa réunion suivante. Lorsqu'ils ont été approuvés par le Conseil, ils sont signés et retranscrits dans le registre des réunions du Conseil d'administration.

1.7 Évaluation des travaux du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration a procédé à l'évaluation de son mode de fonctionnement.

Une auto-évaluation du mode de fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée lors du Conseil d'administration du 24 janvier 2008. Celle-ci a mis en avant le très bon fonctionnement du Conseil et de ses comités, et son amélioration continue. Les administrateurs ont souligné à nouveau la qualité des débats et des présentations, en insistant sur le fait que les exposés devront désormais systématiquement faire l'objet de synthèses résumées.

■ 2. Mode d'exercice de la Direction générale de la Société et limitations de pouvoirs du Directeur général

Lors de sa réunion du 30 août 2005, le Conseil d'administration a opté pour le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur général. Il n'est en outre pas apporté de limites aux pouvoirs du Président-Directeur général.

Le Président-Directeur général de la Société est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances

au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration. Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers.

Lors de sa réunion du 30 août 2005, le Conseil d'administration a nommé Jean-Luc Bélingard en qualité de Directeur général pour une durée équivalente à celle de son mandat d'administrateur de la Société.

Le Conseil d'administration n'a pas procédé à la nomination de Directeurs généraux délégués.

■ 3. Politique de rémunération

La rémunération des équipes dirigeantes comprend une partie fixe et une partie variable. La partie variable est liée à la performance globale du Groupe et à la réalisation des objectifs personnels du dirigeant. Cette part variable est configurée pour représenter une composante importante de la rémunération totale.

La rémunération de M. Jean-Luc Bélingard, Président-Directeur général, est fixée par le Conseil d'administration, sur proposition du comité des rémunérations.

■ 4. Procédure de contrôle interne

4.1 Périmètre du contrôle interne

Les règles de contrôle interne du Groupe s'appliquent à toutes les filiales (les « Filiales ») de la Société sous contrôle exclusif au sens des normes IFRS. La Société et les Filiales sont ci-après dénommées collectivement le « Groupe ».

4.2 Diligences ayant sous-tendu la préparation du rapport

Ce rapport présente de manière descriptive le système de contrôle interne mis en place par le Groupe. D'une façon générale, ce rapport a été élaboré avec l'appui de la Direction financière, à partir d'un recensement des procédures existantes, effectué sur la base d'entretiens menés avec les principaux responsables des fonctions de l'entreprise et grâce à la consultation de la documentation disponible concernant les sujets traités.

4.3 Objectifs de la Société en matière de procédures de contrôle interne

Le contrôle interne est une activité définie et mise en œuvre par la Direction générale et les employés du Groupe dont l'objectif est de fournir aux actionnaires, aux administrateurs et aux dirigeants une assurance raisonnable sur la réalisation des objectifs suivants :

- atteinte et amélioration des objectifs de performance opérationnelle, y compris la protection des actifs du Groupe ;
- fiabilité des états financiers ; et
- conformité des activités aux lois et règlements applicables.

Le contrôle interne doit donner une assurance raisonnable quant à la réalisation des objectifs et ne peut cependant pas fournir une garantie absolue que ces objectifs seront atteints.

Afin d'atteindre ces objectifs, la Direction du Groupe a déterminé et mis en œuvre les principes généraux de contrôle interne suivants :

4.3.1. Environnement de contrôle

Ce principe est relatif à la nécessité pour chaque filiale du Groupe de s'engager à maintenir et à développer un contrôle interne fiable et efficace et constitue le fondement de tous les

dispositifs de contrôle interne mis en place au sein du Groupe. Les critères comprennent l'intégrité, les valeurs éthiques, la philosophie des dirigeants et *managers* et leur style opérationnel, l'attribution de l'autorité et des responsabilités, ainsi que l'attention apportée par les dirigeants et *managers* à la supervision des activités, la qualité des informations diffusées au sein du Groupe et la transparence de leur gestion.

4.3.2. Évaluation du risque

Le processus de gestion des risques a été défini notamment selon les différents éléments décrits dans la deuxième version du référentiel de contrôle interne défini par le *Committee of Sponsoring of the Treadway Commission* (« COSO II »).

La cartographie des risques opérationnels, qui constitue la première étape de la gestion des risques, a commencé à être déployée en 2006 sur le périmètre industriel du Groupe, et a continué d'y être déployée en 2007. Elle a également été étendue à la Direction du Développement du Groupe sur le périmètre de l'activité de pharmacovigilance. Cette cartographie a permis l'identification des risques des entités concernées, puis l'analyse de l'impact potentiel et de la probabilité de réalisation des risques ainsi identifiés, ainsi que des mesures mises en œuvre pour en limiter l'impact potentiel. Pour chacun des risques identifiés, un responsable a été désigné au niveau du site concerné pour en assurer le suivi et veiller, le cas échéant, à l'application des mesures de protection correspondantes. La coordination du processus et sa documentation sont assurées par le service « Assurances et Gestion des Risques » du Groupe. L'actualisation des cartographies industrielles et le déploiement au sein de la Direction du Développement se poursuivra en 2008.

Le Groupe a également conduit en 2007 une analyse des risques juridiques susceptibles de résulter de ses activités. Cette analyse a été menée par la Direction des affaires juridiques en collaboration avec la Direction du Groupe et un plan d'action pluriannuel a été élaboré sur la base de la cartographie des risques ainsi établie. Ce plan d'action est décrit au paragraphe 4.4.2.2 ci-dessous.

4.3.3. Activités de contrôle

Ce principe est relatif à l'ensemble des procédures et règles de contrôle qui assurent que les risques sont pris en compte et que les directives de la Direction du Groupe sont mises en application.

4.3.4. Information et communication

Ce principe est relatif aux activités permettant d'identifier, de collecter et de communiquer l'information pertinente pour pouvoir assumer les responsabilités corrélatives et afin que des décisions informées puissent être prises.

4.3.5. Pilotage

Ce principe est relatif à l'évaluation périodique des contrôles, grâce aux activités de supervision exercées par la Direction, notamment au sein du comité de Direction et de ses comités spécialisés.

4.4 Organisation générale du contrôle interne

Le Groupe exerce son activité dans un secteur unique et présente une intégration verticale de ses métiers. Au sein de ses métiers, présentés ci-dessous, le Groupe est organisé de manière déconcentrée en sous-ensembles autonomes (les « *Business Units* ») dotés d'un réel pouvoir de décision, les options stratégiques étant toutefois préparées et arrêtées pour l'ensemble du Groupe.

Les métiers du Groupe sont :

- la Recherche et le Développement pharmaceutique ;
- les affaires industrielles ;
- les activités de *marketing* et ventes, organisées géographiquement par pays ou groupe de pays, en fonction de leur taille et de la maturité de leur développement.

Les fonctions centrales sont :

- la Direction générale ;
- le département de planning stratégique ;
- le département *marketing* stratégique ;
- la Direction financière, comprenant notamment le Secrétariat général, la Direction des relations Investisseurs, la Direction Fiscale, l'audit interne et la Direction des services informatiques du Groupe ;
- la Direction du *Business Development* ;
- la Direction des affaires juridiques ;
- la Direction de la propriété intellectuelle ;
- la Direction des ressources humaines ;
- la Direction de l'information ;
- la Direction des affaires publiques et de la communication.

Les *Business Units* sont animées par trois types de processus :

- les processus opérationnels qui déclinent les métiers du Groupe autour des processus majeurs que sont la découverte, le développement et l'enregistrement des médicaments, la production et la gestion de la chaîne d'approvisionnement (*supply chain*) des médicaments ainsi que la promotion et la commercialisation des médicaments ;
- les processus de pilotage qui relèvent de la Direction générale du Groupe et concernent l'organisation, la planification, l'élaboration, la communication et le suivi de la stratégie du Groupe ;
- les processus support qui contribuent à l'optimisation et au contrôle des processus opérationnels et à la protection des actifs du Groupe : finance, ressources humaines, affaires publiques et communication, gestion des affaires juridiques, et gestion du secrétariat général.

Le Groupe exerce ses activités au plan international, ce qui génère des risques qui sont décrits au paragraphe 4.1.11 du présent document de référence. Ces risques sont gérés au sein des *Business Units* avec un support et un contrôle exercé au niveau des fonctions centrales.

4.4.1 Le contrôle interne mis en œuvre par les comités

4.4.1.1 Le Conseil d'administration et ses comités spécialisés

La mission du Conseil et de ses comités spécialisés, ainsi que l'organisation et le fonctionnement de la Direction générale, ont été présentés dans la première partie de ce rapport.

Une évaluation du mode de fonctionnement du Conseil d'administration a été réalisée lors du Conseil d'administration du 24 janvier 2008. Celle-ci a mis en avant le fonctionnement très satisfaisant du Conseil et de ses comités, et son amélioration continue. Les administrateurs ont souligné à nouveau la qualité des débats et des présentations, en insistant sur

le fait que les exposés devront désormais systématiquement faire l'objet de synthèses résumées.

4.4.1.2 Le comité de Direction

Il existe au sein du Groupe un comité de Direction qui a vocation à gérer les affaires courantes de la Société et assurer la coordination des différentes actions scientifiques, commerciales, stratégiques, juridiques et financières entreprises par le Groupe.

Sous la direction du Président-directeur général, il pilote la stratégie et la performance du Groupe, revoit et autorise les opérations qui lui sont soumises et fixe les objectifs des Directions opérationnelles et fonctionnelles. Le comité de Direction est également chargé de fournir au Conseil d'administration des informations et des recommandations sur les sujets relatifs à la stratégie et à l'activité du Groupe.

Le comité de Direction a en outre en charge d'assurer la cohérence dans la gestion des affaires du Groupe et de veiller, aux côtés du Président-Directeur général, à la mise en œuvre des décisions du Conseil d'administration.

Le comité de Direction est composé de la façon suivante :

- Président-Directeur général : Jean-Luc Bélingard ;
- Directeur administratif et financier : Claire Giraut ;
- Directeur des ressources humaines : Frédéric Babin ;
- Directeur des opérations : Christophe Jean ;
- Directeur Découverte et Innovation : Jacques-Pierre Moreau ;
- Directeur du *Corporate Development* : Stéphane Thiroloix ;
- Directeur de la production et de l'approvisionnement : Eric Drapé.

Le comité de Direction se réunit en général deux fois par mois.

Des comptes-rendus, rédigés à l'issue de chaque réunion, sont diffusés aux membres du comité, et, de manière sélective, aux collaborateurs chargés de mener à bien les actions décidées.

Le comité de Direction examine la situation financière et la trésorerie prévisionnelle du Groupe compte tenu des risques décrits aux paragraphes 4.1.10 et 4.4 du présent document de référence.

Le comité de Direction s'assure également de la situation des cadres dirigeants et scientifiques essentiels du Groupe compte tenu des risques décrits au paragraphe 4.1.12 du présent document de référence.

Le comité de Direction est assisté dans sa mission par des comités techniques dont le rôle est décrit ci-après.

4.4.1.3 Le comité de Management (Management Committee)

Ce comité a été instauré en 2007 sous l'égide du Président-Directeur général et du comité de Direction. Il se réunit six fois par an. Il est composé des membres du comité de Direction, et des principaux responsables du Groupe. Ses quatre missions sont d'assurer le déploiement et la mise en œuvre des décisions du comité de Direction, d'assister le comité de Direction en communiquant dans l'organisation des projets lui étant soumis, de promouvoir les interactions entre les différents départements et de surveiller la performance opérationnelle du Groupe.

4.4.1.4 Les Disease Area Teams (DAT) et la Strategy Team

Sous l'autorité du comité de Direction du Groupe, les DAT ont pour objectif d'élaborer et de piloter la stratégie du Groupe dans ses domaines thérapeutiques ciblés. Les DAT regroupent de manière transversale des représentants des métiers du Groupe. Elles concentrent leurs travaux sur l'évaluation des besoins des marchés et des patients, sur la connaissance scientifique des domaines thérapeutiques concernés ainsi que sur l'identification et la qualification d'opportunités de croissance externe dans le cadre des priorités stratégiques du Groupe.

Les *Ipsen Strategy Teams* jouent un rôle similaire dans le cadre des activités de médecine générale.

Cette organisation évoluera courant 2008 avec la création – en lieu et place des DAT et de la *Strategy Team* – d'une Equipe de Gestion de Portefeuille (*Portfolio Management Teams*) (PMT) pour chacun des quatre domaines thérapeutiques concernés. En complément des objectifs d'élaboration de la stratégie des équipes actuelles, chaque PMT sera également responsable de la coordination de la mise en œuvre de cette stratégie. Une nouvelle fonction de responsable de PMT est créée, qui rendra compte des résultats obtenus au Comité de Direction.

4.4.1.5 Strategic Product Planning Committee (SPPC)

Le SPPC, sous l'autorité du comité de Direction, est un organe de pilotage du portefeuille de produits en développement et de préparation des opportunités de croissance externe.

Le SPPC est composé de représentants des différents métiers du Groupe, ainsi que des principales fonctions support (finance, juridique, propriété intellectuelle, *business development*).

Il coordonne, évalue et prend des décisions sur les recommandations et informations qui lui sont présentées concernant les projets de Recherche et Développement. Il est notamment décisionnaire pour l'allocation des priorités et des ressources aux différents projets de développement, dans les limites des budgets approuvés par le comité de Direction. Il prépare, en outre, les décisions du comité de Direction sur les opportunités de croissance externe qui lui sont soumises.

Le SPPC s'attache à élargir le portefeuille de produits dont dispose le Groupe et à réduire par conséquent la proportion des deux principaux produits (dont une description figure au paragraphe 4.1.1 du présent document de référence) dans son chiffre d'affaires consolidé. Il intervient également dans le cadre d'une organisation transversale pour veiller au bon déroulement des principaux programmes de développement du Groupe et gère les risques correspondants dont une description figure aux paragraphes 4.1.4. et 4.1.6 du présent document de référence.

Le SPPC rend régulièrement compte de ses actions, afin de s'assurer du respect de la mission qui lui est confiée et de l'atteinte des objectifs établis. Un compte rendu de réunion est établi à l'issue de chaque séance et diffusé à ses membres et au Président-Directeur Général. À l'issue de chacune de ses réunions, les activités et décisions du SPPC sont également présentées au comité de Direction. Deux fois par an, une évaluation formelle est réalisée par les membres du SPPC. Cette évaluation comprend notamment la présentation d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs de performance tels que l'évolution du portefeuille de R&D du Groupe, les caractéristiques des décisions prises et la fréquence des réunions.

4.4.1.6 Le Comité de Préparation des Communications Financières (*Financial Communication Planning Committee* ou FCPC)

Ce comité a pour mission de préparer les éléments de la communication financière récurrente et d'élaborer puis de mettre à jour les projets qui sont soumis pour approbation au comité de Direction. Ses membres sont sollicités par la Direction financière pour participer à l'élaboration et à la validation des principaux documents et publications utilisés par le Groupe dans le cadre de ses contacts avec les marchés.

Les membres permanents de ce comité, placé sous la responsabilité du Directeur administratif et financier, représentent les principales fonctions du Groupe.

4.4.1.7 Le comité de Corporate Disclosure

Ce comité a pour mission de préparer pour le comité de Direction la communication et les déclarations relatives aux événements non prévisibles qui pourraient avoir un impact sensible sur la valorisation du titre Ipsen.

Ce comité est composé de quatre personnes réunissant le Directeur administratif et financier, le Directeur juridique, le Directeur de la communication et le Directeur médical et s'adjoit le cas échéant d'autres participants. Il se réunit selon les besoins et fournit au comité de Direction les éléments nécessaires à sa prise de décision.

4.4.1.8 L'organisation de gestion des alliances

À l'initiative du comité de Direction, des équipes transversales sont nommées afin de surveiller le bon déroulement des principaux projets menés dans le cadre d'alliances avec des tiers et de gérer les risques correspondants, dont une description figure au paragraphe 4.1.7 du présent document de référence. Chaque équipe regroupe, sous l'autorité d'un chef de projet, des représentants des différents métiers concernés, ainsi que des représentants des fonctions support. Chaque équipe constitue un point d'entrée centralisé pour chaque alliance. Ces équipes ont pour objectif de veiller à ce que les alliances conclues par le Groupe se réalisent dans les meilleures conditions conformément aux stipulations des accords conclus. Elles sont également chargées de la bonne coordination des travaux et réunions entre les parties.

Une base de données centralise les informations relatives aux différentes alliances.

Afin de faire face à l'augmentation du volume des alliances et de leurs enjeux, l'organisation évoluera courant 2008 avec une structuration de la gestion des alliances selon les zones géographiques ou la nature des alliances. Quatre responsables totalement dédiés au suivi et à l'animation des alliances seront nommés pour l'Europe, le Japon, l'Amérique du Nord, ainsi que pour la Découverte et l'Innovation. Ils seront rattachés au membre concerné du Comité de Direction du Groupe.

4.4.1.9 Le planning stratégique Groupe

Rattaché au Directeur des opérations, le département du planning stratégique Groupe a pour objectifs de coordonner l'élaboration du plan à quatre ans du Groupe, et de réaliser des études relatives à l'organisation et à l'activité du Groupe ou aux opérations de croissance externe du Groupe. Dans le cadre de sa mission, le planning stratégique prend en compte, en coordination avec la Direction des opérations, la situation concurrentielle du Groupe et en particulier les risques décrits aux paragraphes 4.2.1 et 4.2.9 du présent document de référence. Ses recommandations sont adressées au comité de Direction du Groupe.

4.4.1.10 Les comités opérationnels

Le comité des Opérations est animé par le Directeur des opérations et est composé de responsables de chacune des principales *Business Units* chargées de la commercialisation des produits, ainsi que de représentants des fonctions support. Il se réunit mensuellement pour examiner les performances du Groupe ; il réalise à cette occasion une revue du chiffre d'affaires et des activités de promotion des produits sur les différents marchés locaux et régionaux, ainsi que des principales procédures opérationnelles applicables avant leur mise en œuvre. Cette organisation est déclinée régionalement pour certains groupes de pays.

Le comité de Direction de la production (*Manufacturing Executive Team*) est animé par le Directeur industriel du Groupe et est composé des responsables des sites industriels du Groupe et de leurs directeurs fonctionnels. Cet organe de gouvernance assure deux natures de réunions. Des téléconférences mensuelles sont destinées à analyser les performances du mois antérieur. Six réunions bimestrielles plénières sont destinées à examiner et améliorer la performance industrielle du Groupe au regard des objectifs budgétaires, à analyser la performance financière, effectuer une revue des projets en cours, à traiter tout sujet ponctuel et à revoir les principaux points d'attention relatifs aux sites industriels ou aux produits fabriqués, notamment les risques décrits aux paragraphes 4.2.3 et 4.2.4 du présent document de référence. Le MET contribue également à la communication interne au sein de l'entreprise en relayant des informations entre le comité de Direction et les sites.

Le comité de Développement du Groupe (*Corporate Development Committee*) est animé par le Directeur du Développement du Groupe. Il est composé des responsables des fonctions de Développement Pré-Clinique, Clinique et, Pharmaceutique, des Affaires Réglementaires, du « *Business Development* » et des Affaires Juridiques du Groupe, ainsi que des représentants des Ressources Humaines, du Contrôle de Gestion et de la Recherche Translationnelle. Il se réunit deux fois par mois pour piloter les projets et partenariats du Groupe et décider des évolutions de l'organisation requises par la stratégie du Groupe.

Le *Research Operational Committee* est animé par le Directeur de la Recherche et l'Innovation du Groupe. Ce comité est composé des responsables des fonctions opérationnelles (chimie et biologie de recherche, biotechnologie, recherche translationnelle, innovation galénique) et de support (propriété intellectuelle, informatique de recherche, RH, contrôle de gestion). Il se réunit au minimum mensuellement pour prendre les décisions en matière organisationnelle, budgétaire et technique sur les projets et les partenariats en matière de Recherche et Innovation et pour se prononcer sur des changements fondamentaux de processus ou d'outils. Le comité s'assure également du bon déroulement des programmes de Recherche et Innovation poursuivis par le Groupe, compte tenu de l'existence des risques décrits aux paragraphes 4.1.4, 4.1.6 et 4.2.2 du présent document de référence.

4.4.1.11 Le Code Éthique et le comité d'éthique

À l'initiative du comité de Direction, le Groupe a mis en place le 1^{er} juillet 2005 un code de conduite éthique en affaires (le « Code Éthique ») applicable à l'ensemble des salariés du Groupe. Le Code Éthique expose les principes généraux d'éthique attendus de la part de chacun des employés du Groupe dans le cadre de leur activité professionnelle (droit

de la concurrence, prévention des conflits d'intérêt, relations avec les tiers, cadeaux et divertissements, états financiers et prévention de la fraude) et synthétise les principales dispositions légales existantes relatives aux relations entre le Groupe et les tiers.

Le comité de Direction a corrélativement mis en place un comité d'éthique indépendant de la hiérarchie du Groupe pour laisser la possibilité aux salariés qui le souhaitent de faire part à ce comité de tout fait ou présomption d'irrégularité ou d'infraction au Code Éthique. Le comité d'éthique est doté d'un pouvoir d'investigation de ces signalements et présente les conclusions de ses investigations directement au comité de Direction du Groupe. Ce comité n'a été saisi d'aucune présomption d'irrégularité ou d'infraction au Code Éthique, ni en 2006, ni en 2007.

Le rapport d'activité du comité relatif aux activités de 2006 a été émis par son président à l'intention du Comité de Direction en début d'exercice 2007. Les rôles de conseil, d'assistance et d'investigation du comité d'éthique y sont réaffirmés.

Les actions relatives à l'éthique déployées en interne à compter de 2007, sous l'égide du comité d'éthique auront pour objectif de répondre aux quatre missions suivantes :

- La formation des collaborateurs du Groupe aux valeurs et aux principes éthiques de l'entreprise,
- La vérification de la bonne communication du Code de Conduite Éthique en Affaires dans l'entreprise et la bonne connaissance et application de ses valeurs et principes éthiques,
- Le conseil, l'assistance et l'investigation des requêtes pour tous les salariés du Groupe,
- La proposition des évolutions ou recommandations nécessaires dans le domaine de l'éthique.

À l'issue de la cartographie des risques juridiques décrite au paragraphe 4.3 ci-dessus, le Groupe a élaboré un plan d'action sous la forme d'un programme d'éthique comprenant notamment la dispensation de formations ciblées par fonction pour l'ensemble des collaborateurs. Il a été initié en 2007 sur le thème de droit de la concurrence et les diverses formations initiales se dérouleront jusqu'en 2009 puis deviendront récurrentes. Ce programme d'éthique est décliné en quatre thèmes qui sont:

- la protection de l'innovation par le respect de la propriété intellectuelle et de la confidentialité ;
- l'engagement (ou bien l'objectif) de mieux soigner par l'excellence de nos solutions thérapeutiques, des produits de la plus haute qualité et une information produit complète, sincère et exacte ;
- le respect du droit commercial et du droit de la concurrence ;
- l'intégrité des pratiques.

Il comprend également l'organisation de réunions de discussion au sein de la ligne managériale des unités opérationnelles du Groupe, sur la base d'un guide de discussion illustrant les principes détaillés dans le Code Éthique. Cette initiative a été lancée en décembre 2007.

4.4.2 Le contrôle interne mis en œuvre par les Directions centrales

4.4.2.1 La Direction de la qualité

Au niveau du Groupe, deux entités contribuent particulièrement à la qualité et leur rôle est de soutenir les besoins de l'ensemble du Groupe en matière de Recherche et Développement et d'opérations industrielles.

La première entité, dénommée *International Quality Assurance*, agit sous l'autorité de la Direction de la Recherche et Développement. Elle a pour objectif de s'assurer que les essais cliniques sont réalisés en respectant les bonnes pratiques cliniques (GCP) et les bonnes pratiques de laboratoire (GLP).

La seconde entité, dénommée *Qualité Groupe*, est placée sous l'autorité des opérations industrielles. Elle a pour objectif d'établir des systèmes qualité afin de s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication des produits (GMP), et de vérifier qu'ils sont en cours de développement clinique ou enregistrés.

Ces entités ont établi des protocoles de vérification et d'audit dans leur domaine. Ces protocoles sont destinés à s'assurer de la bonne application de la réglementation et des procédures correspondantes édictées, le cas échéant, par le Groupe, ainsi qu'à communiquer les résultats obtenus à la Direction de la Société. Les paramètres qualitatifs sont évalués avec des indicateurs prédéfinis dans tous les domaines de la qualité.

Par ailleurs, chaque site de production dispose d'une Direction assurance qualité chargée d'établir et de contrôler la conformité des opérations, systèmes et produits. Ces sites disposent également de leurs protocoles d'audit et de mesure de la performance, déclinés d'après les référentiels du Groupe.

4.4.2.2 La Direction des affaires juridiques

La Direction des affaires juridiques a pour objectif la gestion des risques juridiques du Groupe, notamment le suivi des procédures judiciaires et administratives telles que visées au paragraphe 4.3.3 du présent document de référence. Elle joue un rôle d'assistance, d'optimisation et de contrôle dans l'élaboration des engagements contractuels liant le Groupe et les tiers. La Direction des affaires juridiques a mis en œuvre une procédure de saisine qui fixe notamment pour l'ensemble des sociétés du Groupe les modalités selon lesquelles elle doit être consultée de façon impérative.

Elle est également responsable de la gestion de l'ensemble des litiges et contentieux impliquant les sociétés du Groupe et est chargée de la mise en œuvre du programme d'éthique du Groupe.

4.4.2.3 La Direction de la propriété intellectuelle

La Direction de la propriété intellectuelle a pour objectif (i) de protéger les actifs incorporels du Groupe, notamment les inventions, marques, créations immatérielles telles que les logos, les noms de domaine et le savoir-faire et (ii) de défendre et de valoriser le portefeuille de propriété intellectuelle du Groupe en renforçant sa position vis-à-vis des tiers compte tenu notamment des risques décrits aux paragraphes 4.1.5, 4.1.9, 4.1.12, 4.2.5 et 4.2.6 du présent document de référence. Elle joue un rôle de veille, d'information et de Conseil pour la Direction et l'ensemble des sociétés du Groupe, notamment en fournissant des informations stratégiques aidant à définir la politique de propriété intellectuelle associée aux activités du Groupe.

4.4.2.4 La Direction de l'information

La Direction de l'information a notamment pour mission d'élaborer le schéma directeur des systèmes d'information et, dans ce cadre, de développer, mettre en œuvre, exploiter et contrôler les solutions informatiques utilisées au sein du Groupe. Afin de s'assurer de la cohérence et de la pérennité de cet environnement, la fonction de gouvernance des systèmes d'information structure les modes de direction et de fonctionnement en veillant à l'alignement entre portefeuille de projets informatiques et priorités de l'entreprise, en gérant les ressources engagées et en veillant à la sécurité et à la qualité du système d'information.

L'évaluation des performances est réalisée d'une part, au titre de la conformité aux exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique pour les applications impliquées dans la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits et, d'autre part, au titre de la gouvernance des systèmes d'information, grâce à des audits externes ou internes et des diagnostics de la conformité au référentiel interne réalisés par les coordinateurs dans les filiales du Groupe.

En 2007, les actions de renforcement de la gouvernance des systèmes d'information ont porté sur :

- Le diagnostic des pratiques du Groupe [en matière de la gouvernance des systèmes d'information] sur la base du référentiel COBIT et la définition d'un plan d'action pour les trois prochaines années.
- L'élaboration et la mise en œuvre d'une politique de gestion de la sécurité de l'information, de manière à améliorer la protection du patrimoine d'informations de l'entreprise. Une charte d'utilisation des systèmes d'information et des standards techniques de sécurité ont notamment été établis et diffusés au cours de l'exercice 2007, et un plan de formation des collaborateurs à la sécurité de l'information a été établi.
- La définition et la mise en place d'une méthodologie de gestion de projet. L'objectif est de garantir la réalisation des projets conformément aux délais et coûts prévisionnels par l'application des méthodes normées conduisant à l'amélioration des performances des projets et l'harmonisation de leur conduite.

4.4.2.5 La Direction des affaires publiques et de la communication

La Direction des affaires publiques et de la communication a notamment pour mission d'élaborer et de piloter la mise en œuvre de la stratégie de communication du Groupe. Elle établit le programme des actions de communication prioritaires, veille à la cohérence et contrôle l'exactitude et la pertinence de l'information diffusée en interne comme à l'extérieur du Groupe.

Les règles de conduite ont été formalisées, portées à la connaissance de l'ensemble des salariés et font l'objet de présentations spécifiques pour certaines catégories de collaborateurs.

4.4.3 Le contrôle interne mis en œuvre au sein des processus opérationnels

4.4.3.1 Pharmacovigilance

Partie intégrante de la Direction de la Découverte et de l'Innovation du Groupe, la pharmacovigilance est rattachée au Directeur médical du Groupe. Elle a pour objectif la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des produits en développement et commercialisés par le Groupe.

La pharmacovigilance s'assure aussi que les obligations réglementaires du Groupe relatives à ces trois activités sont remplies sur l'ensemble des territoires sur lesquels il opère.

La pharmacovigilance comporte :

- la collecte des effets indésirables signalés et des informations s'y rapportant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité en matière d'emploi des médicaments.

4.4.3.2 Environnement, Santé et Sécurité (EHS)

La politique du Groupe en matière d'environnement, de santé et de sécurité ainsi que les indicateurs de suivi de ces domaines sont élaborés au niveau global par la Direction Groupe « Qualité, Environnement, Santé et Sécurité Groupe ». De plus, chaque site de production et de R&D dispose d'un département EHS chargé de définir les règles internes de prévention en matière d'environnement, de santé et de sécurité. Les départements EHS veillent à la conformité des opérations des sites avec les règlements applicables tels que décrits au paragraphe 4.1.8 de ce document. Ils mettent en place les actions de protection et de prévention permettant d'assurer la sécurité du personnel et la protection de l'environnement afin de pallier, notamment, aux risques inhérents à l'utilisation de matières dangereuses mentionnées au paragraphe 4.1.3 de ce document. En 2007, suite aux audits réalisés en 2006, les sites ont mené des plans d'action d'amélioration en terme d'EHS. Les principaux domaines d'amélioration ont été le maintien de la vigilance en terme d'accidents du travail, une meilleure gestion des déchets (tri, valorisation et recyclage) et la réduction de la consommation d'énergie. Le système unifié de management et de formation prévu fin 2006 a été initié en 2007, notamment avec l'élaboration par les sites de standards communs et le suivi de formations dans leurs domaines d'expertise par les responsables EHS locaux.

La création de la fonction de Directeur Groupe EHS fin 2007 va permettre en 2008 de poursuivre l'harmonisation des systèmes de prévention des sites, l'élaboration des standards et outils communs et le développement des compétences locales.

4.4.3.3 Logistique & achats

La fonction logistique a pour objectif de piloter la performance des flux et des systèmes d'information logistiques, de façon à sécuriser et optimiser l'approvisionnement par les usines des marchés sur lesquels opère le Groupe, notamment compte tenu des risques visés au paragraphe 4.2.4 du présent document de référence.

Grâce au programme de refonte des relations entre les sites de production et les marchés opérationnels mis en œuvre en 2006, le Groupe a harmonisé et formalisé les règles de gestion industrielle. Grâce à la nouvelle organisation et aux procédures et systèmes mis en place, le Groupe a également amélioré la coordination des prévisions de vente, du plan de production industrielle et des stocks de produits finis, ainsi que son contrôle du niveau de ces stocks.

Deux projets majeurs ont également été menés en 2007 pour renforcer la maîtrise des processus, portant sur la rationalisation, la simplification et l'optimisation des transports ainsi que sur la redéfinition des processus de création et de modification des packagings. En fin d'exercice 2007, une fonction Achats Groupe a été créée, avec pour objectifs en 2008 comprennent

notamment l'harmonisation des procédures opérationnelles et la redéfinition des responsabilités au sein des diverses entités du Groupe.

4.4.3.4 Assurances et gestion des risques

Sous l'autorité du Secrétariat général, rattaché à la Direction financière du Groupe, la fonction « assurances et gestion des risques » a pour objectifs :

- l'identification et la réduction des risques, notamment en matière de responsabilité – produit visés au paragraphe 4.2.7, environnementaux visés au paragraphe 4.2.8 et de la dépendance vis-à-vis de son outil de production visé au paragraphe 4.1.13 du présent document de référence, en assistant la mise en place des actions de prévention nécessaires et en assurant le suivi des plans d'action locaux ;
- l'apport d'un support technique aux divisions opérationnelles pour réaliser la cartographie des risques et en gérer la documentation ;
- l'arbitrage du transfert aux assurances des risques résiduels ;
- la négociation et le suivi des polices d'assurances du Groupe et la gestion des risques tels que décrits au paragraphe 4.5 du présent document de référence ;
- l'apport d'un support technique aux sociétés du Groupe à l'occasion de la négociation et du suivi des polices d'assurances locales en veillant à l'adéquation entre les activités du Groupe et les couvertures d'assurance correspondantes ;
- la gestion des sinistres ; et
- le suivi des engagements juridiques du Groupe et de leurs conséquences en matière de responsabilité.

Les performances sont rapportées au comité de Direction dans un rapport annuel traitant de l'évolution des sinistres et du budget des primes, des actions de gestion des risques basées sur leur évaluation et leur contrôle et du renouvellement des garanties. Une communication annualisée des couvertures et procédures est assurée auprès des responsables opérationnels et financiers.

4.4.3.5 Audits

L'industrie pharmaceutique est extrêmement réglementée au niveau national et international. De nombreuses lois et réglementations encadrent l'ensemble des activités du Groupe, les activités de recherche et de développement clinique, la production des principes actifs et des médicaments ainsi que leur promotion. En outre, les sites de production du Groupe et les systèmes d'information sont régulièrement inspectés par les agences réglementaires.

Les Directions Qualité, Environnement, Santé et Sécurité du Groupe (Recherche, Développement et Opérations industrielles) réalisent des missions d'audit des activités relevant de leur supervision afin de s'assurer de la conformité réglementaire et interne à Ipsen.

En 2007, l'audit interne a réalisé une dizaine de missions d'évaluation ou de conseil sur les périmètres industriel et des opérations commerciales et certains processus fonctionnels du Groupe. Aux termes des missions, des plans de remédiation ont été mis en œuvre dans une optique d'amélioration de l'efficacité et de renforcement du contrôle interne. Le plan d'audit 2008 a été élaboré sur la base d'une analyse des risques stratégiques et budgétaires et en prenant en compte les besoins des membres du comité de Direction en charge des quatre divisions opérationnelles.

4.5 Procédures associées à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

4.5.1 Objectifs et acteurs

Sous l'autorité de la Direction financière du Groupe, le contrôle interne de l'information comptable et financière est organisé autour des objectifs suivants :

- l'élaboration des états financiers consolidés en conformité avec les lois et réglementations applicables ;
- le pilotage des processus budgétaire et prévisionnel ;
- la revue de la performance du Groupe et des écarts par rapport aux prévisions ;
- la revue du *reporting* mensuel de gestion pour chacune des entités du Groupe ;
- la gestion des affaires fiscales et la supervision des actes relatifs au droit des sociétés pour l'ensemble des filiales du Groupe, la gestion de la trésorerie et du financement du Groupe,
- le contrôle de l'intégrité des activités relatives à l'élaboration de l'information comptable et financière.

4.5.2 Procédures d'établissement des comptes consolidés

Le Contrôleur du Groupe anime de manière centralisée avec ses collaborateurs de la Direction Comptable l'exploitation des informations transmises par les Directions financières des filiales dans le cadre de la production des comptes consolidés du Groupe :

- les états financiers communiqués par chaque Filiale sont analysés avant d'être importés en consolidation ;
- les états financiers sont rapprochés des indicateurs de gestion suivis par le contrôle de gestion ; la situation des ventes, l'endettement consolidé, les investissements et les effectifs sont rapprochés des suivis périodiques réalisés par le contrôle de gestion et la trésorerie Groupe.

La Direction comptabilité-consolidation Groupe, dans le cadre de son activité de production des états financiers consolidés, élabore les manuels de principes comptables, de *reporting* de gestion (en collaboration avec la Direction du Contrôle de gestion Groupe) et le plan de comptes applicable pour l'élaboration des états financiers du Groupe, afin que l'ensemble des Filiales du Groupe produisent des informations homogènes et conformes aux principes comptables appliqués par le Groupe.

Par ailleurs, la Direction comptabilité-consolidation Groupe vérifie la sincérité et l'exhaustivité des informations à caractère comptable et financier présentées par le Groupe dans le cadre de sa communication externe.

Il est procédé à l'implémentation d'un système informatique de gestion intégrée dans les principaux pays afin de contribuer à l'optimisation des processus financiers et du pilotage de l'activité. Le planning prévisionnel d'implémentation de ce système s'échelonne jusqu'en 2010.

4.5.3 Lettre de représentation périodique

À l'occasion de chaque clôture, la Direction générale et financière de chacune des sociétés du Groupe confirme par écrit, dans les termes déterminés par la Direction générale du Groupe, la conformité de ses états financiers et de ses processus opérationnels à l'ensemble des lois et règlements applicables.

4.5.4 Procédures de contrôle de gestion

Le contrôle de gestion est organisé autour des métiers du Groupe. Il émet les instructions relatives à l'établissement des informations budgétaires et prévisionnelles. Il contrôle la qualité des informations reçues, d'une part, à l'occasion des *reportings* mensuels et, d'autre part, dans le cadre de la préparation du budget, du plan du Groupe et des états prévisionnels.

Le contrôle de gestion analyse également les performances effectives du Groupe et leurs écarts par rapport aux prévisions. Il mène en outre des travaux visant à identifier et quantifier les risques et opportunités sur les informations financières budgétaires et prévisionnelles. Au sein de la Direction Administrative et Financière, les Contrôleurs de Gestion sont placés sous l'autorité du Contrôleur du Groupe.

4.5.5 Procédure d'autorisation des investissements

Cette procédure a pour but d'apprécier l'opportunité des investissements du Groupe, indépendamment des processus budgétaires et prévisionnels, et de collecter les informations et autorisations nécessaires à la réalisation de l'investissement. Un dossier de synthèse est établi afin de centraliser l'ensemble des conclusions pertinentes à la prise de décision au niveau approprié.

Cette procédure est déployée sur l'ensemble des usines du Groupe.

4.5.6 Procédure d'autorisation financière

Cette procédure fixe les seuils d'engagement autorisés pour les responsables opérationnels et la liste des personnes autorisées à agir.

4.5.7 Financement et trésorerie

Le Groupe gère de manière centralisée sa trésorerie afin d'assurer la protection des actifs financiers et la liquidité des opérations. Les expositions aux risques de change et aux risques de taux d'intérêts sont gérées par le département trésorerie Groupe qui ne prend aucune position qui ne serait pas directement liée aux activités opérationnelles ou financières du Groupe.

4.5.8 Audit externe

Conformément aux dispositions légales, les comptes du Groupe sont audités par un collège de Commissaires aux comptes. Le périmètre de leur mission porte sur l'ensemble des sociétés du Groupe incluses dans le périmètre de consolidation. Chacune de ces sociétés, à l'exception de certaines sociétés non significatives au regard des comptes consolidés, fait l'objet, selon le cas, d'un audit ou d'une revue limitée.

Outre les rapports légaux, la mission et les résultats des Commissaires aux comptes sont synthétisés dans un rapport qui reprend les points d'audit significatifs relevés et leur résolution, ainsi que les recommandations faites sur l'organisation du contrôle interne dans le Groupe. Elles sont analysées avec les dirigeants des filiales concernés et un suivi de leur mise en place est assuré. Le rapport des Commissaires aux comptes est également présenté au comité des comptes du Conseil d'administration.

16.4.2 Rapport des Commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil d'administration sur les procédures de contrôle interne

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris

Capital social : €84 043 183

Rapport des commissaires aux comptes établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du Président du conseil d'administration de la société Ipsen S.A., pour ce qui concerne les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Ipsen S.A. et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre Société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la Société. Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux conformément à la norme d'exercice professionnel applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations données dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations données concernant les procédures de contrôle interne de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du Président du Conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Paris La Défense et Neuilly sur Seine, le 26 février 2008

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.
Catherine Porta
Associée

Deloitte & Associés

Christophe Perrau
Associé

17

SALARIÉS

17.1	RESSOURCES HUMAINES	134
17.1.1	Répartition géographique	134
17.1.2	Structure et évolution des effectifs au sein du Groupe	134
17.1.3	La politique de ressources humaines du Groupe	136
17.2	INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL	142
17.2.1	Contrats d'intéressement et de participation	142
17.2.2	Options de souscription ou d'acquisition d'actions de la Société	142
17.2.3	Actions de la Société attribuées gratuitement	143
17.2.4	Options de souscription ou d'achat d'actions Mayroy	143
17.2.5	Options de souscription ou d'acquisition d'actions de Tercica Inc.	144

17.1 RESSOURCES HUMAINES

Au 31 décembre 2007, le Groupe employait 3 886 personnes au plan mondial, 39 % des salariés (hors force de vente « terrain ») du Groupe étant des cadres. Sur ces 3 886 personnes, 708 étaient affectées aux activités de Recherche et Développement, 1 556 aux ventes (dont 70 % en tant que visiteurs médicaux ou représentants), 1 075 à la production et à l'approvisionnement et 547 à l'administration et aux services supports.

Avec 3 800 salariés au 31 décembre 2005 et 3 821 salariés au 31 décembre 2006, les effectifs du Groupe ont connu une légère augmentation de 1,7 % au cours de l'année 2007.

17.1.1 Répartition géographique

Au 31 décembre 2007, près de 33 % des 3 886 salariés du Groupe et notamment 50 % des membres des forces de vente, étaient employés hors des principaux pays d'Europe

de l'Ouest. Le tableau ci-dessous présente une répartition géographique du personnel du Groupe par catégorie professionnelle.

	Ventes	Production et approvisionnement	Recherche et Développement	Administration et autres	Total
Au 31 décembre 2007					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	773	887	563	397	2 620
Autres pays d'Europe	340	124	40	83	587
Reste du monde ⁽²⁾	443	64	105	67	679
Total	1 556	1 075	708	547	3 886
Au 31 décembre 2006					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	782	870	572	389	2 613
Autres pays d'Europe	328	119	30	86	563
Reste du monde ⁽²⁾	420	61	98	66	645
Total	1 530	1 050	700	541	3 821
Au 31 décembre 2005					
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	800	869	579	385	2 633
Autres pays d'Europe	320	119	29	84	552
Reste du monde ⁽²⁾	405	60	84	66	615
Total	1 525	1 048	692	535	3 800

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

17.1.2 Structure et évolution des effectifs au sein du Groupe

Les tableaux ci-après permettent d'apprécier la structure et l'évolution récente des effectifs au sein du Groupe. Comme ces tableaux le démontrent, les efforts du Groupe en vue de favoriser les emplois pérennes en son sein lui ont permis de

conserver un taux d'emplois permanents élevé au 31 décembre 2007, alors même que les effectifs s'accroissaient de 86 salariés entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2007.

■ 17.1.2.1 Évolution globale du nombre de salariés au sein du Groupe

	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	2 620	2 613	2 633
Autres pays d'Europe	587	563	552
Reste du monde ⁽²⁾	679	645	615
Total	3 886	3 821	3 800

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

■ 17.1.2.2 Répartition de l'effectif par type de contrat

(en pourcentage)	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Permanent	97 %	97 %	96 %
Non permanent	3 %	3 %	4 %

■ 17.1.2.3 Répartition par catégories socioprofessionnelles au sein du Groupe

	Cadres	Non-cadres	Force de vente ⁽¹⁾
Au 31 décembre 2007	1 094	1 695	1 097
Au 31 décembre 2006	1 087	1 659	1 075
Au 31 décembre 2005	907	1 695	1 198

(1) Force de vente « terrain ».

Entre 2005 et 2007, le nombre de cadres a fortement augmenté (+ 21 %). Le nombre de non-cadres est resté stable. Le ratio

cadres/non-cadres est passé de 53,5 % au 31 décembre 2005 à 65 % au 31 décembre 2007.

■ 17.1.2.4 Embauches au sein du Groupe

	31/12/2007			31/12/2006			31/12/2005		
	Total	Dont		Total	Dont		Total	Dont	
		CDI	CDD		CDI	CDD		CDI	CDD
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	353	249	104	357	253	104	382	245	137
Autres pays d'Europe	182	163	19	142	132	10	133	110	23
Reste du monde ⁽²⁾	187	182	5	196	194	2	231	221	10
Total	722	594	128	695	579	116	746	576	170

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

■ 17.1.2.5 Licenciements, démissions et retraites au sein du Groupe

	Licenciements	Démissions/fins de CDD/ contrats saisonniers	Retraites/Décès
Exercice 2007			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	75	245	18
Autres pays d'Europe	16	140	1
Reste du monde ⁽²⁾	21	127	2
Total	112	512	21
Exercice 2006			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	85	278	24
Autres pays d'Europe	27	97	0
Reste du monde ⁽²⁾	9	155	0
Total	121	530	24
Exercice 2005			
Principaux pays d'Europe de l'Ouest ⁽¹⁾	78	276	20
Autres pays d'Europe	27	97	2
Reste du monde ⁽²⁾	42	178	1
Total	147	551	23

(1) À savoir : Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni.

(2) Comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie.

En octobre 2005, le Groupe a conclu avec la société Faes Farma S.A. un accord de cession des actifs de sa filiale espagnole Ipsen Pharma S.A. relatifs à la promotion et à la vente des produits de médecine générale. Les salariés du réseau de vente correspondant à ces produits ont été repris par la société Faes Farma S.A. En revanche, et en dépit des démarches entreprises, le Groupe n'a pu retrouver de reprenneur pour l'activité de production exercée jusque-là par cette filiale. L'arrêt de l'activité de production s'est effectuée de façon progressive avant de cesser définitivement en 2007. De ce fait, 59 personnes ont quitté l'entreprise. Sur ces 59 salariés, 5 ont pu être reclassés au sein du Groupe, et 21 ont pu bénéficier d'une préretraite. Les autres salariés, après avoir perçu une indemnité majorée, sont pris en charge par un cabinet d'*outplacement* qui les accompagne dans la recherche d'un nouvel emploi, 23 salariés ayant ainsi retrouvé un emploi à ce jour.

Par ailleurs, le Groupe a modifié l'organisation de sa Recherche, en recentrant ses efforts sur des aires thérapeutiques ciblées (oncologie, endocrinologie et innovation galénique) et en

créant un centre de Recherche Translationnelle sur le site de l'IHB, aux Ulis (France). Si l'impact en termes d'emploi de cette nouvelle organisation est positif, puisqu'il se traduit par la création de 16 postes supplémentaires sur l'ensemble du Groupe Ipsen, la création d'un centre de Recherche Translationnelle a néanmoins impliqué une profonde évolution des métiers présents au sein de la Recherche d'Ipsen. En France, un plan de mobilité volontaire associé à des plans de formation individualisés ont ainsi permis à 25 salariés de prendre de nouvelles fonctions dans l'organisation. Trois salariés ont quitté l'entreprise, en bénéficiant de mesures d'accompagnements particulières telles des indemnités de départ majorées, des suivis individualisés par un cabinet d'*outplacement* ou encore le financement de formation qualifiante de longue durée.

Les ruptures de contrat de travail à l'initiative de l'employeur (162 en 2007) résultent soit de licenciements pour motif personnel, soit de ruptures intervenant pendant la période d'essai, soit de non-renouvellements de contrats à durée déterminée parvenus à leur terme.

17.1.3 La politique de ressources humaines du Groupe

■ 17.1.3.1 Les valeurs du Groupe

« Vision, Mission et Valeurs » constitue le référentiel culturel de notre Groupe. Dans un contexte d'un objectif de croissance, il aide à recentrer les projets de la Société, à concrétiser les changements organisationnels opérés depuis quelque temps, à mieux servir nos clients, à renforcer le sentiment d'appartenance au Groupe et à valoriser sa dimension éthique.

- une vision : innover pour mieux soigner ;
- une mission : être un groupe pharmaceutique international spécialisé, tourné vers l'innovation ;

- cinq valeurs :

– *engagement* : nous considérons que nos patients, prescripteurs, autorités de santé, organismes payeurs, partenaires commerciaux, fournisseurs, actionnaires et collaborateurs sont au cœur de toutes nos activités et nous sommes attentifs à répondre à leurs besoins et attentes ;

– *état d'esprit* : nous encourageons l'innovation et accueillons favorablement le changement. Nous concrétisons les objectifs fixés et fournissons un travail de qualité dans les délais impartis. Nous faisons preuve d'un esprit de

compétition, de résistance, de flexibilité, de respect des règles et de dynamisme pour réussir ;

- *travail d'équipe et respect* : nous travaillons ensemble comme un seul Groupe et nous partageons notre savoir sans contrainte hiérarchique, fonctionnelle, commerciale ou géographique. Notre diversité et notre respect mutuel renforcent nos performances. Nous encourageons le développement individuel et celui de nos équipes, valorisons l'expertise et récompensons le succès ;
- *création de valeur* : nous garantissons notre avenir grâce à une stratégie transparente, cohérente et basée sur notre connaissance pointue du marché. Nous recherchons une croissance compétitive, la rentabilité et la performance commerciale. Nous sommes tous garants du patrimoine de notre Société ;
- *éthique* : nous gagnons la confiance des autres grâce à une honnêteté et une sincérité constantes, et en agissant de façon responsable. Nous adhérons aux normes les plus strictes dans nos activités commerciales, notre responsabilité sociale, l'intégrité des personnes et la sécurité.

■ 17.1.3.2 La politique d'emploi du Groupe

La politique d'emploi menée par le Groupe vise principalement à disposer d'un personnel qualifié, formé et motivé pour assurer de façon optimale les diverses responsabilités et missions des métiers du Groupe.

17.1.3.2.1 L'évolution professionnelle

La promotion interne est une des clés de la motivation des collaborateurs et de leurs responsables (4,9 % des collaborateurs ont changé de niveau hiérarchique en 2007). Ainsi, des opportunités évolutives, fonctionnelles ou géographiques, sont régulièrement proposées au personnel de l'entreprise, grâce au forum emploi de l'intranet Groupe, avant ou conjointement à leur présentation à l'extérieur. En 2007, 213 offres (hors visiteurs médicaux) ont été publiées en interne (35 % pour l'administration et les services supports, 29 % en matière de Recherche et Développement, 25 % pour la production et l'approvisionnement et 11 % pour les opérations).

Des parcours de professionnalisation ont été mis en place dans les filières industrielles et en France, la Validation des Acquis de l'Expérience (VAE) se poursuit.

17.1.3.2.2 Le recours à l'intérim

Le recours à l'intérim est principalement justifié par le remplacement de salariés absents. Il se concentre principalement dans le secteur production et approvisionnement où le taux d'absentéisme est important, alors même qu'il est nécessaire d'assurer une continuité de production. Celui-ci reste néanmoins faible puisqu'il a représenté en 2007, 80,8 équivalents temps complet sur l'ensemble des sociétés de production du Groupe, soit 7,5 % de l'effectif de production. En outre, les sociétés de commercialisation du Groupe font appel à des visiteurs médicaux/prestataires de visites médicales, notamment en France (205 équivalents temps plein en 2007).

17.1.3.2.3 L'insertion des handicapés

Les travailleurs handicapés représentaient, au 31 décembre 2007, 1 % de l'effectif total du Groupe.

Un certain nombre de mesures facilitant l'insertion des travailleurs handicapés dans l'entreprise ont été mises en place depuis quelques années. En outre, en 2007, Ipsen a démarré une action de diagnostic conseil sur le développement de l'emploi des personnes handicapées au niveau France. Sur le site de Beaufour Ipsen Industrie à Dreux, un Contrat d'Insertion Professionnelle Intérimaire a été mis en place (en collaboration avec différents partenaires locaux), destiné à un public d'intérimaires handicapés. Grâce à une formation en différentes étapes, ils acquerront ainsi, à terme, une qualification d'opérateur de conditionnement. De même, la SCRAS Siège s'est engagée dans une collaboration avec le réseau Cap Emploi afin de travailler sur une intégration personnalisée de salariés présentant un handicap lourd. Au niveau France, Ipsen a également participé à la Journée « *Handy Recrut* » à Paris, dédiée au recrutement des personnes handicapées. En outre, lors de la construction de nouveaux locaux, le Groupe s'attache à favoriser l'accessibilité des bureaux aux handicapés (Ipsen Biopharm Ltd. au Pays de Galles ou SCRAS IHB aux Ulis, en France).

Par ailleurs, plusieurs sociétés du Groupe font appel à des centres de travailleurs handicapés pour des travaux de sous-traitance (Beaufour Ipsen Industrie à Dreux et Beaufour Ipsen Pharma à Paris, par exemple).

17.1.3.2.4 L'égalité professionnelle

Le Groupe s'attache à ce que l'ensemble de ses collaborateurs adhère à sa politique de non-discrimination. La politique d'emploi du Groupe repose sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L'égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de race, de couleur, de religion, de sexe, de handicap, de situation de famille, d'orientation sexuelle, d'âge et d'origine nationale ou ethnique.

La moyenne d'âge des salariés du Groupe est de 38 ans.

Certaines sociétés du Groupe (comme Ipsen Biopharm Ltd. au Pays de Galles) possèdent officiellement une politique d'égalité professionnelle tandis que d'autres ont intégré des mesures relatives à l'égalité, soit dans leur politique de recrutement (Ipsen Pologne LLC ou Beaufour Ipsen Corée Ltd.), soit dans des chartes plus générales de bons comportements (Ipsen SpA Italie). Beaufour Ipsen Industrie à Dreux a mis en place une charte de la diversité.

Parmi les mesures qui ont été mises en place au sein du Groupe, les plus significatives concernent l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes. Elles s'articulent par exemple autour de la compatibilité de la vie professionnelle et de la vie familiale pour les femmes (aménagement d'horaires flexibles, facilité d'accès au temps partiel) en veillant à ne pas faire obstacle à d'éventuelles évolutions de carrière. Une meilleure communication est organisée auprès des pères (en fonction des législations locales applicables) sur leurs possibilités d'accéder aux mêmes droits de congés et de garde que les femmes (congé paternité, congé parental en France notamment).

Le tableau ci-dessous fournit la répartition au sein du Groupe entre les hommes et les femmes par catégorie socioprofessionnelle :

(en pourcentage)	31/12/2007		31/12/2006		31/12/2005	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Cadres	14 %	14 %	14 %	14 %	12 %	12 %
Non-cadres	18 %	26 %	18 %	26 %	18 %	27 %
Forces de vente « terrain »	11 %	17 %	12 %	16 %	13 %	18 %
Total	43 %	57 %	44 %	56 %	43 %	57 %

■ 17.1.3.3 L'organisation du temps de travail au sein du Groupe

L'organisation du temps de travail est très variable selon les pays et la filière professionnelle (horaires collectifs, horaires variables, horaires individualisés, cadres autonomes, forfaits-heures, forfaits-jours, modulation, etc.).

17.1.3.3.1 Durée de travail d'un temps complet

La durée du travail des sociétés du Groupe respecte les pratiques et la législation locale, à savoir :

Pays	Durée hebdomadaire du temps de travail (en heures)
Espagne	40,0
États-Unis	40,0
Grèce	40,0
Italie	40,0
Irlande	39,0
Allemagne	37,5
Royaume-Uni	37,5
Danemark	37,0
France	35,0

17.1.3.3.2 L'organisation du temps de travail

En France, l'abaissement de la durée légale du travail à 35 heures a été l'occasion de mener une réflexion particulière sur l'organisation du temps de travail.

L'annualisation du temps de travail avec attribution de Journées de Récupération du Temps de Travail (JRTT) a été la modalité d'organisation la plus souvent retenue pour les populations non-cadres, les cadres, quant à eux, se voyant appliquer principalement le régime des forfaits annuels en jours travaillés.

Il existe différents régimes d'organisation du temps de travail au sein des sociétés françaises du Groupe. En général, la

réduction du temps de travail à 35 heures s'est traduite par l'attribution de jours de repos complémentaires pouvant aller jusqu'à 13 par an et par salarié, toutes catégories confondues. Seuls les visiteurs médicaux ont bénéficié de 22 jours de repos supplémentaires conformément aux pratiques habituelles des laboratoires pour ce type de fonction. La Direction du Groupe et les partenaires sociaux ont entamé en 2007 un processus de réflexion sur l'harmonisation des dispositions afférentes aux 35 heures sur l'ensemble des sites français.

17.1.3.3.3 Absentéisme

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage d'absentéisme, par catégorie professionnelle, au titre des exercices 2005, 2006 et 2007 :

	Exercice 2007	Exercice 2006	Exercice 2005
Production et approvisionnement	3,9 %	3,6 %	3,9 %
Vente	4,0 %	3,0 %	3,3 %
Administration et autres	1,7 %	2,7 %	2,6 %
Recherche et Développement	2,2 %	1,9 %	1,6 %
Total	2,9 %	2,8 %	2,8 %

■ 17.1.3.4 La politique de rémunération au sein du Groupe

17.1.3.4.1 Rémunérations

La politique de rémunération du Groupe repose sur une approche globale (*Global Total Reward*) qui s'attache à valoriser l'ensemble des fonctions représentées, ainsi que la performance de ses collaborateurs.

Elle est fondée sur quatre grands principes : l'évaluation de fonction, basée sur un modèle applicable à toutes les fonctions du Groupe, la compétitivité, tant au niveau régional, national, qu'international, l'équité interne, et la rémunération au mérite.

Ces principes sont appliqués dans les pays où le Groupe est implanté et sont adaptés au contexte socio-économique et juridique local.

Depuis 2006, les révisions salariales annuelles sont réalisées selon un concept commun et un planning identique pour l'ensemble du Groupe.

Les collaborateurs qui exercent des fonctions d'encadrement bénéficient d'un système de bonus. Cette part « variable » a été renforcée dans le cadre du développement de la culture de performance du Groupe et le sera encore au cours des prochaines années.

L'évolution des rémunérations dans les sociétés du Groupe est dépendante du contexte local.

Le tableau ci-dessous permet d'apprécier l'augmentation moyenne par statut, des rémunérations des salariés du Groupe employés à temps complet en France au cours des trois derniers exercices clos :

	2007	2006	2005
Cadres	4,97 %	4,62 %	3,23 %
Non-cadres	3,77 %	3,70 %	2,90 %

L'évolution du montant global des charges salariales (frais de personnel par rapport au chiffre d'affaires réalisé) du Groupe a été la suivante au cours des trois derniers exercices clos :

(en milliers d'euros)	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Salaires bruts	179 410	166 353	157 937
Charges sociales	69 754	66 256	61 056
Total	249 164	232 609	218 993
Chiffre d'affaires consolidé	920 475	861 676	807 114
% du chiffre d'affaires consolidé	27,07 %	26,99 %	27,13 %

17.1.3.4.2 Épargne salariale

Seules les sociétés françaises disposent d'un accord de participation aux bénéficiaires. Les montants enregistrés dans les comptes sont les suivants :

(en milliers d'euros)	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Participation	11 013	10 059	10 760

Une description de cet accord de participation figure au paragraphe 17.2.1 du présent document de référence.

Le Groupe a également mis en place un plan d'épargne d'entreprise ouvert aux salariés des sociétés françaises dont la description figure au paragraphe 17.2.1 du présent document de référence.

Enfin, lors de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Eurolist by Euronext™, le Groupe a offert la possibilité aux salariés des sociétés françaises de devenir actionnaires par le biais d'un fonds commun de placement dédié. Les salariés ont bénéficié dans ce cadre de conditions privilégiées (décote de 20 % et abondement versé par le Groupe).

■ 17.1.3.5 Les relations collectives au sein du Groupe

17.1.3.5.1 Représentation du personnel

La représentation des salariés est assurée dans chaque société du Groupe dans le respect de la législation locale applicable : « *Joint Consultation Group* » au Royaume-Uni, « *Rappresentanza Sindacale Unitaria* » en Italie, comité d'entreprise en Espagne. En France, la représentation du personnel est désormais assurée dans le cadre d'une Unité Économique et Sociale, dotée d'un comité central d'entreprise unique pour l'ensemble des salariés

travaillant en France. La création de l'Unité Économique et Sociale permet par ailleurs de légitimer le niveau de négociation retenu depuis 2004 au niveau du Groupe, lequel se poursuit donc au niveau de l'Unité Économique et Sociale.

La fréquence des réunions de la Direction avec les représentants du personnel dépend également des législations locales applicables : bimensuelles au Royaume-Uni et mensuelles en France.

Le Groupe veille à ce que les droits et libertés des représentants du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés. Ainsi, en France, afin de garantir une égalité de traitement en matière de salaire et d'évolution d'emploi, les représentants du personnel bénéficient depuis 2006, d'un entretien spécifique avec leur supérieur hiérarchique et un représentant de la Direction des ressources humaines. Un accord spécifique aux représentants du personnel exerçant la profession de visiteurs médicaux a également été conclu en 2006, pour permettre à ces derniers de ne subir aucune baisse de leur rémunération variable du fait de l'exercice de leur mandat.

17.1.3.5.2 Conventions et accords collectifs

Le Groupe applique, lorsqu'ils existent dans les réglementations locales concernées, les conventions collectives ou les accords

de la branche professionnelle des industries pharmaceutiques. Par ailleurs, les sociétés négocient des accords d'entreprise qui leur sont propres, en fonction de leur spécificité et des demandes relayées par les représentants du personnel ou les organisations syndicales.

La Direction poursuit sa politique de développement du dialogue social et de négociation d'accords créateurs d'avantages pour les salariés. Ainsi, en France, la Direction et les partenaires sociaux ont conclu un accord relatif au droit syndical, dont l'objet est de donner aux représentants du personnel des moyens appropriés pour leur permettre d'exercer leur mandat dans les meilleures conditions possibles. Outre l'attribution de crédit d'heures, et la reconnaissance d'un droit à la formation, cet accord prévoit notamment l'ouverture d'un espace sur l'intranet du Groupe pour permettre aux représentants du personnel de communiquer plus aisément avec les salariés. Enfin, la Direction et les partenaires sociaux ont conclu en

2007 un accord de rénovation du Compte Épargne Temps existant pour les salariés des sites français.

■ 17.1.3.6 La formation professionnelle au sein du Groupe

Le Groupe a le souci constant de proposer à ses employés des formations de qualité, adaptées aux spécificités de chaque métier. Elles se déclinent en deux volets : au niveau central, des programmes de formation sont organisés pour promouvoir le développement des compétences managériales et la cohésion du Groupe, alors qu'au niveau local, sont dispensées des formations techniques liées au savoir-faire des métiers.

En 2007, le Groupe a consacré 6,7 millions d'euros à la formation professionnelle continue, soit 2,71 % de sa masse salariale. La répartition des dépenses en matière de formation professionnelle, hors salaires, frais de déplacement et d'hébergement est la suivante :

Domaine de formation

(en milliers d'euros)	2007	2006	2005
Gestion des équipes et des hommes	268	325	351
Efficacité et développement personnel	186	233	206
Savoir-faire métiers et technique	1 162	1 380	1 858
Formations linguistiques	387	509	629
Hygiène, sécurité et environnement	147	138	88
Procédure qualité	167	277	120
Bureautique - Messagerie	182	338	133
Total	2 499	3 200	3 385

Au cours des trois derniers exercices clos, le nombre total d'heures de formation dispensées au sein du Groupe a été le suivant :

	2007	2006	2005
Nombre d'heures de formation	135 378	113 823	135 143

Le cadre commun à l'ensemble du Groupe (IDEA : *Ipsen Development and Education Academy*) a été mis en place afin de permettre le développement des initiatives de Formation, de Développement et d'Enseignement (TD&E : *Training, Development and Education*). IDEA continue d'évoluer pour soutenir à la fois la philosophie, la culture d'entreprise et le développement des personnes.

IDEA est orienté vers six thèmes principaux :

- *les compétences-clés*, pour faciliter le développement et l'évolution d'une culture d'entreprise ;
- *l'intégration* des nouveaux collaborateurs, selon un standard commun décliné au niveau local, par site et par zone géographique ; elle sera complétée par une e-intégration grâce à l'intranet et un programme spécifique pour les managers ;
- *le Collège Jeunes diplômés*, pour attirer, fidéliser et accélérer le développement des jeunes diplômés à fort potentiel qui seront impliqués dans des missions-clés au sein des différentes divisions du Groupe ;
- *le Collège Managers*, pour faire évoluer les superviseurs et managers vers un haut niveau de performance garantissant la cohérence des pratiques de gestion au sein du Groupe ;

- *le Collège Leaders*, pour développer la *leadership* des cadres supérieurs dans les applications stratégiques à long terme ;
- *l'image du Groupe*, afin de conforter la position du Groupe en tant qu'employeur de choix sur le marché actuel par une image de marque et une communication claire des pratiques et initiatives de gestion des ressources humaines du Groupe.

Pour optimiser l'investissement continu dans les initiatives de TD&E, un réseau de formateurs a été spécifiquement formé pour délivrer les programmes du Groupe.

Le processus d'évaluation de la performance du Groupe qui a été mis en place au cours de l'année 2006, encourage l'identification de besoins de formation et de développement personnel en accord avec les objectifs liés à la stratégie. Il facilite la mise en place de discussions régulières entre les salariés et leur supérieur hiérarchique s'agissant des objectifs poursuivis et des besoins de développement.

■ 17.1.3.7 L'hygiène et la sécurité au sein du Groupe

Ipsen est convaincu de l'importance de l'Environnement, de la Santé et de la Sécurité. Ainsi, la politique du Groupe établit que :

- « nous respectons les personnes, les biens et l'environnement ;

- tous nos sites et tout notre personnel opèrent en sécurité et de manière responsable ;
- nous nous conformons strictement aux législations locales d'Environnement, Santé et Sécurité (EHS), et ceci est corroboré par notre respect de nos propres Standards EHS Groupe ;
- l'EHS et la prévention des sinistres font partie intégrante de tous les projets, processus, activités de planifications et prises de décisions ;
- nous évaluons et reportons tous les incidents et questions EHS afin qu'ils puissent être corrigés ;
- nous encourageons une politique d'amélioration continue des performances en matière d'EHS ;
- nos pratiques, notre stratégie EHS et la prévention des sinistres ont pour objectif l'allocation optimale des ressources et la prévention des pollutions afin d'assurer le développement durable d'Ipsen et de l'environnement global ;
- notre approche responsable en termes de gestion du cycle de vie des produits nous conduit à accorder aux critères EHS un poids essentiel dans le choix de nos fournisseurs, co-contractants et partenaires ;
- en tant qu'individus, nous sommes tous responsables de notre propre sécurité et de notre environnement ainsi que de ceux de nos collègues, partenaires et voisins. »

L'encadrement, ainsi que l'ensemble du personnel, sont fortement impliqués dans le respect des hommes, des biens et de l'environnement et chacun doit, dans ses actions et son comportement, contribuer à la réussite de cette démarche.

La politique du Groupe se concentre principalement sur le respect des législations locales en matière de santé et de sécurité. Des efforts sont également menés en termes de formation. En France, les Comités d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT) ou leur équivalent dans les autres pays, se réunissent régulièrement et sont associés au suivi des actions et projets concernant la santé et la sécurité du personnel sur les sites.

Ainsi, pour prévenir les risques d'incident EHS, le Comité EHS Groupe, regroupant un représentant de chaque site R&D, MSO et Corporate, se réunit afin de mettre en commun leurs expériences et leurs projets et de diriger les activités EHS. Une base de données collaborative est dédiée à ce groupe de travail pour notamment développer et maintenir à jour les différentes politiques et procédures Ipsen.

En 2007, le Groupe a continué son programme en matière de sécurité et de santé sur les sites. À Dublin notamment, des campagnes de sensibilisation ont été menées dans les domaines de la conduite, l'incendie à la maison et le cancer.

En matière de santé, des projets comme la formation « geste et posture », des programmes d'étude ergonomique des postes bureautiques ou encore le suivi de l'exposition CMR (Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique) ont été réalisés sur le site des Ullis. Par ailleurs, le site de Signes a complété toutes les actions de préventions énoncées en 2006 afin

de réduire le risque de troubles musculo-squelettiques au travail. Les informations sur ces actions ont été diffusées en interne, sur les écrans plasma du site pendant la Semaine européenne organisée par l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail, dont le thème cette année est « Alléger la charge ».

En 2007, l'équipe de Wrexham s'est vue réattribuer l'un des plus prestigieux prix Hygiène et Sécurité par la *Royal Society for Prevention of Accidents*. Il récompense notamment la réduction du nombre d'accidents et de maladies professionnelles. En effet, le site de Wrexham n'a connu aucun arrêt de plus de trois jours dû à un accident en 28 mois.

■ 17.1.3.8 Les œuvres sociales au sein du Groupe

En fonction de l'environnement spécifique à certains pays, Ipsen fonde sa politique en matière d'œuvres sociales sur quatre axes majeurs : les actions réalisées en faveur des enfants des collaborateurs, celles en faveur des collaborateurs retraités, celles organisées pour les collaborateurs actifs et enfin tout autre action de type relations associatives, *sponsoring*, etc.

Outre la réalisation de prestations traditionnelles systématiques liées à des événements familiaux, au calendrier ou à des activités de loisirs diverses subventionnées, la volonté du Groupe est d'apporter un véritable soutien à ses collaborateurs.

Le champ d'action du Groupe s'étend également hors de l'entreprise. Le Groupe est, en France, donateur de médicaments depuis plusieurs années auprès de l'association Tulipe (association humanitaire de l'industrie pharmaceutique française), créée en 1982. Ipsen a inauguré en 2007 le site relais de la Fondation de la 2^{ème} chance. Cette fondation a pour but d'accompagner des personnes confrontées à des épreuves de vie et en situation de grande précarité, manifestant une réelle volonté de rebondir dans la vie active. Elle leur offre un soutien humain et financier pour mener à bien leur projet. Ipsen a souhaité s'impliquer dans cette mission en implantant un site relais à Dreux (France) afin d'être au plus près du terrain pour mieux soutenir et accompagner les lauréats du « coup de pouce » de la Fondation. En Chine, le Groupe a offert des jeux et des équipements à une école et a fourni des fonds et des livres pour la création d'une bibliothèque. Au Mexique, Ipsen Mexico sponsorise le projet « Candy » en aidant les familles aux ressources limitées dont les enfants sont atteints de paralysie tremblante. Une fondation du même nom va être créée début 2008. Au Portugal, le Groupe fait chaque année une donation à une association de charité pour les enfants handicapés.

■ 17.1.3.9 Le recours à la sous-traitance au sein du Groupe

Au cours de l'exercice 2007, le Groupe a dépensé 31 millions d'euros au titre de ses achats de sous-traitance, contre 24 millions d'euros en 2006 et 22,7 millions d'euros en 2005.

Le recours à la sous-traitance intervient également pour le gardiennage, l'entretien des locaux et des espaces verts, la restauration d'entreprise, l'administration et la maintenance et certains façonnages de médicaments.

17.2 INTÉRESSEMENT DU PERSONNEL

17.2.1 Contrats d'intéressement et de participation

Depuis plus de dix ans et dans le cadre des dispositions légales françaises, le Groupe a développé au sein de ses filiales françaises, une politique d'épargne salariale dynamique, fondée, d'une part, sur un accord de participation et, d'autre part, sur un plan d'épargne entreprise.

Les stipulations de l'accord de participation, en date du 23 mai 2006, applicables à ce jour au sein des filiales françaises du Groupe reposent sur le principe d'une détermination de la réserve spéciale de participation selon une formule dérogatoire à la formule légale. Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le taux de réserve spéciale de participation s'élevait à 12,76 %, soit un montant de 10 472 596 euros. Le taux de participation était de 13,56 % en 2006 et 14,27 % en 2005.

Parallèlement, les salariés des filiales françaises de la Société bénéficient d'un plan d'épargne entreprise, destiné à accueillir les fonds des versements volontaires des salariés. Les filiales françaises du Groupe encouragent ces versements volontaires par la prise en charge de l'ensemble des frais de gestion afférents aux différents fonds communs de placement.

En 2005, le Groupe a également mis en place le FCPE Ipsen Actions, destiné à recevoir les actions souscrites par les salariés des sociétés françaises du Groupe, dans le cadre de l'offre réservée aux salariés réalisée à l'occasion de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext™.

17.2.2 Options de souscription ou d'acquisition d'actions de la Société

Certains salariés du Groupe sont titulaires d'Options Ipsen (décrites au paragraphe 21.1.4.1 du présent document de référence). Le nombre d'Options Ipsen attribuées aux dix salariés du Groupe (hors membres du Conseil d'administration), qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'actions auxquelles donnent droit les Options Ipsen	Nombre d'Options Ipsen exercées	Prix d'exercice (en euros) ⁽¹⁾	Période d'exercice ⁽²⁾
1	141 000	–	33,89	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
2	141 000	–	33,89	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
3	120 000	–	39,55	Du 30/05/2011 au 12/12/2017
4	110 000	–	34,68	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
5	90 000	–	39,72	Du 30/05/2011 au 12/12/2017
6	73 000	–	33,49	Du 06/12/2009 au 12/12/2018
7	10 000	–	22,20	Du 06/12/2009 au 06/12/2015
8	10 000	–	22,20	Du 06/12/2009 au 06/12/2015
9	10 000	–	22,20	Du 06/12/2009 au 06/12/2015
10	10 000	–	22,20	Du 06/12/2009 au 06/12/2015

(1) Prix moyen pondéré par action, en euros.

(2) Les Options Ipsen ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.

17.2.3 Actions de la Société attribuées gratuitement

Neuf salariés du Groupe sont titulaires d'Actions Gratuites Ipsen (décrites au paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence). Le nombre d'Actions Gratuites Ipsen attribuées aux huit salariés du Groupe (hors membres du Conseil d'administration), qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'Actions Gratuites Ipsen attribuées	Nombre d'Actions Gratuites Ipsen acquises ⁽¹⁾	Période d'attribution définitive des Actions Gratuites Ipsen ⁽²⁾
1	10 000	–	Du 30/05/2009 au 12/12/2009
2	9 000	3 000	Du 06/12/2007 au 12/12/2009
3	8 500	3 000	Du 06/12/2007 au 12/12/2009
4	6 000	–	Du 06/12/2009 au 12/12/2011
5	5 000	–	Du 30/05/2009 au 12/12/2009
6	1 500	1 500	06/12/2007
7	1 500	–	06/12/2009
8	1 500	–	06/12/2009

(1) Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a approuvé la réalisation des conditions de performance conditionnant l'acquisition de 18 500 actions gratuites.

(2) Les actions Ipsen ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'acquisition varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'acquisition et à la clôture des dernières périodes d'acquisition.

17.2.4 Options de souscription ou d'achat d'actions Mayroy

Certains salariés du Groupe sont titulaires d'Options Mayroy. Le nombre d'Options Mayroy attribuées aux dix salariés (hors membres du Conseil d'administration) du Groupe, qui s'en sont vu attribuer le plus, est indiqué ci-dessous :

	Nombre d'actions Mayroy auxquelles donnent droit les Options Mayroy	Nombre d'Options Mayroy exercées au 31 décembre 2007	Prix d'exercice ⁽¹⁾ (en euros)	Périodes d'exercice ⁽²⁾
1	195 100	5 300	13,77	du 10/11/2004 au 13/02/2014
2	138 550	4 900	12,34	du 10/11/2004 au 13/02/2014
3	138 400	4 200	14,75	du 10/11/2004 au 13/02/2014
4	62 500	–	27,20	du 18/12/2007 au 13/02/2014
5	62 500	–	27,20	du 18/12/2007 au 13/02/2014
6	57 400	1 200	18,76	du 31/05/2005 au 13/02/2014
7	41 350	–	14,33	du 31/05/2005 au 13/02/2014
8	25 150	700	15,86	du 31/05/2005 au 13/02/2014
9	21 200	600	15,54	du 31/05/2005 au 13/02/2014
10	21 100	550	16,58	du 31/05/2005 au 13/02/2014

(1) Prix moyen pondéré par action, en euros.

(2) Les Options Mayroy ayant été attribuées à l'occasion de plusieurs plans, leurs dates d'exercice varient. Les périodes indiquées sont celles correspondant à l'ouverture des premières périodes d'exercice et à la clôture des dernières périodes d'exercice.

Dans l'hypothèse où les Options Mayroy deviendraient exerçables, le mécanisme de liquidité offert aux titulaires de ces Options Mayroy par le Protocole Mayroy et décrit au paragraphe 18.3.2 du présent document de référence, leur permettrait de se voir attribuer, par la société Mayroy en échange de leurs actions Mayroy souscrites sur exercice

desdites options, des actions existantes de la Société actuellement détenues par la société Mayroy. Le tableau ci-dessous décrit le nombre maximum d'actions de la Société susceptibles d'être remis à chacun des dix salariés mentionnés ci-dessus en cas de mise en œuvre de ce mécanisme de liquidité :

Nombre maximum d'actions Mayroy susceptibles d'être détenues sur exercice des Options Mayroy	Nombre maximum d'actions de la Société susceptibles d'être détenues par la mise en œuvre du mécanisme de liquidité
195 100	236 033
138 550	167 645
138 400	167 427
62 500	75 533
62 500	75 533
57 400	69 417
41 350	49 972
25 150	30 422
21 200	25 645
21 100	25 521

17.2.5 Options de souscription ou d'acquisition d'actions de Tercica Inc.

Christophe Jean, administrateur de Tercica Inc., est titulaire d'options de cette société. Les caractéristiques d'attribution sont les suivantes :

- 22 500 options de souscription attribuées le 13 octobre 2006. Ces options, d'une validité de dix ans à compter de leur date d'attribution, sont exerçables le 13 octobre 2007. Les options ont été attribuées à un prix d'exercice correspondant au cours de clôture du jour de l'attribution, soit 5,42 dollars américains par action.

- 11 250 options attribuées le 24 mai 2007 à un prix d'exercice de 6,60 dollars américains par action. Ces options, d'une validité de dix ans à compter de leur date d'attribution, sont exerçables le 24 mai 2008.

S'agissant de Jean-Luc Bélingard, ses options sont détaillées au paragraphe 15.3.3 du présent document de référence.

18

PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1	IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES	146
18.1.1	Répartition du capital et des droits de vote	146
18.1.2	Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices	147
18.2	DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES	147
18.3	PACTES D’ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS	147
18.3.1	Pactes d’actionnaires	147
18.3.2	Mécanisme de liquidité offert aux titulaires d’Options Mayroy	148
18.3.3	Concerts	148
18.4	ACCORDS SUSCEPTIBLES D’ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ	148
18.5	ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D’AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D’OFFRE PUBLIQUE	149

18.1 IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES

18.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2007, à la connaissance de la Société, le capital et les droits de vote de la Société sont répartis de la façon suivante :

	Capital		Droits de vote réels	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Mayroy	61 854 519	73,60 %	123 358 529	85,15 %
Administrateurs	24 445	0,03 %	27 453	0,02 %
FCPE Ipsen Actions	209 688	0,25 %	209 688	0,14 %
Actions propres	681 986	0,81 %	0,00	0,00 %
Autres nominatifs	199 037	0,24 %	199 037	0,14 %
Public	21 073 508	25,07 %	21 073 508	14,55 %
Total	84 043 183	100,0 %	144 868 215	100,0 %
Droits de vote théoriques			145 550 201	

À la connaissance de la Société, certains administrateurs détiennent une participation indirecte inférieure à 5 % dans la Société par le biais de sociétés dont ils sont les associés ou actionnaires majoritaires.

La société Mayroy est une société anonyme de droit luxembourgeois dont le capital est détenu, à la date d'enregistrement du présent document de référence :

- (i) à hauteur de 66,43 % par Beech Tree Sarl, dont 18,15 % directement, et 48,28 % indirectement, via sa filiale à 100 % Camilia Holding (17,64 %), sa filiale à 91 % FinHestia (13,88 %) et sa filiale Bee Master Holding (16,76 %), dont elle détient la totalité des actions A, qui elles-mêmes donnent droit à la totalité de ses actions Mayroy.

Les sociétés Beech Tree Sarl, Camilia Holding, FinHestia et Bee Master Holding sont ci-après dénommées collectivement le « Groupe Beech Tree ».

Beech Tree Sarl est elle-même détenue à hauteur de 33,1 % par Anne Beaufour, à hauteur de 33,1 % par son frère Henri Beaufour, et à hauteur de 33,8 % par Altawin, une société anonyme de droit luxembourgeois qui a pour actionnaire ultime un premier trust, dont le trustee est une société du groupe Barclays et dont les bénéficiaires sont Anne et Henri Beaufour, et leurs descendants.

Aucun de ses trois associés ne contrôle Beech Tree Sarl, qui, en l'absence de tout pacte entre associés, est régie par ses seuls statuts.

Les décisions collectives de Beech Tree Sarl sont prises à la majorité simple du capital pour les décisions ordinaires et à la majorité des trois quarts du capital pour la modification des statuts et pour toute décision affectant le capital de Mayroy ou la participation de Beech Tree Sarl dans Mayroy. Les décisions du conseil de gérance, composé de sept membres, dont deux proposés par Anne Beaufour, deux proposés par Henri Beaufour et trois proposés par Altawin, sont prises ordinairement à la majorité simple, mais elles exigent une majorité des trois quarts pour toute décision affectant le capital de Mayroy ou la participation de Beech Tree Sarl dans Mayroy. Par

ailleurs, Altawin dispose d'un droit de retrait, par rachat de ses parts contre des actions Mayroy, en cas de divergence importante et persistante sur la gestion ou la stratégie de Beech Tree Sarl ;

- (ii) à hauteur de 6,28 % par Blue Hill Trust, un second trust dont le trustee est une société du groupe Barclays et dont les bénéficiaires sont Anne et Henri Beaufour, et leurs descendants ;
- (iii) à hauteur de 4,77 % par la société Finvestan, contrôlée par la famille Schwabe, qui détient en outre 9 % de FinHestia ;
- (iv) à hauteur de 15,33 % par la société OPERA Finance Europe S.A.R.L., contrôlée par Véronique Beaufour épouse François, sœur d'Anne et Henri Beaufour ;
- (v) à hauteur de 7,07 % par la société Bee Master Holding II, une société anonyme de droit luxembourgeois qui a pour actionnaire ultime un troisième trust, dont le trustee est la société appleby Trust (Cayman) Ltd et dont les bénéficiaires sont Véronique Beaufour, épouse François et ses descendants ;
- (vi) à hauteur de 0,09 % par des salariés du Groupe ;
- (vii) à hauteur de 0,01 % chacun, soit 0,03 % au total, par Anne Beaufour, Véronique Beaufour épouse François et Henri Beaufour.

Les statuts de Mayroy instituent au profit de Beech Tree Sarl, Bee Master Holding, Camilia Holding, FinHestia, Blue Hill Trust, Opéra Finance, Bee Master Holding II, Anne, Véronique et Henri Beaufour, actionnaires de classe A ou de classe E, des droits de préemption, à purger préalablement en cas de projet de mutation d'actions par un actionnaire, autrement qu'au profit d'un actionnaire de sa catégorie, ou pour un reclassement interne, ou pour l'obtention d'actions de classe D par exercice d'options de souscription d'actions, ou pour l'échange d'actions de classe D contre des actions de la société.

Ils réservent un poste d'administrateur aux actionnaires B, c'est-à-dire à Finvestan (Famille Schwabe), tant qu'elle détient au moins 4 % du capital.

18.1.2 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices

À l'issue des trois derniers exercices clos, le capital et les droits de vote réels de la Société étaient répartis de la façon suivante :

Répartition du capital

Actionnaires	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Mayroy	73,60 %	73,93 %	80,97 %
Administrateurs	0,03 %	0,02 %	0,01 %
Salariés	0,25 %	0,27 %	0,30 %
Actions propres	0,81 %	0,04 %	0,00 %
Autres nominatifs	0,24 %	NS	NS
Public	25,07 %	25,74 %	18,72 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Répartition des droits de vote

Actionnaires	31/12/2007	31/12/2006	31/12/2005
Mayroy	85,15 %	84,66 %	88,79 %
Administrateurs	0,02 %	0,01 %	0,01 %
Salariés	0,14 %	0,16 %	0,17 %
Autres nominatifs	0,14 %	NS	NS
Actions propres	0,00 %	0,00 %	0,0 %
Public	14,55 %	15,17 %	11,03 %
Total	100,0 %	100,0 %	100,0 %

18.2 DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES

Dans les assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque membre de l'assemblée a autant de voix qu'il possède ou représente d'actions, sans limitation.

Toutefois, un droit de vote double est attaché à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même titulaire depuis deux ans au moins. Le droit de vote double d'une action cesse de plein droit à sa conversion au porteur, ainsi qu'à son transfert, sauf s'il intervient du

nominatif au nominatif par suite de succession *ab intestat* ou testamentaire, de partage de communauté entre époux, ou de donation entre vifs, entre conjoints ou au profit de parents au degré successible.

La société Mayroy dispose de 123 358 529 droits de vote, comme détenant 61 504 010 actions à droit de vote double et 350 509 actions à droit de vote simple, ce qui représente 85,15 % du total des droits de vote réels.

18.3 PACTES D'ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS

18.3.1 Pactes d'actionnaires

■ 18.3.1.1 Convention entre actionnaires de la Société

Néant.

■ 18.3.1.2 Conventions entre actionnaires de la société Mayroy

Le 17 décembre 2003, le Groupe Beech Tree d'une part, et certains membres de la famille Schwabe (les « Consorts Schwabe »), aux droits de qui est Finvestan, d'autre part, sont convenus d'un pacte d'actionnaires dont l'objet est d'assurer la stabilité de l'actionariat de contrôle de la société Mayroy. Avec l'accord de toutes les parties à ce pacte, Blue Hill Trust y a adhéré en janvier 2008.

Conclu pour une durée expirant le 31 décembre 2008, ce pacte stipule à la charge de Bee Master Holding, de FinHestia,

et de Finvestan des engagements de conservation de leurs titres Mayroy, et à la charge de Beech Tree Sarl et de Camilia Holding l'interdiction de céder leurs titres Mayroy sans que la possibilité ne soit donnée à Bee Master Holding, à FinHestia et à Finvestan de céder, apporter ou transférer leurs propres actions Mayroy, en même temps et aux mêmes conditions. Il prévoit en outre une représentation majoritaire de ses signataires au Conseil d'administration de Mayroy, dont une personne proposée par Finvestan.

Ce pacte est constitutif d'une action de concert entre les actionnaires de la société Mayroy qui en sont signataires.

18.3.2 Mécanisme de liquidité offert aux titulaires d'Options Mayroy

Comme indiqué lors de l'admission aux négociations sur un marché réglementé des actions de la Société, Mayroy a offert aux salariés et dirigeants du Groupe, titulaires d'Options Mayroy, une liquidité des actions Mayroy obtenues par exercice de ces options.

Depuis l'expiration de l'engagement de conservation souscrit lors de l'introduction en Bourse des actions de la Société, les titulaires d'Options Mayroy disposent, dès leur exercice, d'une option de vente des actions Mayroy ainsi obtenues, et de son côté, la société Mayroy peut procéder à son initiative à l'acquisition de ces actions à l'expiration du troisième mois suivant l'exercice des Options Mayroy. Les coûts administratifs liés à ce mécanisme de liquidité sont pris en charge par la Société.

Quel que soit le mécanisme de liquidité mis en œuvre (exercice de son option de vente par le titulaire d'Options Mayroy ou acquisition à l'initiative de la société Mayroy), le nombre total d'actions Mayroy susceptibles d'être encore émises par exercice d'Options Mayroy ou susceptibles d'être encore échangées et cédées à cette société s'élève au 31 décembre 2007 à 1 086 273 actions.

À compter du 14 mars 2008, la cession de chacune d'elles se ferait moyennant la remise de 1,20852 actions de la Société par action Mayroy et d'une somme fixe de 1,26436 euro par action Mayroy, de sorte que le nombre maximum d'actions existantes de la Société qui sont susceptibles d'être remises par Mayroy aux titulaires d'Options Mayroy s'établit à 1 312 782 ce qui, représente 1,56 % du capital de la Société.

18.3.3 Concerts

Il existe un concert présumé entre certains administrateurs de la Société (Anne Beaufour, Henri Beaufour, Alain Béguin,

Antoine Flochel, René Merkt et Klaus-Peter Schwabe) et la société Mayroy.

18.4 ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

18.5 ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INFLUENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

Conformément à l'article L 225-100-3 du Code de commerce, les éléments ci-dessous sont susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique :

- La structure du capital de la société : voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence.
- Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 : NA.
- Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 : voir le paragraphe 18.3 du présent document de référence.
- La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci : voir le paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence.
- Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier : voir le paragraphe 18.1 du présent document de référence.
- Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote : voir le paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence.
- Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ou du Directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société : NA.
- Les pouvoirs du Conseil d'administration ou du Directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions : voir les paragraphes 26.1.2.7 et 26.2.2.17 du présent document de référence.
- Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts : NA.
- Les accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou du Directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique : NA.

19. OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

Sous réserve, (i) du contrat relatif à la liquidité des Options Mayroy décrit au paragraphe 18.3.1.2 du présent document de référence, (ii) des contrats conclus avec le groupe Schwabe décrits au paragraphe 22.2.1 du présent document

de référence, (iii) des informations relatives aux parties liées décrites au paragraphe 20.29 du présent document de référence, il n'existe pas d'accord conclu par le Groupe avec des apparentés.

20

INFORMATION FINANCIÈRE CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1. COMPTES CONSOLIDÉS 2007	152
20.1.1. Comptes de résultat consolidés	152
20.1.2. Bilans consolidés - Avant affectation du résultat	153
20.1.3. Tableaux des flux de trésorerie consolidés	154
20.1.4. Variations des capitaux propres consolidés	156
20.1.5. Notes annexes	158
Note 1 Évènements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice	160
Note 2 Évolutions du périmètre de consolidation	164
Note 3 Principes et méthodes comptables et déclaration de conformité	164
Note 4 Information sectorielle	171
Note 5 Personnel	173
Note 6 Amortissements, provisions et pertes de valeur	182
Note 7 Autres produits et charges opérationnels	182
Note 8 Résultat financier	183
Note 9 Coûts liés à des restructurations	183
Note 10 Impôts sur le résultat	184
Note 11 Résultat des activités non poursuivies	185
Note 12 Goodwills	186
Note 13 Autres immobilisations incorporelles	186
Note 14 Immobilisations corporelles	188
Note 15 Titres de participation	189
Note 16 Participations dans des entreprises associées	191
Note 17 Résultat des cessions d'actifs immobilisés	191
Note 18 Autres actifs non courants	192
Note 19 Postes de bilan relatifs au besoin en fonds de roulement	194
Note 20 Titres de placement de trésorerie	197
Note 21 Trésorerie	197
Note 22 Risque de liquidité	197
Note 23 Capitaux propres consolidés	198
Note 24 Provisions	201
Note 25 Emprunts bancaires et passifs financiers	202
Note 26 Instruments financiers dérivés	206
Note 27 Informations relatives aux coentreprises	208
Note 28 Informations relatives aux entreprises associées	210
Note 29 Informations relatives aux parties liées	210
Note 30 Engagements et passifs éventuels	212
Note 31 Évènements postérieurs à la clôture de l'exercice	214
Note 32 Périmètre de consolidation	214
20.1.6. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	217
20.2. COMPTES SOCIAUX 2007	218
20.2.1. Documents de synthèse	218
20.2.2. Annexe aux comptes annuels	221
Note 1 Faits caractéristiques de l'exercice	221
Note 2 Principes comptables, méthodes d'évaluation	222
Note 3 Notes relatives au bilan	224
Note 4 Notes relatives au compte de résultat	228
Note 5 Autres informations	230
20.2.3. Rapport général des Commissaires aux comptes	234
20.2.4. Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	235
20.2.5. Informations relatives à l'activité de Ipsen	236

20.1. COMPTES CONSOLIDÉS 2007

20.1.1. Comptes de résultat consolidés

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Chiffre d'affaires	4.2.2	920 475	861 676
Autres produits de l'activité	4.2.3	73 282	83 581
Produits des activités ordinaires	4.2.1	993 757	945 257
Coût de revient des ventes		(199 025)	(181 377)
Frais de recherche et de développement		(184 739)	(178 348)
Frais commerciaux		(321 052)	(307 795)
Frais généraux et administratifs		(80 429)	(75 220)
Autres produits et charges opérationnels	7	368	(8 223)
Coûts liés à des restructurations	9	8	190
Pertes de valeur	6.1	–	(7 265)
Résultat opérationnel	4.1	208 888	187 219
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie		11 541	7 974
Coût de l'endettement financier brut		(1 950)	(2 142)
Coût de l'endettement financier net	8.1	9 591	5 832
Autres produits et charges financiers	8.2	(2 855)	(5 707)
Impôts sur le résultat	10.1	(54 478)	(40 891)
Quote-part dans le résultat des entreprises associées		(8 764)	(1 666)
Résultat des activités poursuivies		152 382	144 787
Résultat des activités non poursuivies	11	(1 313)	(290)
Résultat consolidé		151 069	144 497
– Dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen		150 611	144 006
– Dont part revenant aux intérêts minoritaires		458	491
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	23.3.1	1,81	1,72
Résultat dilué par action des activités poursuivies (en euros)	23.4.1	1,81	1,72
Résultat de base par action des activités non poursuivies (en euros)	23.3.2	(0,02)	(0,00)
Résultat dilué par action des activités non poursuivies (en euros)	23.4.2	(0,02)	(0,00)
Résultat de base par action (en euros)	23.3.3	1,80	1,71
Résultat dilué par action (en euros)	23.4.3	1,79	1,71

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

20.1.2. Bilans consolidés - Avant affectation du résultat

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2007	31 décembre 2006
ACTIF			
Goodwills	12	189 013	188 836
Autres immobilisations incorporelles	13	89 169	68 203
Immobilisations corporelles	14	221 891	198 186
Titres de participation	15	1 457	1 825
Participations dans des entreprises associées	16.2	40 948	50 832
Autres actifs non courants	18	55 632	18 018
Actifs financiers non courants	18	25 883	12 583
Actifs d'impôts différés	10.2	61 393	64 025
Total des actifs non courants		685 386	602 508
Stocks	19.2.1	87 111	78 947
Clients et comptes rattachés	19.1	216 214	191 702
Actifs d'impôts exigibles	19.1	26 569	2 665
Autres actifs courants	19.2.2	53 753	43 700
Actifs financiers courants	19.2.2	96	901
Titres de placement de trésorerie	20	6 000	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	21.2	247 068	285 459
Total des actifs courants		636 811	603 374
Actifs de l'activité destinée à être abandonnée et / ou cédée		725	8 391
TOTAL DE L'ACTIF		1 322 922	1 214 273
PASSIF			
Capital social	23.1	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées		582 557	506 244
Résultat de l'exercice		150 611	144 006
Écarts de conversion		(17 350)	(7 789)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen	23.2.1	799 862	726 486
Part revenant aux intérêts minoritaires		1 247	1 419
Total des capitaux propres		801 109	727 905
Provisions pour engagements envers les salariés	5.3.3.2	10 038	9 299
Provisions	24	14 981	11 421
Emprunts bancaires	25.1	4 379	6 286
Autres passifs financiers	25.1	16 449	15 313
Passifs d'impôts différés	10.2	3 932	2 371
Autres passifs non courants	19.2.3	192 043	172 270
Total des passifs non courants		241 822	216 960
Provisions	24	6 598	5 323
Emprunts bancaires	25.1	5 375	6 973
Passifs financiers	25.1	3 831	2 251
Fournisseurs et comptes rattachés	19.1	104 181	100 269
Passifs d'impôts exigibles	19.1	12 327	27 215
Autres passifs courants	19.2.3	136 234	114 824
Concours bancaires		6 161	1 716
Total des passifs courants		274 707	258 571
Passifs de l'activité destinée à être abandonnée et / ou cédée		5 284	10 837
TOTAL DU PASSIF		1 322 922	1 214 273

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

20.1.3. Tableau des flux de trésorerie consolidés

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat consolidé		151 069	144 497
Résultat des activités non poursuivies	11	1 313	290
Quote-part du résultat des entreprises associées	16.2	8 764	1 666
Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées		161 146	146 453
Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :			
– Amortissements, provisions et pertes de valeur	6.2	41 226	49 940
– Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	26.5	(1 929)	1 562
– Résultat des cessions d'actifs immobilisés	17	(252)	(877)
– Quote-part des subventions virée au résultat		(97)	(112)
– Écarts de conversion		3 905	694
– Variation des impôts différés	10.2 (E)	394	(34 227)
– Charges liées aux paiements sur base d'actions	5.2	7 562	3 282
– Boni/mali sur cessions d'actions propres ⁽¹⁾		545	221
– Autres éléments sans incidence sur la trésorerie		1 754	690
Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement		214 254	167 626
– (Augmentation) / diminution des stocks		(9 026)	(4 644)
– (Augmentation) / diminution des créances clients et comptes rattachés		(25 395)	(27 419)
– (Diminution) / augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés		5 087	(7 121)
– Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats		(38 456)	33 051
– Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité		29 506	166 142
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	19.1 (A)	(38 284)	160 009
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ A L'ACTIVITÉ		175 970	327 635
Acquisitions d'immobilisations corporelles	14.1	(58 672)	(40 630)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	13.1	(26 483)	(41 217)
Produits des cessions d'actifs corporels et incorporels		1 160	3 044
Acquisitions de titres de participation non consolidés	15.1 (A)	(698)	(15)
Acquisitions de participations dans des entreprises associées	16.1	(2 129)	(63 082)
Souscriptions d'obligations convertibles	18 (A)	(44 386)	(20 966)
Versements aux actifs de régimes	5.3.3.5	(5 026)	(4 226)
Incidence des variations du périmètre		8	–
Flux d'investissement – Divers	18 (A)	(944)	(1 028)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	19.1 (B)	7 493	5 796
Dépôts versés	18 (A)	(4 601)	–
Variation des titres de placement de trésorerie		(6 000)	–
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT		(140 278)	(162 324)

(en milliers d'euros)	Notes	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Émission d'emprunts à long terme	25.1 (A)	1 900	–
Remboursement d'emprunts à long terme	25.1 (B)	(2 170)	(31 824)
Variation nette des crédits à court terme	25.1 (C)	(1 584)	(89)
Titres d'autocontrôle ⁽¹⁾	1.5	(24 758)	(1 294)
Dividendes versés par Ipsen	23.6	(50 389)	(50 407)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires		(631)	(358)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	19.1 (C)	814	464
FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT		(76 818)	(83 508)
Impact activités destinées à être cédées / abandonnées		1 285	647
VARIATION DE LA TRÉSORERIE		(39 841)	82 450
Trésorerie à l'ouverture	21.1.1	283 743	200 564
Incidence des variations du cours des devises		(2 995)	729
Trésorerie à la clôture	21.1.2	240 907	283 743

(1) Voir tableau de variation des capitaux propres.
Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

20.1.4. Variations des capitaux propres consolidés

(en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émissions ou d'apports	Réserves consolidées	Titres d'auto-contrôle	Résultat de l'exercice	Écarts de conversion	Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen	Part revenant aux intérêts minoritaires	Capitaux propres totaux
Situation au 1^{er} janvier 2007	84 025	708 994	(201 456)	(1 294)	144 006	(7 789)	726 486	1 419	727 905
Charges et produits comptabilisés directement dans les capitaux propres ⁽¹⁾	-	-	(2 106)	-	-	-	(2 106)	-	(2 106)
Résultat consolidé de l'exercice	-	-	-	-	150 611	-	150 611	458	151 069
Total des charges et produits comptabilisés sur l'exercice	-	-	(2 106)	-	150 611	-	148 505	458	148 963
Affectation du résultat de l'exercice précédent	-	-	144 006	-	(144 006)	-	-	-	-
Augmentation de capital	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Distribution de dividendes	-	-	(50 389)	-	-	-	(50 389)	(631)	(51 020)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	-	(9 561)	(9 561)	1	(9 560)
Paiements sur base d'actions	-	-	7 562	-	-	-	7 562	-	7 562
Achats d'actions propres ⁽²⁾	-	-	-	(59 891)	-	-	(59 891)	-	(59 891)
Ventes d'actions propres ⁽²⁾	-	-	545	35 133	-	-	35 678	-	35 678
Autres variations ⁽³⁾	19	-	1 453	-	-	-	1 472	-	1 472
Situation au 31 décembre 2007	84 044	708 994	(100 385)	(26 052)	150 611	(17 350)	799 862	1 247	801 109

(1) Voir commentaire de la note 10.2.

(2) Opérations réalisées dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Natexis Bleichroder, filiale de Natixis et du contrat de rachat d'actions (note 1.5).

(3) Le poste concerne principalement la variation des stock-options des entreprises associées et l'augmentation de capital par incorporation de réserve suite à l'attribution d'actions gratuites octroyées en 2005 (note 5.4.3).

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

(en milliers d'euros)	Capital	Primes d'émissions ou d'apports	Réserves consolidées	Titres d'auto-contrôle	Résultat de l'exercice	Écarts de conversion	Capitaux propres - attribuables aux actionnaires d'Ipsen	Part revenant aux intérêts minoritaires	Capitaux propres totaux
Situation au 1^{er} janvier 2006	84 025	708 994	(288 403)	-	119 230	(4 080)	619 766	1 334	621 100
Charges et produits comptabilisés directement dans les capitaux propres ⁽¹⁾	-	-	15 205	-	-	-	15 205	-	15 205
Résultat consolidé de l'exercice	-	-	-	-	144 006	-	144 006	491	144 497
Total des charges et produits comptabilisés sur l'exercice	-	-	15 205	-	144 006	-	159 211	491	159 702
Affectation du résultat de l'exercice précédent	-	-	118 674	-	(119 230)	556	-	-	-
Distribution de dividendes	-	-	(50 407)	-	-	-	(50 407)	(358)	(50 765)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	-	(4 265)	(4 265)	(48)	(4 313)
Paiements sur base d'actions	-	-	3 282	-	-	-	3 282	-	3 282
Achats d'actions propres ⁽²⁾	-	-	-	(3 853)	-	-	(3 853)	-	(3 853)
Ventes d'actions propres ⁽²⁾	-	-	221	2 559	-	-	2 780	-	2 780
Autres variations	-	-	(28)	-	-	-	(28)	-	(28)
Situation au 31 décembre 2006	84 025	708 994	(201 456)	(1 294)	144 006	(7 789)	726 486	1 419	727 905

(1) Voir commentaire de la note 10.2.

(2) Opérations réalisées dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Exane.

Les notes annexes font partie intégrante des états financiers consolidés.

20.1.5. Notes annexes

NOTE 1	ÉVÈNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS INTERVENUS AU COURS DE L'EXERCICE	160	3.18	Stocks	168
1.1	Partenariats	160	3.19	Titres de placement de trésorerie	168
1.1.1	Analogue de la somatostatine et antagoniste de l'hormone de croissance	160	3.20	Trésorerie et équivalents de trésorerie	168
1.1.2	Adavance®	160	3.21	Plans de souscription et d'achat d'actions	168
1.1.3	Toxine botulique de type A, dans les indications de médecine esthétique	160	3.22	Engagements envers les salariés	169
1.1.4	Gamme sélectionnée de molécules dans certaines indications spécifiques de la médecine reproductive	161	3.22.1	Avantages postérieurs à l'emploi	169
1.1.5	Ginkor Fort®	161	3.22.2	Autres engagements envers les salariés	169
1.1.6	BN 83495	161	3.23	Provisions	169
1.1.7	BA 058 / ex-BIM 44058	161	3.24	Passifs financiers	169
1.1.8	Triptoréline	161	3.25	Instruments financiers dérivés	169
1.1.9	Biomarqueurs	162	3.25.1	Risque de taux et risque de change	169
1.2	Enregistrements de nouveaux produits	162	3.25.2	Autres instruments dérivés	170
1.2.1	Increlex®	162	3.26	Chiffre d'affaires	170
1.2.2	Somatuline® Depot	162	3.27	Autres produits	170
1.3	Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché	162	3.28	Impôts différés	170
1.3.1	Dysport®	162	3.29	Résultat par action	170
1.3.2	Reloxin®	162	3.30	Traitement des variations du périmètre dans l'analyse des flux de trésorerie	170
1.4	Mesures administratives	163	NOTE 4	INFORMATION SECTORIELLE	171
1.5	Contrat de liquidité / Contrat de rachat d'actions	163	4.1	Résultat opérationnel par zone géographique de destination	171
1.5.1	Contrat de rachat d'actions	163	4.2	Produits des activités ordinaires	171
1.5.2	Contrat de liquidité	163	4.2.1	Produits des activités ordinaires par zone géographique de destination	171
1.6	Entrée dans le SBF 120	163	4.2.2	Chiffre d'affaires par zone géographique de destination	171
NOTE 2	ÉVOLUTIONS DU PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION	164	4.2.3	Autres produits de l'activité	172
2.1	Variations de périmètre intervenues au cours de l'exercice	164	4.3	Éléments du bilan par zone géographique d'implantation	172
NOTE 3	PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES ET DÉCLARATION DE CONFORMITÉ	164	4.4	Autres informations	172
3.1	Base de préparation des états financiers	164	NOTE 5	PERSONNEL	173
3.1.1	Amendements aux normes antérieurement publiées et entrant en vigueur en 2007	164	5.1	Effectif	173
3.1.2	Interprétations en vigueur en 2007 mais ne s'appliquant pas au Groupe	164	5.2	Charges de personnel	173
3.1.3	Norme adoptée par l'Union européenne et non anticipée par le Groupe	164	5.3	Avantages du personnel	174
3.1.4	Interprétation adoptée par l'Union européenne et non anticipée par le Groupe	164	5.3.1	Les différents régimes	174
3.1.5	Normes et interprétations non encore adoptées par l'Union européenne et non anticipées par le Groupe	164	5.3.1.1	Engagements de retraite	174
3.2	Bases d'évaluations utilisées pour l'établissement des comptes consolidés	165	5.3.2	Les autres engagements à long terme	174
3.3	Recours à des estimations	165	5.3.3	Évaluation et comptabilisation des engagements	174
3.4	Méthodes de consolidation	165	5.3.3.1	Hypothèses retenues	174
3.5	Regroupements d'entreprises	165	5.3.3.2	Détail des provisions pour engagements envers les salariés – inscrites au passif du bilan	174
3.6	Information sectorielle	165	5.3.3.3	Réconciliation des actifs et passifs inscrits au bilan	175
3.7	Conversion des états financiers en devises	166	5.3.3.4	Réconciliation des charges au compte de résultat	175
3.8	Conversion des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaies étrangères	166	5.3.3.5	Variations des passifs nets comptabilisés au bilan	176
3.9	Traitement des écarts de change sur transactions et flux internes	166	5.3.3.6	Variations des engagements de régime à prestations définies	176
3.10	Immobilisations incorporelles (hors Goodwills)	166	5.3.3.7	Variations des actifs de financement des régimes	177
3.11	Immobilisations corporelles	166	5.3.3.8	Décomposition des actifs de régime	177
3.12	Contrats de location	167	5.4	Paiements sur base d'actions	177
3.12.1	Location-financement	167	5.4.1	Plans d'achat d'option consentis par la société mère Mayroy S.A.	178
3.12.2	Location simple	167	5.4.1.1	Caractéristiques des plans	178
3.13	Coûts d'emprunt	167	5.4.1.2	Évolution du nombre d'options en cours de validité	178
3.14	Dépréciation d'actifs	167	5.4.1.3	Valorisation des plans	179
3.15	Subventions d'investissement	167	5.4.2	Plans d'achat d'actions consentis par la Société Ipsen	180
3.16	Actifs financiers	167	5.4.2.1	Caractéristiques des plans	180
3.16.1	Actifs détenus à des fins de transactions	167	5.4.2.2	Valorisation des plans	180
3.16.2	Prêts et créances	167	5.4.2.3	Évolution du nombre d'options en cours de validité	181
3.16.3	Actifs détenus jusqu'à l'échéance	168	5.4.3	Attribution d'actions gratuites	181
3.16.4	Actifs disponibles à la vente	168	5.4.3.1	Caractéristiques des plans d'actions gratuites Ipsen	181
3.16.5	Détermination de la juste valeur	168	5.4.3.2	Valorisation des plans d'actions gratuites Ipsen	181
3.17	Actifs non courants détenus en vue d'être cédés et activités non poursuivies	168	NOTE 6	AMORTISSEMENTS, PROVISIONS ET PERTES DE VALEUR	182
			6.1	Dotations nettes aux amortissements, provisions et pertes de valeur incluses dans le résultat opérationnel	182
			6.2	Amortissements et pertes de valeur inclus dans la marge brute d'autofinancement	182
			6.3	Ventilation des dotations nettes aux amortissements et pertes de valeur sur immobilisations	182

NOTE 7 AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS	182	23.4.2	Résultat dilué des activités non poursuivies	199
NOTE 8 RÉSULTAT FINANCIER	183	23.4.3	Résultat dilué par action	200
8.1 Coût de l'endettement financier net	183	23.5	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	200
8.2 Autres produits et charges financiers	183	23.5.1	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base par action	200
NOTE 9 COÛTS LIÉS À DES RESTRUCTURATIONS	183	23.5.1.1	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007	200
NOTE 10 IMPÔTS SUR LE RÉSULTAT	184	23.5.1.2	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006	200
10.1 Charge d'impôt	184	23.5.2	Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat dilué par action	200
10.1.1 Détail de la charge d'impôt	184	23.5.2.1	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007	200
10.1.2 Taux effectif d'impôt	184	23.5.2.2	Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006	200
10.1.3 Rapprochement entre la charge d'impôt réelle et la charge d'impôt théorique	184	23.6	Distributions de dividendes	201
10.2 Actifs et passifs d'impôts différés	185	NOTE 24 PROVISIONS		201
NOTE 11 RÉSULTAT DES ACTIVITÉS NON POURSUIVIES	185	24.1	Évolution des provisions	201
NOTE 12 GOODWILLS	186	NOTE 25 EMPRUNTS BANCAIRES ET PASSIFS FINANCIERS		202
12.1 Goodwills nets au bilan	186	25.1	Évolution du Poste	202
12.2 Pertes de valeur des Goodwills	186	25.2	Analyse par échéance	205
NOTE 13 AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	186	25.3	Analyse par devise	205
13.1 Évolution du poste	186	25.4	Dettes garanties par des sûretés réelles	205
13.2 Analyse des immobilisations incorporelles par nature	187	NOTE 26 INSTRUMENTS FINANCIERS DÉRIVÉS		206
NOTE 14 IMMOBILISATIONS CORPORELLES	188	26.1	Risque de taux	206
14.1 Analyse du poste par catégorie	188	26.2	Risque de change	206
14.2 Ventilation des immobilisations corporelles par zones monétaires	189	26.2.1	Risque de change opérationnel	206
NOTE 15 TITRES DE PARTICIPATION	189	26.2.2	Exposition au risque de change	206
15.1 Évolution du poste	189	26.3	Autres instruments dérivés	206
15.2 Détail des titres de participation non consolidés	190	26.4	Instruments financiers dérivés au bilan	207
15.3 Informations sur les sociétés non consolidées	190	26.5	Instruments financiers dérivés au tableau de flux de trésorerie	208
NOTE 16 PARTICIPATIONS DANS DES ENTREPRISES ASSOCIÉES	191	NOTE 27 INFORMATIONS RELATIVES AUX COENTREPRISES		208
16.1 Acquisitions de participations dans des entreprises associées	191	27.1	Éléments du bilan	208
16.2 Valeur au bilan des titres de participations dans des entreprises associées	191	27.1.1	Bilan au 31 décembre 2007	208
NOTE 17 RÉSULTAT DES CESSIONS D'ACTIFS IMMOBILISÉS	191	27.1.2	Bilan au 31 décembre 2006	208
NOTE 18 AUTRES ACTIFS NON COURANTS	192	27.2	Éléments du compte de résultat	209
NOTE 19 POSTES DE BILAN RELATIFS AU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT	194	27.2.1	Compte de résultat au 31 décembre 2007	209
19.1 Analyse de la variation	194	27.2.2	Compte de résultat au 31 décembre 2006	209
19.2 Détail des postes	196	NOTE 28 INFORMATIONS RELATIVES AUX ENTREPRISES ASSOCIÉES		210
19.2.1 Stocks	196	NOTE 29 INFORMATIONS RELATIVES AUX PARTIES LIÉES		210
19.2.2 Autres actifs courants et actifs financiers courants	196	29.1	Rémunération des dirigeants	210
19.2.3 Autres passifs courants et non courants	196	29.2	Transactions avec les parties liées	210
NOTE 20 TITRES DE PLACEMENT DE TRÉSORERIE	197	29.2.1	Au compte de résultat au 31 décembre 2007	210
NOTE 21 TRÉSORERIE	197	29.2.2	Au compte de résultat au 31 décembre 2006	211
21.1 Trésorerie nette	197	29.2.3	Au bilan au 31 décembre 2007	211
21.1.1 Trésorerie nette à l'ouverture	197	29.2.4	Au bilan au 31 décembre 2006	211
21.1.2 Trésorerie nette à la clôture	197	29.2.5	Engagements hors bilan	211
21.2 Trésorerie et équivalents de trésorerie	197	NOTE 30 ENGAGEMENTS ET PASSIFS ÉVENTUELS		212
NOTE 22 RISQUE DE LIQUIDITÉ	197	30.1	Engagements opérationnels	212
NOTE 23 CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS	198	30.2	Engagements financiers	212
23.1 Composition du capital	198	30.3	Risques généraux	212
23.2 Capitaux propres consolidés – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen	198	30.4	Autres engagements	212
23.3 Résultat de base par action	198	30.4.1	Engagements fermes pour l'acquisition d'actifs	212
23.3.1 Résultat de base des activités poursuivies	198	30.4.2	Engagements en matière de locations	213
23.3.2 Résultat de base des activités non poursuivies	198	30.4.3	Risque d'exigibilité des passifs financiers	213
23.3.3 Résultat de base par action	199	NOTE 31 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE DE L'EXERCICE		214
23.4 Résultat dilué par action	199	NOTE 32 PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION		214
23.4.1 Résultat dilué des activités poursuivies	199	32.1	Sociétés intégrées globalement	215
		32.2	Sociétés intégrées proportionnellement	216
		32.3	Sociétés mises en équivalence	216

Note 1 Événements et transactions significatifs intervenus au cours de l'exercice

■ 1.1 Partenariats

1.1.1 Analogue de la somatostatine et antagoniste de l'hormone de croissance

Le 24 janvier 2007 – Ipsen a annoncé avoir acquis la demande de brevet international déposée le 13 avril 2006 par le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-Bas, concernant la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance pour le traitement de l'acromégalie. La demande s'appuie sur les résultats cliniques du Professeur van der Lely, Responsable de l'endocrinologie au Service de Médecine Interne à Erasmus MC. Les données cliniques préliminaires suggèrent que le traitement de l'acromégalie associant les administrations d'un (des) analogue(s) de la somatostatine à libération prolongée mensuellement et de pegvisomant par voie sous-cutanée de manière hebdomadaire est efficace, pourrait améliorer l'observance thérapeutique des patients et réduire largement les coûts de traitement de certains patients.

Selon les termes de l'accord, Ipsen a payé à Erasmus MC un montant initial de 1,25 million d'euros et paiera jusqu'à 8,75 millions d'euros en paiements échelonnés additionnels sous certaines conditions, notamment d'enregistrement des brevets et d'autorisations de mise sur le marché du produit dans l'indication correspondante.

Le 4 décembre 2007 – Ipsen et le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) ont annoncé avoir étendu leur accord de collaboration à l'identification et au développement de concepts thérapeutiques et de produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme. L'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (*Erasmus Research Institute for Neuroendocrinology* : ERINE) a été créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC.

Les équipes de recherche d'Ipsen et d'ERINE se rencontreront régulièrement pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques susceptibles de déboucher sur des composés pharmaceutiques, ou pour identifier de nouvelles indications de médicaments déjà commercialisés en endocrinologie. Les parties identifieront et valideront des cibles d'intérêt commun et évalueront les composés afin de mettre au point des candidats-médicaments à développer. Toutes les inventions communes appartiendront à Erasmus MC, Ipsen bénéficiant d'une option exclusive de licence et de commercialisation de ces inventions.

1.1.2 Adavance®

Le 30 janvier 2007 – Ipsen et MSD ont annoncé la conclusion d'un accord de co-marketing selon lequel MSD concède à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adavance®, une association fixe d'alendronate monosodique et de colécalciférol (vitamine D3) à prise hebdomadaire, indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. Adavance® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. MSD exploite actuellement cette spécialité sous le nom de Fosavance®.

Selon les termes du contrat, MSD fournit le médicament à Ipsen qui en assure le marketing et la commercialisation sous le nom d'Adavance® en France depuis le mois d'avril 2007.

1.1.3 Toxine botulique de type A, dans les indications de médecine esthétique

Le 26 février 2007 – Ipsen et Galderma ont annoncé qu'ils avaient conclu un partenariat pour le développement, la promotion et la distribution de la toxine botulique de type A d'Ipsen pour son utilisation dans les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.

Selon les termes de ce partenariat, Ipsen a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, promotion et distribution d'une formulation spécifique pour les indications de médecine esthétique de son produit à base de toxine botulique de type A dans l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est, ainsi que les droits sur les formulations ultérieures.

Ipsen a également accordé à Galderma des droits de première négociation pour les pays du reste du monde pour les indications de médecine esthétique, à l'exception des États-Unis, du Canada et du Japon. Galderma a versé à Ipsen un paiement initial de 10 millions d'euros et versera jusqu'à 20 millions d'euros supplémentaires si certaines conditions sont remplies, telles que l'obtention d'autorisations de mise sur le marché et les lancements dans certains territoires.

En outre, Galderma versera à Ipsen un montant additionnel, qui reste à déterminer, en contrepartie de l'octroi des droits en Russie. Ipsen sera responsable de la fabrication et fournira le produit fini à Galderma à un prix déterminé. De plus, Galderma paiera à Ipsen des redevances assises sur son chiffre d'affaires. Le total de ces deux postes se montera à environ 40 % des ventes nettes de Galderma. Cet accord est conclu pour une période initiale expirant en septembre 2019 et sera reconduit pendant une durée totale de 30 ans sous réserve de la réalisation d'une condition.

À compter de la signature de cet accord, Ipsen et Galderma collaboreront à la stratégie réglementaire et de développement du produit pour les indications de médecine esthétique dans l'Union européenne et les autres territoires. La formulation spécifique pour les indications de médecine esthétique est actuellement en cours d'examen par les autorités réglementaires en France visant un enregistrement dans l'ensemble de l'Union européenne. Par ailleurs, Galderma réalisera et prendra en charge le développement de toute nouvelle indication ultérieure en médecine esthétique. Ipsen demeure propriétaire de toutes les autorisations réglementaires et de toutes les données issues du développement de ces activités, tandis que Galderma possède la marque et/ou les droits de marque pour le produit dans les indications de médecine esthétique.

Le 6 décembre 2007 – Ipsen et Galderma ont annoncé avoir conclu un nouveau partenariat pour la promotion et la distribution exclusives de Dysport®, la toxine botulique de type A d'Ipsen, pour une utilisation dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

Cet accord prendra effet en janvier 2008 au Brésil et en Argentine, puis au Paraguay, dès l'enregistrement dans les indications esthétiques et dermatologiques. Prévu pour une durée initiale de cinq ans, cet accord pourra être étendu pour une période supplémentaire de cinq ans, dès lors que Galderma aura atteint les objectifs de vente convenus. Ipsen sera responsable de la fabrication et fournira Dysport® 500 unités à Galderma à un prix convenu. Selon les droits consentis par

Ipsen à Galderma, objet du présent accord, Galderma versera à Ipsen une redevance initiale. Ipsen continuera à promouvoir Dysport® 500 unités dans les indications liées aux troubles neuromusculaires au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

1.1.4 Gamme sélectionnée de molécules dans certaines indications spécifiques de la médecine reproductive

Le 27 juin 2007 – Ipsen a annoncé la conclusion d'un accord de licence avec PregLem SA, une société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement des affections gynécologiques bénignes et de l'infertilité.

Selon les termes de l'accord, Ipsen accorde à PregLem les droits mondiaux de développement et de commercialisation d'une gamme sélectionnée de molécules, dans certaines indications spécifiques de la médecine reproductive. Les molécules comprennent des inhibiteurs de la stéroïde sulphotase et des antagonistes de la somatostatine, qui sont pour la plupart à un stade précoce de développement. Ipsen cède par ailleurs ses droits sur un brevet relatif au traitement de l'infertilité humaine.

En échange, Ipsen percevra des redevances sur les ventes futures des produits développés avec succès par PregLem.

Sutrega, filiale d'Ipsen, détient une participation minoritaire dans la société et a désigné un représentant au Conseil d'administration de PregLem. Les autres actionnaires de PregLem SA incluent les investisseurs Sofinnova Partners et Sofinnova Ventures, NeoMed Innovation, MVM Life Sciences et les fondateurs.

1.1.5 Ginkor Fort®

Le 23 août 2007 – Ipsen a annoncé la conclusion d'un accord selon lequel Ipsen cède au Groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008. Ipsen accorde également une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété de ces marques à GTF à l'issue de la licence.

Ce transfert s'inscrit dans la stratégie d'Ipsen de se concentrer sur les domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), tout en optimisant son portefeuille de produits de médecine générale. Il s'effectue dans le contexte du retrait des médicaments veinotropes de la liste des spécialités remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008. Selon l'accord, GTF versera à Ipsen 10,5 millions d'euros auxquels viendront s'ajouter des paiements supplémentaires liés à l'évolution du marché pour cette classe de produits en 2008. Ipsen fournira le produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

1.1.6 BN 83495

Le 17 septembre 2007 – bioMérieux et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une nouvelle molécule en cours d'évaluation clinique par Ipsen et destinée au traitement du cancer du sein. Ce développement sera cofinancé par bioMérieux et Ipsen. Ipsen développe un traitement innovant du cancer du sein, le BN 83495, ciblant l'enzyme stéroïde sulfatase (STS). Ce nouveau médicament, conçu pour bloquer ce marqueur du cancer du sein hormono-dépendant chez les femmes ménopausées, est actuellement en phase I de développement clinique.

bioMérieux va concevoir un test de diagnostic compagnon permettant d'identifier les patientes susceptibles de bénéficier

de ce nouveau traitement inhibiteur de la STS. Ce test servira au développement clinique de la molécule d'Ipsen ainsi qu'à celui d'un test diagnostique, pour une commercialisation potentielle future. Il sera mis au point sur la plate-forme bioMérieux de biologie moléculaire NucliSENS EasyQ®, avec la technologie d'amplification NASBA®.

1.1.7 BA 058 / ex-BIM 44058

Le 17 septembre 2007 – Ipsen a annoncé que Radius Health (« Radius ») a accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du BA058 et de toutes ses formulations. Ce nouvel anabolique osseux, analogue de la PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*), est actuellement étudié dans le cadre d'essais cliniques de phase II pour le traitement de l'ostéoporose réalisés par Radius. En septembre 2005, Radius a acquis d'Ipsen les droits exclusifs mondiaux du BA058 (une molécule issue de la recherche d'Ipsen précédemment connue sous le code BIM 44058), à l'exception du Japon, territoire sur lequel Ipsen a déjà accordé une licence exclusive sur le BA058 au groupe japonais Teijin.

Dans le cas où Novartis exercerait son option pour la licence du BA058, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule (à l'exception du Japon) et en financerait l'intégralité des coûts. Radius recevrait des versements lors de l'exercice de l'option et en fonction du succès des diverses phases de développement, d'enregistrement et de commercialisation du produit. Ces paiements pourraient atteindre plus de 500 millions de dollars. De plus, Radius pourrait également recevoir des redevances calculées au prorata des ventes et a conservé l'option de co-commercialisation du BA058 aux États-Unis. Sur ce montant, en contrepartie, Radius devrait assurer à Ipsen des versements liés à la réussite des phases de développement, d'enregistrement et de commercialisation, dont le montant total pourrait atteindre 125 millions de dollars, ainsi que des redevances calculées au prorata des ventes. Les autres termes de l'accord ne sont pas rendus publics.

1.1.8 Triptoréline

Le 31 octobre 2007 – Ipsen et Debiopharm, un Groupe de taille mondiale indépendant, spécialisé en oncologie et certaines pathologies sévères, ont annoncé avoir étendu leur accord. Selon ses termes, Ipsen obtient la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon. Ce nouvel accord aura une durée minimale de cinq années après l'expiration du brevet des formulations actuellement commercialisées en juillet 2010. Ipsen bénéficiera ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

Ipsen pourra ainsi proposer Décapeptyl® parmi une gamme de solutions thérapeutiques plus étendue, permettant une réponse adaptée aux besoins médicaux des patients atteints d'un cancer.

Selon les termes de l'accord, les redevances versées par Ipsen à Debiopharm resteront inchangées jusqu'en juillet 2010. Après cette date, Ipsen continuera à verser à Debiopharm des redevances sur ses ventes de toutes les formulations

de Décapeptyl® qu'il commercialisera. Dès l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché sur un pays majeur pour la formulation 6 mois de Debiopharm, Ipsen partagera avec ce dernier les coûts de développement de cette nouvelle formulation. À partir de cette date, Ipsen achètera Décapeptyl® (triptorelin pamoate) auprès de l'unité de développement et de production « cGMP » 2 de Debiopharm, inspectée par la *Food and Drug Administration* (« FDA ») basée à Martigny en Suisse. Le taux de redevance payé alors par le Groupe s'établira aux alentours de 5 %. Cet accord fait suite à l'annonce par Ipsen le 11 juin 2007 sur les données préliminaires obtenues lors de l'essai de phase III en cours avec la formulation 4 mois étudiée de triptoréline qui n'ont pas permis de démontrer le maintien, chez tous les patients, de la concentration plasmatique de triptoréline au taux attendu sur une période de 4 mois. En conséquence, Ipsen a décidé de ne pas réaliser la seconde injection comme prévu par le protocole. Aucun problème de tolérance n'a été observé durant l'essai clinique. À l'issue de leur période d'observation respective, les patients se verront proposer un traitement autorisé approprié.

1.1.9 Biomarqueurs

Le 20 novembre 2007 – Celera, une société appartenant à Applera Corporation, et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord de collaboration pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance. La première étape de cette collaboration portera sur la découverte et la caractérisation de marqueurs génétiques en rapport avec cette maladie. Si cette première étape est accomplie avec succès, l'un des objectifs clés sera ensuite de développer des prédicteurs diagnostiques destinés aux études cliniques d'Ipsen, qui pourraient être utilisés à des fins commerciales comme des tests de diagnostic accompagnant les traitements d'Ipsen destinés aux petites tailles. Celera recevra un paiement pour la première étape de cette collaboration qui devrait s'étaler sur plusieurs années ; les éventuels paiements ultérieurs dépendront du succès de la première étape.

■ 1.2 Enregistrements de nouveaux produits

1.2.1 Increlex®

Le 9 août 2007 – Ipsen a annoncé que la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'Increlex® (mécasermine) 10 mg/ml solution injectable dans l'Union européenne.

Le médicament est destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire sévère).

Increlex® a reçu le statut de médicament orphelin dans l'Union européenne le 22 mai 2006. L'autorisation de mise sur le marché européenne garantit à Increlex® une exclusivité de commercialisation de dix ans dans le traitement de l'insuffisance sévère primaire en IGF-1.

En octobre 2006, Ipsen a reçu de Tercica Inc. les droits de développement et de distribution d'Increlex® en Europe et dans certains autres territoires en contrepartie d'un paiement de 10 millions d'euros.

Selon les termes de l'accord, l'autorisation de mise sur le marché d'Increlex® dans l'Union européenne a déclenché le paiement intermédiaire par Ipsen de 15 millions d'euros en faveur de Tercica Inc.

1.2.2 Somatuline® Depot

Le 31 août 2007 – Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis.

Somatuline® Depot est indiqué pour le traitement à long terme des patients souffrant d'acromégalie ayant eu une réponse inadéquate à la chirurgie et/ou la radiothérapie, ou pour lesquels la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont pas envisageables. Somatuline® Depot sera disponible sous la forme d'une seringue préremplie éliminant tout besoin de reconstitution, permettant ainsi une grande facilité d'emploi.

En octobre 2006, Ipsen a concédé à Tercica Inc. les droits de développement et de commercialisation de Somatuline® Depot aux États-Unis et au Canada en contrepartie d'un paiement initial de 25 millions de dollars.

Selon les termes de l'accord, l'autorisation de la FDA a entraîné un paiement supplémentaire de 30 millions d'euros par Tercica Inc. Ce versement est financé par l'émission par Tercica Inc. d'une deuxième obligation convertible (obligation convertible 2) au profit d'Ipsen pour un montant nominal de 30 millions d'euros. Cette obligation à échéance d'octobre 2011, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc., au prix de 5,92 euros par action.

L'autorisation par la FDA a entraîné également l'émission d'une troisième obligation convertible (obligation convertible 3) conformément à l'accord d'octobre 2006 pour un nominal de 15 millions de dollars. Cette obligation à échéance d'octobre 2011 porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en action et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc., au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation est réglée en numéraire par Ipsen.

■ 1.3 Dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché

1.3.1 Dysport®

Le 6 décembre 2007 – Ipsen a annoncé avoir déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) concernant Dysport® pour injection dans le traitement de la dystonie cervicale. Selon les procédures en vigueur, les autorités réglementaires américaines vont maintenant effectuer un examen technique de la demande, afin de contrôler la pertinence des données et des informations fournies pour permettre l'analyse finale du dossier par le Centre de recherche et d'évaluation des médicaments (*Center for Drug Evaluation and Research*).

Dysport® a reçu le statut de médicament orphelin des autorités réglementaires américaines pour le traitement de la dystonie cervicale, une maladie orpheline aux États-Unis. La demande d'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur les données de deux études pivots de phase III réalisées aux États-Unis et à l'étranger sur un total de 252 patients suivis pendant un maximum de 12 cycles de traitement, qui s'ajoutent aux autres études cliniques de patients souffrant de dystonie cervicale.

1.3.2 Reloxin®

Le 6 décembre 2007 – Ipsen et Medicis ont annoncé le dépôt auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA) de la demande d'autorisation

de mise sur le marché (AMM) de produit biologique (*Biologics License Application*, BLA) pour Reloxin® en médecine esthétique. Dès que la FDA aura accepté ce dépôt, Medicis versera à Ipsen environ 25 millions de dollars, en application des termes de leurs accords.

■ 1.4 Mesures administratives

Les gouvernements européens continuent la mise en place de diverses mesures pour limiter les dépenses de santé impactant les ventes et les résultats du Groupe au cours de l'exercice 2007 :

- En France, le prix de Ginkor Fort® a été réduit de 15 % en février 2006. Ginkor Fort® a généré 38,2 millions d'euros de ventes en France en 2006. Le 25 janvier 2006, les autorités françaises ont annoncé leur décision de réduire le taux de remboursement de Ginkor Fort® de 35 % à 15 % à compter du 1^{er} février 2006 et jusqu'au 31 décembre 2007 puis de supprimer Ginkor Fort® de la liste des médicaments remboursables à compter du 1^{er} janvier 2008.
- Le prix de NutropinAq® a également été réduit en France de 7 % le 1^{er} août 2006 suite à une décision du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).
- Les autorités de santé françaises ont également annoncé pour le produit Artotec® de Pfizer, dont la promotion a été confiée à Ipsen en 2006, une baisse du taux de remboursement de 65 % à 35 % et une baisse de prix de 7 % à compter du 1^{er} janvier 2007.
- Le 26 octobre 2006, le ministre de la Santé et des Solidarités français a décidé de maintenir la prise en charge de 35 % par l'Assurance Maladie Obligatoire en France des vasodilatateurs, dont Tanakan®. Par ailleurs, le ministre a saisi le Comité Économique des Produits de Santé pour qu'une baisse de prix allant jusqu'à 20 % soit appliquée sur ces médicaments dès la fin du mois de janvier 2007. Le 15 juin 2007, une baisse de prix de 10 % sur Tanakan® en France a été publiée au Journal Officiel.
- Le ministère de la Santé au Royaume-Uni a approuvé une nouvelle liste de prix effective au 1^{er} juin 2007 et affichant des augmentations de prix de 6,7 % à 9,6 % pour Dysport®, Somatuline® et NutropinAq® en contrepartie des réductions de chiffre d'affaires Décapeptyl® ayant dépassé les objectifs de PPRS mis en place en 2005.

■ 1.5 Contrat de liquidité / Contrat de rachat d'actions

1.5.1 Contrat de rachat d'actions

Le 25 janvier 2007 – Le Conseil d'administration a décidé de procéder à la couverture de 533 334 options d'achat d'actions octroyées en application des dispositions des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce dans le cadre de son programme de rachat d'actions mis en place le 2 juin 2006. Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un contrat portant sur la mise en œuvre de ce programme.

En couverture de garantie de l'ensemble de ses obligations au titre de ce contrat, Ipsen a constitué un Gage-Espèces en faveur de l'établissement financier. Un montant de 6 millions d'euros a été versé par Ipsen à la date de signature du contrat, soit le 19 février 2007. Ipsen a également versé à l'établissement un montant complémentaire de 6 millions d'euros à chacune des deux dates suivantes : le 4 avril 2007 et le 18 mai 2007.

À la date de livraison le 4 septembre 2007, la propriété (ainsi que les risques et avantages) des actions rachetées (535 000) par l'établissement financier a été transférée à Ipsen au prix convenu de rachat (19,9 millions d'euros).

Le 17 décembre 2007 – Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, le Groupe a mandaté un établissement financier jusqu'au 31 décembre 2007 pour procéder à l'achat de titres pour un nombre et un montant convenus. À ce titre, au 31 décembre 2007, le Groupe a acquis 125 000 titres pour un montant de 5,1 millions d'euros.

1.5.2 Contrat de liquidité

Le 23 février 2007 – Ipsen a annoncé qu'il a été mis fin au contrat de liquidité confié à Exane BNP Paribas le 16 janvier 2006. Les moyens suivants figuraient au compte de liquidité : 46 838 titres (1 260 milliers d'euros). À partir du 26 février 2007 et pendant une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction, Ipsen a confié la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AFEI approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005 à Natexis Bleichroder, filiale de Natixis. Au 31 décembre 2007, 12 018 titres (1 124 milliers d'euros) et des disponibilités (2 542 milliers d'euros) figuraient au compte de liquidités.

■ 1.6 Entrée dans le SBF 120

Le 3 janvier 2008 – Ipsen a annoncé son entrée dans le SBF 120 depuis le 24 décembre 2007. Le SBF 120 est un indice qui comprend les 120 premières valeurs cotées sur Euronext en termes de liquidité et de capitalisation boursière. Le SBF 120 est un indice de la Bourse de Paris visant à servir de référence pour l'évaluation des fonds investis en actions françaises. Cette décision a été prise par le Conseil Scientifique des Indices de NYSE Euronext.

Note 2 Évolutions du périmètre de consolidation

■ 2.1 Variations de périmètre intervenues au cours de l'exercice

- Contrat d'apport en nature

Dans le cadre d'une simplification de son organigramme, les sociétés Ipsen et SCRAS S.A.S. ont apporté à la société Sutrepa S.A.R.L., consolidée au 31 décembre 2007, leurs participations dans des filiales étrangères du Groupe au 31 juillet 2007 :

Société	Pays
Biomesure Inc.	États-Unis
Ipsen Ltd	Grande-Bretagne
Ipsen NV	Belgique
Ipsen Pharma S.A.	Espagne
Ipsen Pharmaceuticals Ltd	Irlande
Ipsen Portugal productos Farmaceuticos S.A.	Portugal
Institut Produits de Synthèse (Ipsen AB)	Suède
Ipsen Farmaceutica BV	Pays-Bas
Beaufour Ipsen Mexico S de RL de CV	Mexique

Cette opération de restructuration juridique interne n'a pas d'incidence au niveau des comptes consolidés du Groupe.

- Création de sociétés

– Ipsen 000 – Russie

Cette société est détenue et contrôlée à 100 % par le Groupe. Elle est incluse dans le périmètre de consolidation du Groupe au 31 décembre 2007.

- Prises de participation

– Tercica Inc. – États-Unis

En complément de sa prise de participation dans le capital de Tercica Inc. à hauteur de 25 % en octobre 2006, le Groupe a pris une participation supplémentaire de 0,36 % dans le capital de la société Tercica Inc. au cours du mois de juillet 2007, portant ainsi sa participation à 25,36 %.

En effet, conjointement à l'accord de développement et de commercialisation effectif en juillet 2007, signé entre Tercica Inc. et Genentech Inc., Tercica Inc. a procédé à une augmentation de capital réservée à Genentech Inc. et Ipsen pour 6,9 millions de dollars soit 2,9 millions de dollars pour Ipsen et 4 millions de dollars pour Genentech Inc.

– Beaufour Ipsen Farmaceutica LTDA – Brésil

Le 22 mai 2007, le Groupe a acquis cette société pour 177 milliers d'euros soit 100 % du capital. Elle est incluse dans le périmètre de consolidation du Groupe au 31 décembre 2007.

Note 3 Principes et méthodes comptables et déclaration de conformité

Remarques liminaires :

- Tous les montants sont exprimés en milliers d'euros, sauf indication contraire ;
- La date de clôture des comptes consolidés est fixée au 31 décembre de chaque année. Les comptes individuels incorporés dans les comptes consolidés sont établis à la date de clôture des comptes consolidés, soit le 31 décembre, et concernent la même période ;
- Les comptes consolidés du Groupe ont été arrêtés le 26 février 2008 par le Conseil d'administration.

■ 3.1 Base de préparation des états financiers

Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des états financiers consolidés sont décrites ci-après. Sauf indication contraire, ces méthodes ont été appliquées de façon permanente à tous les exercices présentés.

En application du règlement n° 1606/2002 adopté le 19 juillet 2002 par le Parlement européen et le Conseil européen, les états financiers consolidés du Groupe de l'exercice 2007 sont établis en conformité avec le référentiel IFRS (*International Financial Reporting Standards*) tel qu'approuvé par l'Union européenne à la date de préparation de ces états financiers.

Les normes comptables internationales comprennent les normes IFRS (*International Financial Reporting Standards*), les normes IAS (*International Accounting Standards*) ainsi que leurs interprétations SIC (*Standing Interpretations Committee*) et IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*).

En particulier, la norme IFRS 7 « Instruments financiers : informations à fournir » est appliquée par le Groupe à compter du 1^{er} janvier 2007. Conformément aux dispositions de cette dernière, les données comparatives relatives à l'exercice 2006 ont été complétées au sein des présents états financiers afin d'être en conformité avec la norme.

3.1.1 Amendements aux normes antérieurement publiées et entrant en vigueur en 2007

- IAS 1 Révisée (Informations à fournir sur le capital). L'application de IAS 1 révisée au 1^{er} janvier 2007 n'a pas eu d'incidence significative quant à l'information à produire.

3.1.2 Interprétations en vigueur en 2007 mais ne s'appliquant pas au Groupe

- IFRIC 7 (Modalités pratiques de retraitement des états financiers selon IAS 29).
- IFRIC 8 (Champs d'application IFRS 2).
- IFRIC 9 (Réexamen des dérivés incorporés).

3.1.3 Norme adoptée par l'Union européenne et non anticipée par le Groupe

- IFRS 8 (Segments opérationnels).

3.1.4 Interprétation adoptée par l'Union européenne et non anticipée par le Groupe

- IFRIC 11 (Actions propres et transactions intragroupe).

3.1.5 Normes et interprétations non encore adoptées par l'Union européenne et non anticipées par le Groupe

- IFRIC 12 (Concessions).

- IFRIC 13 (Programme de fidélité clients).
- IFRIC 14 / IAS 19 (Limites des avantages économiques liés au sur-financement d'un régime et obligation de financement minimum).
- IAS 23 révisée (coûts d'emprunt).

■ 3.2 Bases d'évaluations utilisées pour l'établissement des comptes consolidés

Les comptes consolidés sont établis selon la convention du coût historique, à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

■ 3.3 Recours à des estimations

Pour établir ses comptes la Direction du Groupe doit procéder à des estimations et faire des hypothèses qui affectent la valeur comptable des éléments d'actif et de passif, des produits et des charges, ainsi que les informations données en notes annexes.

La Direction du Groupe procède à ces estimations et appréciations de façon continue sur la base de son expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement de ces appréciations. Les montants qui figureront dans ses futurs états financiers sont susceptibles de différer de ces estimations en fonction de l'évolution de ces hypothèses ou de conditions différentes.

Les principales estimations significatives faites par la Direction du Groupe portent notamment sur l'évolution des engagements envers les salariés, les Goodwills, les immobilisations incorporelles, les instruments dérivés et les provisions.

■ 3.4 Méthodes de consolidation

Les filiales placées sous le contrôle exclusif du Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale.

Les sociétés faisant l'objet d'un contrôle conjoint avec un nombre limité de partenaires extérieurs au Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration proportionnelle.

Les sociétés dans lesquelles le Groupe exerce une influence notable sont consolidées selon la méthode de la mise en équivalence.

Lorsque les méthodes comptables appliquées par des filiales, entreprises associées et co-entreprises ne sont pas conformes à celles retenues par le Groupe, les modifications nécessaires sont apportées aux comptes de ces entreprises afin de les rendre compatibles avec les principes comptables retenus par le Groupe tels que décrits en note 3.

Les titres de sociétés qui, bien que répondant aux critères évoqués ci-dessus, ne sont pas consolidés, sont inscrits en titres de participation.

Les sociétés exclues du périmètre de consolidation sont déterminées au regard de l'application des principes suivants :

- sociétés qui seraient susceptibles d'être consolidées par mise en équivalence : les seuils sont appréciés au regard du poids relatif des entités concernées dans les capitaux propres consolidés, le résultat consolidé et le montant total des Goodwills ;
- sociétés qui seraient susceptibles d'être consolidées selon les modes d'intégration globale ou proportionnelle : les seuils sont appréciés au regard du poids relatif des entités

concernées dans le chiffre d'affaires consolidé, le résultat opérationnel consolidé, les capitaux propres consolidés et le total du bilan.

Compte tenu du caractère particulièrement exhaustif du périmètre du Groupe, il n'a pas été nécessaire de définir des seuils de signification.

À ce jour, la consolidation de l'ensemble de ces sociétés aurait un impact négligeable sur les comptes consolidés puisque l'impact total des exclusions de périmètre n'est jamais supérieur à 1,5 % des différents agrégats consolidés désignés ci-avant.

■ 3.5 Regroupements d'entreprises

Les regroupements d'entreprises sont comptabilisés selon la méthode de l'acquisition. Le coût d'une acquisition correspond à la juste valeur des actifs remis, des instruments de capitaux propres émis et des passifs encourus ou assumés à la date de l'échange, majorés des coûts directement imputables au rapprochement.

Ainsi, lors de la première consolidation d'une entreprise contrôlée exclusivement, les actifs, passifs et passifs éventuels de l'entreprise acquise sont évalués à leur juste valeur conformément aux prescriptions des normes IFRS.

Les écarts d'évaluation dégagés à cette occasion sont comptabilisés dans les actifs et passifs concernés, y compris pour la part des intérêts minoritaires, et non seulement pour la quote-part des titres acquis. L'écart résiduel représentatif de la différence entre le coût d'acquisition et la quote-part de l'acquéreur dans les actifs nets évalués à leur juste valeur, est comptabilisé en Goodwills (voir également note « Dépréciation d'actifs »). Dans le cadre de sociétés consolidées selon la méthode de mise en équivalence, le Goodwill est inclus dans le montant de la participation dans des entreprises associées.

Lorsque le coût d'acquisition est inférieur à la juste valeur de la quote-part revenant au Groupe dans les actifs nets de la filiale acquise, l'écart est comptabilisé directement au compte de résultat.

■ 3.6 Information sectorielle

L'information sectorielle est présentée sur la base de l'organisation interne du Groupe qui reflète les différents niveaux de risques et de rentabilité auxquels il est exposé.

Le premier niveau d'information sectorielle, tel que défini par la norme IAS 14, est organisé par zone géographique.

La ventilation retenue par le Groupe pour les zones géographiques est la suivante :

- « Principaux pays d'Europe de l'Ouest », qui regroupe la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Allemagne.
- « Autres pays d'Europe », qui regroupe l'ensemble des autres pays d'Europe de l'Ouest et les pays d'Europe de l'Est.
- « Reste du monde », qui regroupe les autres pays non inclus dans les deux zones précédentes.

Toute l'activité du Groupe s'effectue dans une branche d'activité unique, à savoir la recherche, le développement, la fabrication et la vente de médicaments destinés à la santé humaine. Dans ce même cadre, le Groupe commercialise également des principes actifs ou des matières premières entrant dans la composition de médicaments ou des prestations de Recherche et Développement dans le domaine de la santé humaine.

En conséquence, le Groupe présent sur un seul secteur d'activité, ne présente pas d'information sectorielle de second niveau.

■ 3.7 Conversion des états financiers en devises

Les actifs et passifs des sociétés dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro, et dont aucune n'exerce ses activités dans une économie hyper inflationniste, sont convertis en euros aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année. Il en va de même en ce qui concerne les flux de trésorerie et les variations du besoin en fonds de roulement.

Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan à un poste distinct des capitaux propres (« Écarts de conversion »), et au poste « Part revenant aux intérêts minoritaires » pour la part revenant aux tiers.

Il s'agit :

- des écarts liés à la différence entre les taux de change à l'ouverture et à la clôture de l'exercice dégagés lors de la conversion des postes du bilan qui forment la contrepartie des capitaux propres d'ouverture ;
- de ceux dus à la différence entre les taux moyens annuels et de clôture constatés lors de la conversion du résultat.

Les Goodwills et ajustements de juste valeur provenant de l'acquisition d'une entité étrangère sont considérés comme des actifs et passifs de l'entité étrangère. Ils sont donc exprimés dans la devise fonctionnelle de l'entité et sont convertis au taux de clôture.

Lors de la consolidation, les écarts de change découlant de la conversion d'investissement nets dans des activités à l'étranger et d'emprunts et autres instruments de change désignés comme instruments de couverture de ces investissements sont imputés en capitaux propres. Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion initialement reconnues en capitaux propres sont comptabilisées au compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

■ 3.8 Conversion des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaies étrangères

Les créances et dettes libellées en devises sont, dans un premier temps, converties sur la base des cours de change effectifs au moment des transactions. Ils sont ensuite réévalués en fonction des taux en vigueur à la date de clôture. Les différences de change résultant de cette réévaluation sont constatées au compte de résultat. Les transactions en devises, quant à elles, restent converties aux taux en vigueur à la date de leur réalisation. Il en va de même des flux de trésorerie.

Les pertes et gains de changes des créances, dettes, transactions et flux libellés en monnaie étrangères sont également comptabilisés en résultat s'ils sont considérés comme étant éligibles à une couverture de juste valeur. En revanche, s'ils sont éligibles à une couverture de flux de trésorerie ou d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ils sont comptabilisés en capitaux propres.

■ 3.9 Traitement des écarts de change sur transactions et flux internes

Les écarts de change issus de l'élimination des transactions et flux entre sociétés consolidées libellés en monnaies étrangères font l'objet du traitement suivant :

- les écarts de change issus de l'élimination des transactions internes sont inscrits au poste « Écarts de conversion » dans les capitaux propres et au poste « Part revenant aux intérêts minoritaires » pour la part revenant aux tiers, de manière à en neutraliser l'incidence sur le résultat consolidé ;
- les écarts de change sur flux de financement réciproques sont, quant à eux, classés dans une rubrique distincte du tableau des flux de trésorerie consolidé.

■ 3.10 Immobilisations incorporelles (hors Goodwills)

Les « Autres immobilisations incorporelles » sont comptabilisées à leur coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée d'utilisation attendue par le Groupe. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels systématiques de perte de valeur (voir note « Dépréciation d'actifs »).

Les brevets sont immobilisés pour leur coût d'acquisition et sont amortis sur leur durée d'utilité n'excédant pas leur durée de protection.

Les frais de développement sont activés lorsqu'ils répondent aux critères suivants définis par l'IAS 38 : faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet, intention du Groupe d'achever le projet, capacité à utiliser l'actif, probabilité d'avantages économiques futurs attendus de l'actif, disponibilité des ressources et évaluation fiable des dépenses de développement. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères sont réputés respectés dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les coûts de développement des logiciels développés en interne sont immobilisés dès lors que les critères d'immobilisation de la norme IAS 38 sont respectés. Les frais immobilisés comprennent principalement les coûts salariaux du personnel ayant participé à la mise en place et les honoraires des prestataires extérieurs. Ils sont amortis linéairement sur leur durée d'utilité.

Les marques ne donnent pas lieu à amortissement.

Les licences de logiciels sont amorties linéairement sur leur durée d'utilité (de 1 à 10 ans).

■ 3.11 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou, le cas échéant, à leur coût de production, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Les coûts ultérieurs sont inclus dans la valeur comptable de l'actif ou, le cas échéant, comptabilisés comme un actif séparé, s'il est probable que des avantages économiques futurs associés à l'actif iront au Groupe et que le coût de l'actif peut être mesuré de manière fiable.

Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs.

Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

- constructions et agencements 10 à 50 ans
- installations techniques,
matériels et outillages industriels. 5 à 10 ans
- autres immobilisations corporelles 3 à 10 ans

Les terrains ne sont pas amortis.

Les valeurs résiduelles et les durées d'utilité des actifs sont revues et, le cas échéant, ajustées à chaque clôture.

La valeur comptable d'un actif est immédiatement dépréciée pour la ramener à sa valeur recouvrable lorsque la valeur comptable de l'actif est supérieure à sa valeur recouvrable estimée (voir note « Dépréciation d'actifs »).

Les pertes ou les profits sur cessions d'actifs sont déterminés en comparant le produit de cession à la valeur comptable de l'actif cédé.

■ 3.12 Contrats de location

3.12.1 Location-financement

Les biens acquis en location-financement sont immobilisés lorsque les contrats de location ont pour effet de transférer au Groupe la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de ces biens. Les critères d'appréciation de ces contrats sont fondés notamment sur :

- le rapport entre la durée de location des actifs et leur durée de vie ;
- le total des paiements futurs rapporté à la juste valeur de l'actif financé ;
- l'existence d'un transfert de propriété à l'issue du contrat de location ;
- l'existence d'une option d'achat favorable ;
- la nature spécifique de l'actif loué.

Les actifs détenus en vertu de contrats de location-financement sont amortis sur leur durée d'utilisation ou, lorsqu'elle est plus courte, sur la durée du contrat de location correspondant.

3.12.2 Location simple

Les contrats de location ne possédant pas les caractéristiques d'un contrat de location-financement sont enregistrés comme des contrats de location opérationnelle, et seuls les loyers sont enregistrés en résultat.

■ 3.13 Coûts d'emprunt

Les coûts d'emprunt sont comptabilisés en charges financières de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

■ 3.14 Dépréciation d'actifs

Les Goodwills et les immobilisations incorporelles à durée d'utilité indéfinie font l'objet d'un test de perte de valeur, conformément aux dispositions de la norme IAS 36 « Dépréciation des actifs », au moins une fois par an ou plus fréquemment s'il existe des indices de perte de valeur. Les tests annuels sont effectués au cours du quatrième trimestre.

Les autres actifs immobilisés sont également soumis à un test de perte de valeur chaque fois que les événements, ou changements de circonstances indiquent que ces valeurs comptables pourraient ne pas être recouvrables.

Le test de perte de valeur consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif à sa valeur recouvrable, qui est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de cession et sa valeur d'utilité.

La valeur d'utilité est obtenue en additionnant les valeurs actualisées des flux de trésorerie attendus de l'utilisation de l'actif (ou groupe d'actifs) et de sa sortie *in fine*.

La juste valeur diminuée des coûts de cession correspond au montant qui pourrait être obtenu de la vente de l'actif (ou groupe d'actifs), dans des conditions de concurrence normale, diminué des coûts directement liés à la cession.

Lorsque les tests effectués mettent en évidence une perte de valeur, celle-ci est comptabilisée afin que la valeur nette comptable de ces actifs n'excède pas leur valeur recouvrable.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

Lorsque la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de l'actif (ou groupe d'actifs), une perte de valeur est enregistrée en résultat pour le différentiel et est imputée en priorité sur les Goodwills.

Les pertes de valeur comptabilisées relatives à des Goodwills sont irréversibles.

■ 3.15 Subventions d'investissement

Les subventions d'investissement reçues par le Groupe sont comptabilisées en « Produits constatés d'avance » et reprises dans le compte de résultat au même rythme que les amortissements relatifs aux immobilisations qu'elles ont contribué à financer.

■ 3.16 Actifs financiers

Les actifs financiers, hors trésorerie et instruments dérivés actifs sont classés suivant l'une des quatre catégories suivantes :

- actifs détenus à des fins de transactions ;
- prêts et créances ;
- actifs détenus jusqu'à l'échéance ;
- actifs disponibles à la vente.

Le Groupe détermine la classification des actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale, en fonction de l'intention suivant laquelle ils ont été acquis.

3.16.1 Actifs détenus à des fins de transactions

Ce sont des actifs financiers négociés afin d'être revendus à très court terme, détenus à des fins de réalisation d'un profit à court terme, ou bien encore volontairement classés dans cette catégorie. Les instruments dérivés sont également désignés comme détenus à des fins de transaction, sauf s'ils sont qualifiés de couverture.

Ces actifs sont évalués à la juste valeur avec enregistrement des variations de juste valeur en résultat.

Les actifs de cette catégorie sont classés parmi les actifs courants.

3.16.2 Prêts et créances

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés à paiement fixe ou déterminable qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont inclus dans les actifs courants hormis ceux dont l'échéance est supérieure à 12 mois après la date de clôture.

Les prêts et créances accordés sont évalués selon la méthode du coût historique (coût amorti – taux d'intérêt effectif). Leur valeur au bilan comprend le capital restant dû, majoré des intérêts courus. Ils font l'objet de tests de valeur recouvrable, effectués dès l'apparition d'indices indiquant que celle-ci serait inférieure à la valeur au bilan de ces actifs et au minimum à chaque arrêté comptable. Lorsque la valeur recouvrable est inférieure à la valeur comptable, une perte de valeur est enregistrée en compte de résultat.

Le Groupe est confronté à un risque-crédit relativement limité dans les pays d'Europe de l'Ouest. Les ventes sont réalisées auprès de grossistes-répartiteurs clairement identifiés ou directement auprès de pharmacies d'officine et d'établissements hospitaliers. Ces derniers ne représentent pas généralement un risque de contrepartie mais peuvent davantage occasionner des délais de règlement pouvant être supérieurs à un an. Ce délai de règlement est caractéristique du secteur d'activité dans lequel opère le Groupe.

Sur les marchés internationaux, où le Groupe est souvent présent au travers d'agents ou de distributeurs, et où il peut également être confronté à certains risques géopolitiques, il cherche, selon les situations, à limiter autant que possible la durée du risque client, ou à mettre en place, dans la mesure où ils sont disponibles sur le marché, des instruments d'assurance-crédit ou d'escompte de créances.

Néanmoins, au vue d'éventuels indices fiables de défaillance et des résultats de procédures de suivi et de relances, le Groupe enregistre une dépréciation de créance en tenant compte des couvertures (assurance-crédit) de type Coface mises en place.

3.16.3 Actifs détenus jusqu'à l'échéance

Les actifs détenus jusqu'à l'échéance sont des actifs financiers que le Groupe a l'intention et la capacité de détenir jusqu'à cette échéance. Ces actifs sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Ils font l'objet de tests de dépréciation en cas d'indication de perte de valeur. Une perte de valeur est comptabilisée si la valeur comptable est supérieure à la valeur recouvrable estimée.

3.16.4 Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui ne font pas partie des catégories précitées. Ils sont inclus dans les actifs non courants sauf si la Direction estime les vendre dans les 12 mois suivant la date de clôture.

Les plus ou moins-values latentes constatées sont comptabilisées dans les capitaux propres jusqu'à leur cession, à l'exception des pertes de valeur qui sont enregistrées en résultat lors de leur détermination.

Les pertes et gains de change des actifs en devises sont enregistrés en résultat pour les actifs monétaires et en capitaux propres pour les actifs non monétaires.

Cette catégorie comprend principalement les titres de participation non consolidés et les valeurs mobilières qui ne répondent pas aux autres définitions d'actifs financiers détenus à des fins de transaction. Ils sont classés en autres actifs, courants et non courants et en trésorerie.

3.16.5 Détermination de la juste valeur

La juste valeur correspond, pour les titres cotés, à un prix de marché et, pour les titres non cotés, à une référence à des transactions récentes ou à une évaluation technique reposant sur des indications fiables et objectives avec les estimations utilisées par les autres intervenants sur le marché.

La juste valeur des titres de participation non consolidés et non cotés est calculée sur la quote-part détenue par le Groupe dans la situation nette de chaque entité concernée à la date de clôture.

Toutefois, lorsqu'il est impossible d'estimer raisonnablement la juste valeur d'un actif, ce dernier est conservé au coût historique. Ces actifs font alors l'objet de tests de dépréciation afin d'en apprécier le caractère recouvrable.

■ 3.17 Actifs non courants détenus en vue d'être cédés et activités non poursuivies

Un actif non courant, ou un groupe d'actifs et de passifs, est détenu en vue d'être cédé quand sa valeur comptable sera recouvrée principalement par le biais d'une vente et non d'une utilisation continue. Pour que tel soit le cas, l'actif doit être disponible en vue de sa vente immédiate et sa vente doit être hautement probable.

Pour que la vente soit hautement probable, un plan de vente de l'actif (ou du groupe destiné à être cédé) doit avoir été engagé par un niveau de direction approprié, et un programme actif pour trouver un acheteur et finaliser le plan doit avoir été lancé.

Une activité est considérée comme non poursuivie quand les critères de classification d'un actif détenu en vue d'être cédé ont été satisfaits ou lorsque le Groupe a cédé l'activité.

■ 3.18 Stocks

Les stocks sont évalués au plus bas du prix de revient et de leur valeur nette de réalisation. Le prix de revient des stocks est calculé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré.

La valeur nette de réalisation correspond au prix de vente estimé diminué des coûts nécessaires à la vente.

■ 3.19 Titres de placement de trésorerie

Il s'agit de titres détenus à des fins de transaction à court terme ne satisfaisant pas aux critères de classement en équivalents de trésorerie (selon IAS 7) mais conservant néanmoins une faible volatilité. Ces actifs financiers sont évalués à la juste valeur (valeur de marché) à la date de clôture et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

■ 3.20 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie comprend les liquidités en comptes courants bancaires.

Les équivalents de trésorerie comprennent les SICAV et dépôts à terme, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme (d'une durée inférieure à trois mois) et ne présentent pas de risque significatif de pertes de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Les équivalents de trésorerie sont classés en titres détenus à des fins de transactions : ils sont évalués à la juste valeur et leurs variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Compte tenu de la nature de ces actifs, leur juste valeur est en général proche de leur valeur nette comptable.

■ 3.21 Plans de souscription et d'achat d'actions

Des options d'achat et de souscription d'actions (plans de stock-options) sont accordées aux dirigeants et à certains salariés du Groupe. Conformément à la norme IFRS 2 « Paiements fondés sur des actions », ces options sont évaluées à leur juste valeur à la date d'octroi. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel, linéairement sur la période d'acquisition des droits (période entre la date d'octroi et la date de maturité du plan) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

À chaque date de clôture, le Groupe réexamine le nombre d'options susceptibles de devenir exerçables. Le cas échéant, l'impact de la révision des estimations est comptabilisé au compte de résultat en contrepartie d'un ajustement correspondant dans les capitaux propres.

Seuls les plans accordés après le 7 novembre 2002 et dont les droits n'étaient pas acquis au 1^{er} janvier 2005 sont évalués et comptabilisés selon les principes de la norme IFRS 2.

■ 3.22 Engagements envers les salariés

3.22.1 Avantages postérieurs à l'emploi

Selon les lois et habitudes des pays dans lesquels le Groupe exerce son activité, les salariés du Groupe peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite ou des pensions postérieurement à leur départ.

Les engagements correspondants sont pris en charge en fonction des droits acquis par les bénéficiaires sous forme :

- soit de versements de cotisations à des organismes indépendants (compagnies d'assurances) chargés d'effectuer le paiement de ces pensions ou indemnités ;
- soit de provisions.

Pour les régimes de base et autres régimes à cotisations définies, le Groupe comptabilise en charges les cotisations à payer lorsqu'elles sont exigibles, le Groupe n'étant pas engagé au-delà des cotisations versées.

Pour les régimes à prestations définies, les charges de retraite sont déterminées par des actuaires externes, selon la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations, et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale.

Cette obligation finale est ensuite actualisée. Ces calculs intègrent principalement les hypothèses suivantes :

- un taux d'actualisation,
- un taux d'inflation,
- un taux d'augmentation de salaires,
- un taux de rotation du personnel.

Ces évaluations sont réalisées une fois par an, pour tous les régimes.

Les gains et pertes actuariels sont générés par des changements d'hypothèses ou des écarts d'expérience (écart entre le projeté et le réel) sur les engagements ou sur les actifs financiers du régime. Ces écarts sont reconnus en résultat suivant la méthode du « corridor » : la part supérieure à 10 % des engagements ou de la juste valeur des actifs de régime (le montant le plus important des deux est retenu comme base) est étalée sur la durée résiduelle de vie active des bénéficiaires.

Les fonds externes sont appelés à couvrir les engagements de retraite, y compris la part non comptabilisée des écarts actuariels du fait de leur étalement. Aussi, il se peut que les actifs financiers excèdent les engagements estimés, générant ainsi la reconnaissance au bilan d'un actif financier. La reconnaissance de cet actif est cependant limitée au cumul :

- des pertes actuarielles nettes et du coût des services passés non comptabilisés ;

- et de la valeur actualisée des avantages économiques provenant des remboursements du régime ou de la réduction des cotisations futures attendues.

3.22.2 Autres engagements envers les salariés

Dans certains pays, des sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sont versées par le Groupe sous forme de primes. Ces engagements sont provisionnés par le Groupe.

■ 3.23 Provisions

Des provisions sont constituées, conformément à la norme IAS 37, lorsque le Groupe a une obligation à l'égard d'un tiers, qu'il est probable ou certain qu'il devra faire face à une sortie de ressources au profit de ce tiers sans contrepartie et que le montant de la provision peut être estimé de manière fiable. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêt des comptes.

Dans le cas des restructurations, une obligation est constituée dès lors que la restructuration a fait l'objet d'une annonce et d'un plan détaillé ou d'un début d'exécution.

Si l'effet de la valeur temps est significatif, les provisions sont actualisées. Le taux d'actualisation utilisé pour déterminer la valeur actualisée reflète les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision résultant de la désactualisation est comptabilisée en charges financières.

■ 3.24 Passifs financiers

Les emprunts sont comptabilisés initialement à la juste valeur. Ils sont ensuite comptabilisés selon la méthode du coût amorti calculé sur la base du taux d'intérêt effectif. En application de ce principe, les primes de remboursement ou d'émission éventuelles sont portées dans la rubrique du bilan correspondant à ces emprunts et amorties en résultat financier sur la durée de vie des emprunts.

■ 3.25 Instruments financiers dérivés

3.25.1 Risque de taux et risque de change

Le Groupe négocie des instruments financiers dérivés afin de gérer et réduire son exposition aux risques de fluctuation des taux d'intérêts et des cours de change. Ces instruments sont négociés auprès d'établissements de premier plan. La mise en œuvre d'une comptabilité de couverture requiert, selon la norme IAS 39, de démontrer et documenter l'efficacité de la relation de couverture lors de sa mise en place et tout au long de sa vie.

L'efficacité de la couverture sur le plan comptable est vérifiée par le rapport des variations de valeur du dérivé et du sous-jacent couvert, ce rapport devant rester dans une fourchette comprise entre 80 et 125 %.

Les instruments dérivés sont comptabilisés au bilan pour leur valeur de marché à la date de clôture. Les variations de valeur des instruments dérivés sont comptabilisées selon les principes suivants :

- pour les instruments de couverture documentés en couverture de flux futurs, les variations de juste valeur sont enregistrées en capitaux propres pour la partie efficace. La partie inefficace est enregistrée en résultat ;
- pour les instruments de couverture documentés en couverture de juste valeur et les instruments non documentés, les variations de juste valeur sont enregistrées au compte de résultat.

La valeur de marché est issue de cotations d'établissements financiers tiers.

3.25.2 Autres instruments dérivés

■ Warrants

Les warrants portant sur des sociétés mises en équivalence renvoient à la définition d'instruments financiers dérivés selon IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ». Par conséquent, les warrants sont comptabilisés à leur juste valeur en « Actif détenu à des fins de transaction ». À la clôture de l'exercice, les variations de juste valeur sont portées en résultat financier.

■ Obligations convertibles

Conformément à la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation », s'agissant d'obligations convertibles portant sur des titres de sociétés mises en équivalence, l'option de conversion constitue un dérivé incorporé à comptabiliser séparément. Ce dérivé incorporé est évalué en premier, à partir des caractéristiques de l'option qu'il représente. La juste valeur de la composante « obligation » est ensuite obtenue par différence entre la juste valeur de l'option ainsi évaluée et la juste valeur de l'obligation convertible prise dans son ensemble.

L'obligation convertible est décomposée en deux éléments, tous deux comptabilisés en « Actifs financiers non courants » :

- la composante « obligation », évaluée au coût amorti, est inscrite en « Prêts et créances », les variations ultérieures de juste valeur étant enregistrées en résultat financier ;
- la composante « option de conversion », évaluée à la juste valeur, est inscrite en « Instruments dérivés », les variations ultérieures de juste valeur étant enregistrées en résultat financier.

■ 3.26 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe comprend principalement les revenus de ventes de produits pharmaceutiques.

Le chiffre d'affaires est reconnu dès lors que tous les critères suivants sont remplis :

- la preuve de l'existence d'un accord entre les parties peut être apportée ;
- la livraison du bien a eu lieu ou la prestation a été effectuée ;
- le prix est fixe ou déterminable.

Le chiffre d'affaires généré par les ventes de produits est reconnu lors du transfert au client des risques et des avantages liés à la propriété.

Les rabais, remises, ristournes et escomptes consentis aux clients sont comptabilisés simultanément à la reconnaissance des ventes. Ils sont classés en réduction du chiffre d'affaires consolidé.

■ 3.27 Autres produits

Les autres produits de l'activité comprennent les redevances perçues, les produits forfaitaires reçus au titre des partenariats et des prestations diverses.

Les redevances perçues sont enregistrées en produit en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et des taux de redevances contractuels.

Les produits perçus d'avance (« *upfront payments* ») sont étalés sur la période pendant laquelle demeure une obligation de prestation. En ce qui concerne les paiements fonction de l'atteinte de certains objectifs (« *milestone payments* »), l'enregistrement des produits est, en règle générale, étalé sur la durée des contrats.

Les produits générés au titre des prestations diverses sont enregistrés en fonction de la livraison des biens ou des services à l'autre partie contractante.

■ 3.28 Impôts différés

Des impôts différés sont constatés sur toutes les différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et des passifs, et leurs valeurs fiscales, ainsi que sur les déficits fiscaux, selon la méthode du report variable.

Les différences sont temporaires lorsqu'elles doivent s'inverser dans un avenir prévisible.

Un actif d'impôt différé, généré par des pertes fiscales, est comptabilisé dès lors qu'il existe des éléments probants et convaincants qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Conformément à la norme IAS 12 « Impôts », les actifs et passifs d'impôt ne sont pas actualisés.

Le montant des impôts différés reconnu dans les comptes du Groupe est déterminé au niveau de chacune des entités fiscales qu'il recouvre.

■ 3.29 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé sur la base du nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le nombre moyen pondéré d'actions en circulation est calculé sur la base des différentes évolutions du capital social, corrigées, le cas échéant, des détenions par le Groupe de ses propres actions.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le « Résultat – Part revenant aux actionnaires d'Ipsen » par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentiellement dilutives.

■ 3.30 Traitement des variations du périmètre dans l'analyse des flux de trésorerie

Une rubrique spécifique du tableau des flux de trésorerie consolidés présente l'effet net :

- du prix payé ou reçu par le Groupe lors de l'acquisition ou de la cession de sociétés consolidées ;
- de la trésorerie détenue par ces dernières en conséquence ajoutée à, ou soustraite de la trésorerie consolidée.

Note 4 Information sectorielle

L'information sectorielle est présentée sur la base de l'organisation interne du Groupe qui reflète les différents niveaux de risques et de rentabilité auxquels il est exposé.

Le premier niveau d'information sectorielle, tel que défini par la norme IAS 14, est organisé par zone géographique.

La ventilation retenue par le Groupe pour les zones géographiques est la suivante :

- « Principaux pays d'Europe de l'Ouest », qui regroupe la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et l'Allemagne ;
- « Autres pays d'Europe », qui regroupe l'ensemble des autres pays d'Europe de l'Ouest et les pays d'Europe de l'Est ;

- « Reste du monde », qui regroupe les autres pays non inclus dans les deux zones précédentes.

Toute l'activité du Groupe s'effectue dans une branche d'activité unique, à savoir la recherche, le développement, la fabrication et la vente de médicaments destinés à la santé humaine. Dans ce même cadre, le Groupe commercialise également des principes actifs ou des matières premières entrant dans la composition de médicaments ou des prestations de Recherche et Développement dans le domaine de la santé humaine.

En conséquence, le Groupe présent sur un seul secteur d'activité, ne présente pas d'information sectorielle de second niveau.

■ 4.1 Résultat opérationnel par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	216 619	62 %	215 829	65 %
Autres pays d'Europe	79 109	23 %	71 516	22 %
Reste du monde	53 710	15 %	42 309	13 %
Total affecté	349 438	100 %	329 654	100 %
Non affecté	(140 550)	–	(142 435)	–
Total	208 888	–	187 219	–

La part du résultat opérationnel non allouée intègre les dépenses ou les produits non imputables à une zone géographique, soit, essentiellement, les « Autres produits et charges opérationnels », la majeure partie des frais de Recherche et Développement, ainsi que les frais de Groupe non répartissables.

■ 4.2 Produits des activités ordinaires

4.2.1 Produits des activités ordinaires par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	571 228	62 %	564 528	65 %
Autres pays d'Europe	208 121	22 %	184 800	21 %
Reste du monde	150 182	16 %	125 202	14 %
Total affecté	929 531	100 %	874 530	100 %
Non affecté	64 226	–	70 727	–
Total	993 757	–	945 257	–

Au sein des « Produits des activités ordinaires », seuls le chiffre d'affaires et les produits de co-promotion ont été ventilés ; les « Autres produits de l'activité » détaillés en note 4.2.3 n'ont pas été affectés, en raison de la nature même de ces produits qui ne se prête pas à une telle segmentation.

4.2.2 Chiffre d'affaires par zone géographique de destination

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	Répartition	Montant	Répartition
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	564 262	61 %	551 674	64 %
Autres pays d'Europe	208 121	23 %	184 800	21 %
Reste du monde	148 092	16 %	125 202	15 %
Total	920 475	100 %	861 676	100 %

4.2.3 Autres produits de l'activité

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Redevances perçues	49 767	41 650
Produits forfaitaires – Licences	17 349	20 199
Refacturation des frais de recherche et développement	2 087	10 548
Produits – Co-promotion	4 079	11 184
Total	73 282	83 581

4.3 Éléments du bilan par zone géographique d'implantation

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				
	Principaux pays de l'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Élimination	Total
Immobilisations corporelles	167 111	31 305	23 475	–	221 891
Stocks	62 960	1 977	22 174	–	87 111
Clients	203 521	29 494	10 053	(26 854)	216 214
Total actifs sectoriels	433 592	62 776	55 702	(26 854)	525 216
Dettes fournisseurs	107 858	9 297	13 880	(26 854)	104 181
Total passifs sectoriels	107 858	9 297	13 880	(26 854)	104 181

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Élimination	Total
Immobilisations corporelles	144 069	28 999	25 118	–	198 186
Stocks	56 778	20 387	1 782	–	78 947
Clients	178 771	26 886	10 891	(24 846)	191 702
Total actifs sectoriels	379 618	76 272	37 791	(24 846)	468 835
Dettes fournisseurs	105 344	11 029	8 742	(24 846)	100 269
Total passifs sectoriels	105 344	11 029	8 742	(24 846)	100 269

4.4 Autres informations

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Non affecté	Total
Investissements	(6 123)	(49 942)	(2 607)	(26 483)	(85 155)
Dotations nettes aux amortissements et provisions (hors financiers)	30 164	3 518	2 339	4 038	40 059
Charges liées aux paiements sur base d'actions sans incidence sur la trésorerie	–	–	–	7 562	7 562

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006				
	Principaux pays d'Europe de l'Ouest	Autres pays d'Europe	Reste du monde	Non affecté	Total
Investissements	(34 441)	(3 927)	(2 262)	(41 217)	(81 847)
Dotations nettes aux amortissements et provisions (hors financiers)	32 569	2 741	620	12 628	48 558
Charges liées aux paiements sur base d'actions sans incidence sur la trésorerie	–	–	–	3 282	3 282

Note 5 Personnel

■ 5.1 Effectif

L'effectif du Groupe à fin 2007 est de 3 886 salariés (3 821 à fin 2006).

Au cours de l'exercice 2007, l'effectif moyen s'est établi à 3 854 (3 811 en 2006).

L'effectif du Groupe par fonction a évolué sur la période de la façon suivante :

Fonctions	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Ventes	1 556	1 530
Production	1 075	1 050
Recherche et Développement	708	700
Administration	547	541
Effectif total	3 886	3 821

La répartition géographique de l'effectif s'analyse comme suit :

Zones géographiques	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	2 620	2 613
Autres pays d'Europe	587	563
Reste du monde	679	645
Effectif total	3 886	3 821

■ 5.2 Charges de personnel

Les charges de personnel incluses au sein du coût de revient des ventes, des frais commerciaux, généraux et administratifs et des frais de recherche et de développement recouvrent les éléments indiqués ci-après :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Salaires et traitements	(179 410)	(166 353)
Charges sociales et fiscales	(69 754)	(66 256)
Sous-total	(249 164)	(232 609)
Charges sur avantages du personnel (note 5.3.3.4)	(3 855)	(4 051)
Charges comptables annuelles liées aux paiements sur base d'actions (note 5.4)	(7 312)	(3 282)
Charges sociales liées aux paiements sur base d'actions	(250)	-
Sous-total charges liées aux paiements sur base d'actions	(7 562)	(3 282)
Participations des salariés	(11 013)	(10 059)
Total	(271 594)	(250 001)

En 2007, le taux moyen de charges sociales et fiscales atteint 38,9% de la masse salariale brute (39,8% en 2006).

Un accord dérogatoire de participation unit les sociétés françaises du Groupe et prévoit la possibilité pour les salariés de placer les fonds leur revenant soit en compte courant rémunéré dans l'entreprise, soit dans un fonds commun de placement propre au Groupe géré par un établissement financier.

■ 5.3 Avantages du personnel

5.3.1 Les différents régimes

5.3.1.1 Engagements de retraite

Les salariés du Groupe bénéficient dans certains pays de compléments de retraite qui sont versés annuellement aux retraités ou d'indemnités de départ à la retraite qui sont versées en une fois au moment du départ à la retraite. Les principaux pays concernés sont la France, le Royaume-Uni, l'Irlande, l'Espagne et l'Italie. En France, un nombre limité de salariés bénéficie également d'un plan de retraite supplémentaire.

Le Groupe offre ces avantages à travers, soit des régimes à cotisations définies, soit des régimes à prestations définies.

Dans le cadre des régimes à cotisations définies, le Groupe n'a pas d'autre obligation que le paiement de primes ; la charge correspondant aux primes versées est prise en compte en résultat sur l'exercice.

5.3.2 Les autres engagements à long terme

Le Groupe verse également des sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sous forme de prime. Il s'agit pour l'essentiel de Médailles du travail, notamment en France.

5.3.3 Évaluation et comptabilisation des engagements

Les obligations du Groupe au regard de l'ensemble de ces prestations sont calculées par un actuair externe en utilisant les hypothèses en vigueur dans les pays où sont situés les plans.

Certains engagements sont couverts par des actifs financiers correspondant à des fonds investis auprès de compagnies d'assurance (actifs de régime).

Les régimes excédentaires sont enregistrés au bilan en « Actifs financiers non courants ».

Les engagements non financés et les régimes déficitaires sont enregistrés au bilan en « Provisions pour engagements envers les salariés ».

5.3.3.1 Hypothèses retenues

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2007 sont décrites ci-après :

	Europe (hors Royaume-Uni)	Royaume-Uni	Asie – Océanie – Afrique
Taux moyen d'escompte	5,06 %	6,00 %	7,80 %
Rendement moyen attendu des actifs de régime	5,16 %	7,30 %	6,00 %
Rendement moyen attendu des actifs distincts	N/A	N/A	N/A
Taux de croissance moyen brut d'inflation des masses salariales	Selon l'âge	5,00 %	7,25 %
Taux de révision moyen des rentes	N/A	3,30 %	N/A
Durée de vie active moyenne restante des salariés (en années)	18,46	15,80	10,00

Les principales hypothèses actuarielles au 31 décembre 2006 sont décrites ci-après :

	Europe (hors Royaume-Uni)	Royaume-Uni	Asie – Océanie – Afrique
Taux moyen d'escompte	4,13 %	5,00 %	7,60 %
Rendement moyen attendu des actifs de régime	4,55 %	7,20 %	6,00 %
Rendement moyen attendu des actifs distincts	N/A	N/A	N/A
Taux de croissance moyen brut d'inflation des masses salariales	Selon l'âge	5,00 %	7,25 %
Taux de révision moyen des rentes	N/A	3,00 %	N/A
Durée de vie active moyenne restante des salariés (en années)	19,10	16,30	10,00

5.3.3.2 Détail des provisions pour engagements envers les salariés – inscrites au passif du bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Avantages postérieurs à l'emploi	6 797	6 158
– Dont Régime de retraite	6 797	6 158
– Dont Autres régimes	–	–
Autres avantages à long terme	–	3 241
Total	–	9 299

5.3.3.3 Réconciliation des actifs et passifs inscrits au bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes			
Ventilations du solde net du bilan					
– Valeur actualisée des engagements financés	48 893	–	250	49 143	50 165
– Valeur actualisée des engagements non financés	1 378	–	3 019	4 397	4 774
Sous-total valeur actualisée des engagements	50 271	–	3 269	53 540	54 939
Juste valeur des actifs des régimes	39 949	–	28	39 977	35 771
Solde des engagements (a)	10 322	–	3 241	13 563	19 168
Éléments non encore reconnus					
– Coûts de services passés non comptabilisés	2 247	–	–	2 247	755
– Pertes ou (gains) nets actuariels non comptabilisés	5 323	–	–	5 323	11 492
– Actifs des régimes affectés par le plafond sur actifs	–	–	–	–	–
– Retraitement actifs distincts	–	–	–	–	–
Total des éléments non encore reconnus (b)	7 570	–	–	7 570	12 247
Passif net (a – b)	2 752	–	3 241	5 993	6 921
Montants comptabilisés au bilan					
Provisions pour engagements envers les salariés	6 797	–	3 241	10 038	9 299
Actifs financiers non courants	4 045	–	–	4 045	2 378
Solde net du bilan (passif net)	2 752	–	3 241	5 993	6 921

5.3.3.4 Réconciliation des charges au compte de résultat

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes			
Coûts des services de l'année	3 712	–	365	4 077	3 744
Cotisations salariales	(225)	–	–	(225)	(223)
Coûts financiers	2 428	–	130	2 558	2 101
Rendement attendu des actifs des régimes	(1 947)	–	(1)	(1 948)	(1 559)
Rendement attendu des actifs distincts	–	–	–	–	–
Coût des services passés comptabilisés	240	–	–	240	56
Pertes (ou gains) actuariels comptabilisés	450	–	(175)	275	457
Effet des liquidations/réductions de services futurs	(461)	–	(51)	(512)	16
Changement du plafond des actifs	–	–	–	–	–
Total net des charges des régimes	4 197	–	268	4 465	4 592
– Dont charge opérationnelle	3 717	–	138	3 855	4 051
– Dont charge financière	480	–	130	610	541

5.3.3.5 Variations des passifs nets comptabilisés au bilan

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes			
Passif net en début de période	3 780	-	3 141	6 921	6 874
Conversion en monnaies étrangères	(62)	-	(12)	(74)	20
Variation de périmètre	-	-	-	-	-
Charge comptable (note 5.3.3.4)	4 197	-	268	4 465	4 592
Transferts (de) / à actifs de financement	-	-	-	-	-
Cotisations patronales aux actifs de financement	(5 028)	-	2	(5 026)	(4 226)
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	203	-	-	203	83
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(338)	-	(158)	(496)	(422)
Impact actifs distincts reconnus dans la charge	-	-	-	-	-
Changement du plafond des actifs	-	-	-	-	-
Passif net en fin de période	2 752	-	3 241	5 993	6 921

5.3.3.6 Variations des engagements de régime à prestations définies

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes			
Valeur en début de période	51 768	-	3 171	54 939	45 519
Conversion en monnaies étrangères	(642)	-	(6)	(648)	179
Variation de périmètre	-	-	-	-	-
Coûts des services de l'année	3 712	-	365	4 077	3 744
Charges sociales sur les coûts des services	-	-	-	-	-
Coûts financiers	2 428	-	130	2 558	2 101
Liquidations/réductions de services futurs	(588)	-	(51)	(639)	-
Versements provenant des actifs de financement	(1 185)	-	(9)	(1 194)	(489)
Versements provenant des actifs distincts	-	-	-	-	-
Versements provenant de la réserve interne	(338)	-	(158)	(496)	(422)
Gains et pertes actuariels générés dans l'exercice	(6 616)	-	(173)	(6 789)	118
Coût des services passés générés dans l'exercice	1 732	-	-	1 732	4 189
Transferts	-	-	-	-	-
Valeur en fin de période	50 271	-	3 269	53 540	54 939

5.3.3.7 Variations des actifs de financement des régimes

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006
	Avantages postérieurs à l'emploi		Autres avantages à long terme	Total des régimes	Total des régimes
	Régime de retraite	Autres régimes			
Valeur en début de période	35 735	–	36	35 771	29 354
Conversion en monnaies étrangères	(545)	–	–	(545)	128
Variation de périmètre	–	–	–	–	–
Cotisations salariales	225	–	–	225	223
Rendement attendu des actifs des régimes	1 947	–	1	1 948	1 559
Liquidations/réductions de services futurs	–	–	–	–	(21)
Transferts (de) / à actifs non reconnus	–	–	–	–	–
Cotisations patronales aux actifs de financement	5 028	–	(2)	5 026	4 226
Remboursement excédent de cotisations patronales aux actifs de financement	(203)	–	–	(203)	(83)
Versements provenant des actifs de financement	(1 185)	–	(9)	(1 194)	(489)
Gains et pertes générés dans l'exercice	(1 053)	–	2	(1 051)	874
Coût des services passés générés dans l'exercice	–	–	–	–	–
Valeur en fin de période	39 949	–	28	39 977	35 771

5.3.3.8 Décomposition des actifs de régime

Au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006, les actifs de régime se décomposent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007				31 décembre 2006			
	Actions	Obligations	Autres ⁽¹⁾	Total	Actions	Obligations	Autres ⁽¹⁾	Total
Europe (hors Royaume-Uni)	14 592	14 512	3 004	32 108	8 642	15 980	3 983	28 605
Royaume-Uni	4 950	2 594	155	7 699	4 818	2 033	183	7 034
Asie – Océanie – Afrique	136	34	–	170	105	27	–	132
Total	19 678	17 140	3 159	39 977	13 565	18 040	4 166	35 771

(1) Immobilier, cash et autres.

■ 5.4 Paiements sur base d'actions

• Mayroy S.A.

Le Conseil d'administration de Mayroy S.A. (société mère d'Ipsen) a consenti depuis 1999, au profit de certains membres du personnel salariés et de certains dirigeants et mandataires sociaux du Groupe, des plans d'achat d'actions à prix unitaire convenu (note 5.4.1).

Les titulaires d'options Mayroy S.A. disposeront, dès l'exercice de leurs options, d'une option de vente de leurs actions Mayroy ainsi souscrites auprès de la Société. Chaque action Mayroy émise et cédée à la société Mayroy S.A. sera rémunérée par l'attribution d'actions de la Société Ipsen et d'une soulte.

• Ipsen

Le 14 novembre 2005, le Conseil d'administration de la Société Ipsen a également consenti à cette même catégorie de bénéficiaires un plan de souscription d'actions décrit en 5.4.2 et des actions gratuites aux dirigeants (note 5.4.3).

Le 12 décembre 2006, le Conseil d'administration de la Société Ipsen a également consenti aux membres du comité directeur et aux dirigeants et cadres des filiales françaises et étrangères un plan de souscription d'actions tel que décrit en note 5.4.2. Ce Conseil a également consenti aux dirigeants des actions gratuites (note 5.4.3).

Le 30 mai 2007, le Conseil d'administration de la Société Ipsen a consenti aux nouveaux membres du comité de direction ainsi qu'à un salarié un plan d'options de souscription d'actions décrit en note 5.4.2 et des actions gratuites aux nouveaux membres du comité de direction (note 5.4.3).

Le 12 décembre 2007, le Conseil d'administration a décidé d'inclure les nouveaux membres du comité de direction dans le régime d'attribution de stock-options existant pour les autres membres (conditions d'octroi décrites en note 5.4.2). À cette même date, le Conseil d'administration a attribué des actions gratuites à certains membres du comité de direction (note 5.4.3).

La charge comptable annuelle liée à l'ensemble des paiements sur base d'actions s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Plans de stock-options attribués par Mayroy S.A. (note 5.4.1.3)	2 283	2 371
Plans de stock-options attribués par Ipsen (note 5.4.2.2)	4 431	668
Actions gratuites (note 5.4.3.2)	598	243
Total	7 312	3 282

5.4.1 Plans d'achat d'options consentis par la société mère Mayroy S.A.

5.4.1.1 Caractéristiques des plans

	PLANS											
	Antérieurs au 7 nov. 2002			Postérieurs au 7 nov. 2002								
	1a	1b	1c	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b	
Date d'octroi par le Conseil d'administration	10/11/1999	31/05/2000	03/10/2001	18/12/2003	13/02/2004	05/12/2002	18/12/2003	25/03/2004	25/03/2004	25/03/2004	22/07/2004	
Date d'acquisition des droits	10/11/2004	31/05/2005	03/10/2005	18/12/2007	13/02/2008	05/12/2006	31/12/2007	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2009	22/07/2008	
Maturité du plan	10/11/2009	31/05/2010	03/10/2011	18/12/2013	13/02/2014	05/12/2012	31/12/2013	25/03/2014	25/03/2014	25/03/2014	22/07/2014	
Nombre d'options attribuées	20 000	6 150	24 025	3 500	15 750	2 760	2 760	7 360	2 760	2 760	250	
Rapport options/actions	27	27	27	25	25	27	27	27	27	27	25	
Prix d'exercice	11,28 €	11,28 €	12,03 €	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €	
Condition de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	

5.4.1.2 Évolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(en nombre d'options)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Options en circulation à l'ouverture de l'exercice	48 170	77 350
Options attribuées	–	–
Options exercées	(7 050)	(28 580)
Options annulées	–	(600)
Options expirées	–	–
Options en circulation en fin de période	41 120	48 170

Le détail du total à la clôture est le suivant :

(en nombre d'options)	31 décembre 2007	1 ^{er} janvier 2007
Plans antérieurs au 7 nov. 2002		
1a	–	3 300
1b	850	1 550
1c	3 420	6 470
Plans postérieurs au 7 nov. 2002		
1d	3 500	3 500
3a	14 700	14 700
2a	2 760	2 760
2b	2 760	2 760
2c (Tr. 1)	7 360	7 360
2c (Tr. 2)	2 760	2 760
2c (Tr. 3)	2 760	2 760
3b	250	250
TOTAL	41 120	48 170

5.4.1.3 Valorisation des plans

Conformément aux principes énoncés en note 3.21, les plans accordés postérieurement au 7 novembre 2002 ont été évalués comme suit :

(en milliers d'euros)	Plans postérieurs au 7 nov. 2002								
	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b	TOTAL
Valorisation initiale	1 020	4 532	783	772	2 112	777	792	73	10 861
Charge comptable 2007	246	1 058	–	186	423	194	158	18	2 283
Charge comptable 2006	255	948	182	193	423	194	158	18	2 371

Principales hypothèses	Plans postérieurs au 7 nov. 2002								
	1d	3a	2a	2b	2c (Tr. 1)	2c (Tr. 2)	2c (Tr. 3)	3b	
Méthode de valorisation utilisée	"Black and Scholes" modifiée								
Valeur de l'action à la date de l'octroi	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €
Prix d'exercice	27,20 €	27,20 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	24,44 €	27,20 €
Volatilité attendue	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %
Durée de vie moyenne de l'option	7,0 ans	7,0 ans	7,0 ans	7,0 ans	7,9 ans	7,4 ans	7,9 ans	7,0 ans	7,0 ans
Turnover	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Taux d'actualisation	4,1 %	3,8 %	4,3 %	4,1 %	3,6 %	3,6 %	3,6 %	3,6 %	4,0 %
Juste valeur d'une option	11,66 €	11,51 €	10,51 €	10,36 €	10,63 €	10,43 €	10,63 €	10,63 €	11,61 €

5.4.2 Plans d'achat d'actions consentis par la Société Ipsen

5.4.2.1 Caractéristiques des plans

	PLANS													
	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007			
		Tr.A	Tr.B	Tr.C		–	3.1	3.2	3.3		3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B
Date d'octroi par le Conseil d'administration	06/12/2005	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	12/12/2006	30/05/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007	12/12/2007
Date d'acquisition des droits	06/12/2009	12/12/2010	12/12/2011	12/12/2012	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	12/12/2010	31/05/2011	12/12/2011	12/12/2011	12/12/2012	12/12/2012
Maturité du plan	06/12/2015	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2018	12/12/2013	12/12/2016	31/05/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017	12/12/2017
Nombre d'options attribuées	327 000	266 666	266 666	266 668	18 000	42 000	10 500	7 500	21 500	55 000	26 666	53 334	26 666	53 334
Rapport options / actions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Prix d'exercice	22,20 €	33,21 €	35,86 €	38,73 €	33,21 €	29,88 €	33,21 €	29,88 €	29,88 €	39,06 €	38,27 €	38,27 €	41,33 €	41,33 €
Méthode de valorisation utilisée	« Black and Scholes » modifiée													
Valeur de l'action à la date de l'octroi	22,20 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	36,14 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €	41,35 €
Volatilité attendue	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	35 %	31 %	29 %	29 %	29 %	29 %
Durée de vie moyenne de l'option	7	8	8,5	9	8	8	8	5,5	7	7	7	7	7,5	7,5
Turnover	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Taux d'actualisation	3,14 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %	4,39 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %	4,25 %
Dividendes	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	variable	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
Condition de performance	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Juste valeur d'une option	8,34 €	16,39 €	16,00 €	16,78 €	16,39 €	17,42 €	16,39 €	15,07 €	16,59 €	13,75 €	14,8 €	14,8 €	14,14 €	14,14 €

5.4.2.2 Valorisation des plans

	PLANS														Total
	Plan du 14 nov. 2005	Plan n° 1 du 12 décembre 2006			Plan n° 2 du 12 déc. 2006	Plan n° 3 du 12 décembre 2006				Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007				
		Tr.A	Tr.B	Tr.C		–	3.1	3.2	3.3		3.4	1 A.	Tr.A	Tr.B	
Valorisation initiale	2 727	4 371	4 267	4 475	295	732	172	113	357	756	592	592	566	565	20 580
Charge comptable 2007	655	1 093	1 067	1 119	70	175	44	23	74	111	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	4 431
Charge comptable 2006	668	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	–(*)	–	–	–	–	–	668

(*) Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

5.4.2.3 Évolution du nombre d'options en cours de validité

Pour l'ensemble de ces plans, l'évolution du nombre d'options en cours de validité est la suivante :

(en nombre d'options)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Options en circulation à l'ouverture de l'exercice	1 220 700	327 000
Options attribuées	215 000	899 500
Options exercées	-	-
Options annulées	(10 850)	(5 800)
Options expirées	-	-
Options en circulation en fin de période	1 424 850	1 220 700

5.4.3 Attribution d'actions gratuites

Les Conseils d'administration du 14 novembre 2005 et du 12 décembre 2006 ont attribué gratuitement au Président-Directeur général de la Société et aux membres de Direction de la Société un total de respectivement 23 000 et 18 000 actions, sous réserve de la réalisation de certaines conditions liées à la performance du Groupe.

Les conditions de performance attachées au plan d'attribution d'actions gratuites de 2005 ont été atteintes sur l'exercice pour les bénéficiaires fiscaux résidents français (soit 18 500 actions). Par conséquent, le 12 décembre 2007, le Conseil d'administration a procédé à l'attribution définitive, le capital social étant augmenté à due concurrence par voie d'incorporation de réserves.

Le Conseil d'administration du 30 mai 2007 a attribué gratuitement aux nouveaux membres du comité de direction un total de 8 000 actions, dont l'octroi définitif, à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans, n'est soumis à aucune condition de performance.

Le Conseil d'administration du 12 décembre 2007 a octroyé gratuitement à certains membres du comité de direction un total de 27 000 actions, dont l'octroi définitif à l'issue d'une période d'acquisition de 2 ans est soumis à des conditions de performance (à l'exception de 1 000 actions).

5.4.3.1 Caractéristiques des plans d'actions gratuites Ipsen

	PLANS				
	Plan du 14 novembre 2005	Plan du 12 décembre 2006	Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007	
Nombre d'actions gratuites	23 000	18 000	(*) 8 000	26 000	(*) 1 000
Nombre d'année de vesting	2	2	2	2	2
Taux de dividendes	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %	1,50 %
Taux d'emprunt salarié 2 ans	4,00 %	4,75 %	4,80 %	5,30%	5,30 %
Taux d'intérêt 2 ans	2,80 %	3,73 %	4,39 %	4,07 %	4,07 %
Taux forward 2 ans pour 2 ans	2,80 %	3,68 %	4,39 %	4,27 %	4,27 %
Coût incessibilité	2,50 %	2,01 %	0,77 %	1,93 %	1,93 %
Coût perte des dividendes	2,80 %	2,87 %	2,85 %	2,86 %	2,86%
Taux de réduction	5,00 %	4,82 %	3,60 %	4,74 %	4,74 %
Valeur de l'action à la date d'octroi avant réduction	22,20 €	33,21 €	39,13 €	41,35 €	41,35 €
Juste valeur d'une action gratuite	21,09 €	31,61 €	37,72 €	39,39 €	39,39 €

(*) Actions gratuites sans conditions de performance attachées.

5.4.3.2 Valorisation des plans d'actions gratuites Ipsen

(en milliers d'euros)	PLANS					Total
	Plan du 14 novembre 2005	Plan du 12 décembre 2006	Plan du 30 mai 2007	Plan du 12 décembre 2007		
Valorisation initiale	485	569	302	1 064	2 420	
Charge comptable 2007	226	284	88	-(*)	598	
Charge comptable 2006	243	-(*)	-	-	243	

(*)Les montants sont non significatifs du fait de la date d'octroi.

Note 6 Amortissements, provisions et pertes de valeur

■ 6.1 Dotations nettes aux amortissements, provisions et pertes de valeur incluses dans le résultat opérationnel

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Immobilisations incorporelles	(4 038)	(12 631)
Immobilisations corporelles	(27 438)	(27 079)
Total immobilisations	(31 476)	(39 710)
Autres actifs non courants	–	–
Total sur actifs non courants [A]	(31 476)	(39 710)
Engagements envers les salariés	(3 560)	(3 712)
Provisions	(5 023)	(5 136)
Total provisions [B]	(8 583)	(8 848)
Total des dotations nettes hors actifs courants C = [A+B]	(40 059)	(48 558)
Stocks	445	(1 052)
Clients et autres actifs circulants	(1 338)	(669)
Total actifs courants	(893)	(1 721)
Total	(40 952)	(50 279)
Pertes de valeur sur les Goodwills	–	–
TOTAL	(40 952)	(50 279)

Au 31 décembre 2006, le poste « Amortissements et pertes de valeur » était essentiellement marqué par la constatation d'une perte de valeur de 7,3 millions d'euros relative à la Licence Testim®. En effet, les ventes de Testim® restaient inférieures aux attentes du Groupe, avec une croissance et une pénétration plus lentes que prévu. De plus, l'obtention difficile du statut de produit remboursé dans certains des principaux pays d'Europe de l'Ouest, tel que l'Italie, avaient affecté négativement l'évolution des ventes. Ces incertitudes avaient conduit le Groupe à déprécier à 100 % cet actif au 31 décembre 2006.

■ 6.2 Amortissements et pertes de valeur inclus dans la marge brute d'autofinancement

Les dotations nettes aux amortissements et les pertes de valeur retraitées dans la détermination de la marge brute d'autofinancement s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Opérationnel - Hors actifs circulants (note 6.1 - C)	(40 059)	(48 558)
Financier	(1 167)	(1 382)
Total	(41 226)	(49 940)

Les dotations nettes afférentes aux éléments de l'actif courant (dotation nette de 893 milliers d'euros en 2007 et 1 721 milliers d'euros en 2006) figurent dans la détermination de la variation du besoin en fonds de roulement, calculée sur la base des valeurs nettes.

■ 6.3 Ventilation des dotations nettes aux amortissements et pertes de valeur sur immobilisations

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Coût de revient des ventes	(15 223)	(15 270)
Frais de recherche et développement	(7 802)	(6 759)
Frais commerciaux	(3 846)	(12 411)
Frais généraux	(4 605)	(5 270)
Total (note 6.1 - A)	(31 476)	(39 710)

Note 7 Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels enregistrés par le Groupe en 2007 n'ont pas été significatifs, alors qu'en 2006 ils comprenaient une charge de 8,2 millions d'euros correspondant essentiellement au paiement par le Groupe à Inamed d'un montant non récurrent de 10 millions de dollars pour recouvrer tous les droits sur Reloxin® aux États-Unis, au Canada et au Japon.

Note 8 Résultat financier

■ 8.1 Coût de l'endettement financier net

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Produits de cession OPCVM	5 163	6 784
Total des produits sur actifs financiers détenus à des fins de transactions	5 163	6 784
Autres produits financiers ⁽¹⁾	6 378	1 190
Total des produits sur prêts et créances	6 378	1 190
Produits financiers	11 541	7 974
Intérêts sur endettement	(1 339)	(1 408)
Intérêts sur fonds de participation des salariés	(611)	(577)
Total des charges sur passifs financiers au coût amorti	(1 950)	(1 985)
Charges financières sur option de taux	-	(157)
Total des charges sur actifs financiers détenus à des fins de transactions	-	(157)
Charges financières	(1 950)	(2 142)
Coût de l'endettement financier net	9 591	5 832

(1) Les autres produits financiers correspondent principalement aux intérêts relatifs aux obligations convertibles souscrites auprès de Tercica Inc., calculés au taux nominal (855 milliers d'euros) et selon le taux d'intérêt effectif (1 142 milliers d'euros), ainsi que la revalorisation à la juste valeur (valeur de marché) des actifs financiers détenus à des fins de transaction / OPCVM monétaires euros et certificats de dépôt d'une durée inférieure à 3 mois.

■ 8.2 Autres produits et charges financiers

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Variation de juste valeur du warrant et des options de conversion	3 638	(2 734)
Effet de change sur la juste valeur du warrant et des options de conversion	(954)	(684)
Autres effets de change	(3 529)	(1 075)
Produits et charges sur actifs et passifs financiers évalués à la juste valeur	(845)	(4 493)
Dépréciation des titres de participation non consolidés	(1 056)	(845)
Dépréciation des autres immobilisations financières	500	-
Produits et charges sur actifs disponibles à la vente	(556)	(845)
Produits financiers sur avantages au personnel (note 5.3.3.4)	1 948	1 559
Charges financières sur avantages au personnel (note 5.3.3.4)	(2 558)	(2 101)
Autres éléments financiers	(844)	(173)
Total autres produits et charges financiers	(2 855)	(5 707)

L'évolution du poste « Autres produits et charges financiers » s'explique pour l'essentiel par l'impact de la variation de juste valeur des instruments financiers dérivés (warrant et options de conversion sur les obligations convertibles Tercica Inc.) qui représentent un montant positif de 3,6 millions d'euros au 31 décembre 2007 contre un montant négatif de 2,7 millions d'euros à fin décembre 2006 et l'impact des écarts de change constaté au cours de l'exercice pour un montant négatif de 4,5 millions d'euros contre 1,8 million d'euros au 31 décembre 2006.

Note 9 Coûts liés à des restructurations

En 2007 et 2006, le Groupe n'a pas supporté de coûts de restructuration.

Le produit de 0,2 million d'euros en 2006 qui apparaît au compte de résultat résulte d'une reprise de provision constatée en 2004 et pour partie non utilisée.

Note 10 Impôts sur le résultat

■ 10.1 Charge d'impôt

10.1.1 Détail de la charge d'impôt

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Impôt courant	(54 084)	(75 118)
Impôt différé	(394)	34 227
Charge réelle d'impôt	(54 478)	(40 891)

10.1.2 Taux effectif d'impôt

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat des activités poursuivies	152 382	144 787
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(8 764)	(1 666)
Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées	161 146	146 453
Impôts sur le résultat	(54 478)	(40 891)
Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées et avant impôt	215 624	187 344
Taux effectif d'imposition	25,3%	21,8 %

Au 31 décembre 2007, le taux effectif d'impôt du Groupe s'est élevé à 25,3 % du résultat consolidé des activités poursuivies avant impôt et hors quote-part dans le résultat des entreprises associées, à comparer avec un taux de 21,8 % en 2006.

Le taux effectif d'impôt 2006 avait bénéficié de l'effet non récurrent de l'utilisation, au Royaume-Uni, de pertes reportables («*capital losses*») antérieurement non reconnues pour un montant de 6,9 millions d'euros.

10.1.3 Rapprochement entre la charge d'impôt réelle et la charge d'impôt théorique

Le rapprochement entre la charge réelle d'impôt et la charge théorique résultant de l'application au « Résultat des activités poursuivies » avant impôt du taux nominal d'imposition en France, soit 34,43 % en 2007 comme en 2006, s'établit comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Résultat des activités poursuivies avant quote-part dans le résultat des entreprises associées et avant impôt	215 624	187 344
Taux d'imposition du Groupe	34,43%	34,43 %
Charge d'impôt théorique	(74 239)	(64 503)
Augmentation/réduction de la charge d'impôt résultant de :		
– Crédits d'impôt	9 426	18 528
– Non-reconnaissance d'effet fiscal sur certains déficits créés au cours de l'exercice	(828)	(993)
– Reconnaissance d'actifs nets d'impôts différés et utilisation de déficits reportables antérieurs non reconnus dans l'impôt différé	1 340	7 138
– Autres différences permanentes ⁽¹⁾	9 823	(1 061)
Charge réelle d'impôt	(54 478)	(40 891)

(1) Les autres différences permanentes en 2007 s'analysent comme suit :

- 11 654 milliers d'euros liés aux différences de taux d'imposition des filiales étrangères ;
- 1 916 milliers d'euros liés à la taxation à taux réduit des redevances en France ;
- (3 747) milliers d'euros liés aux autres différences permanentes (y compris la non-déductibilité de la taxe de publicité et contribution CNAM pour (1 888) milliers d'euros).

■ 10.2 Actifs et passifs d'impôts différés

La variation des actifs et passifs d'impôts différés s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Variations de l'exercice				31 décembre 2007
		Écarts de conversion	Variation de périmètre	Impôts différés comptabilisés directement par réserve	Charge / Produit au compte de résultat	
		(A)	(B)	(C)	(D)	
Actifs d'impôts différés	64 025	(1 881)	–	(2 106)	1 355	61 393
Passifs d'impôts différés	(2 371)	188	–	–	(1 749)	(3 932)
Actif / (Passif) net	61 654	(1 693)	–	(2 106)	(394)	57 461

Suite à la restructuration juridique du Groupe en juin 2005, la société Ipsen Farmaceutica BV s'est vue attribuer le droit de percevoir 50 % des droits financiers dus par Bayer (« Flux Bayer »). Cette attribution a conduit à l'inscription d'un actif dans les comptes de la société Ipsen Farmaceutica BV valorisé à hauteur des redevances futures estimées. La restructuration ayant été réalisée sur la base des valeurs nettes comptables, cet actif est retraité dans les comptes consolidés et remis à sa valeur historique pour le Groupe, soit zéro. L'évolution récente de la situation fiscale de Ipsen Farmaceutica BV a permis de procéder à la reconnaissance d'impôts différés sur cette société, ce qui a conduit à reconnaître un actif d'impôt différé sur le « Flux Bayer » comptabilisé directement en capitaux propres, le retraitement initial ayant lui-même été inscrit en capitaux propres en 2006 pour 15 205 milliers d'euros (voir tableau ci-dessous).

En 2007, le changement de taux d'imposition hollandais applicable à la société Ipsen Farmaceutica BV (25,5 % contre 29,6 % en 2006) a conduit le Groupe à réévaluer l'actif d'impôt différé sur le « Flux Bayer » de (2,1) millions d'euros. Comme précédemment, cet impact a été comptabilisé en fonds propres.

La variation des actifs et passifs d'impôts différés s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Variations de l'exercice				31 décembre 2006
		Écarts de conversion	Variation de périmètre	Impôts différés comptabilisés directement par réserve	Charge / Produit au compte de résultat	
		(A)	(B)	(C)	(D)	
Actifs d'impôts différés	13 096	485	–	15 205	35 239	64 025
Passifs d'impôts différés	(1 358)	(1)	–	–	(1 012)	(2 371)
Actif / (Passif) net	11 738	484	–	15 205	34 227	61 654

Note 11 Résultat des activités non poursuivies

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
– Résultat opérationnel	(382)	(406)
– Résultat financier	16	–
– Résultat de cession	–	4 600
– Impôt	(947)	(4 484)
Résultat des activités non poursuivies	(1 313)	(290)

Le résultat des activités non poursuivies s'élève à (1,3) million d'euros au 31 décembre 2007. Cette perte est liée d'une part, à la fermeture au premier trimestre 2007 du site de production industrielle de Barcelone qui avait poursuivi, depuis la cession d'une activité de Médecine Générale, la fabrication des produits conformément aux accords signés avec l'acquéreur, et, d'autre part, à l'enregistrement d'honoraires de conseil à la suite d'un contrôle fiscal consécutif à la cession antérieure d'une participation. En décembre 2006, le résultat des activités non poursuivies s'était élevé à (0,3) million d'euros.

Note 12 Goodwills

■ 12.1 Goodwills nets au bilan

L'évolution des Goodwills s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice				31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	
Goodwills bruts	199 740	177	-	-	(719)	199 198
Pertes de valeur	(10 904)	-	-	-	719	(10 185)
Goodwills nets	188 836	177	-	-	-	189 013

Le Goodwill brut qui apparaît au bilan au 31 décembre 2007 résulte :

- de la prise de contrôle par le Groupe de la société SCRAS et ses filiales opérée le 17 décembre 1998, à hauteur de 135 321 milliers d'euros ;
- de l'acquisition de la société Sterix Ltd, à hauteur de 10 185 milliers d'euros ;
- de l'acquisition de la société BB et Cie à hauteur de 53 515 milliers d'euros (et indirectement de la Partnership Cara Partners) ;
- de l'acquisition de la société Beaufour Ipsen farmaceutica LTA en 2007 pour 177 milliers d'euros (note 2.1).

L'évolution des Goodwills s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice				31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	
Goodwills bruts	199 500	-	-	-	240	199 740
Pertes de valeur	(10 664)	-	-	-	(240)	(10 904)
Goodwills nets	188 836	-	-	-	-	188 836

■ 12.2 Pertes de valeur des Goodwills

Au 31 décembre 2007, aucune perte de valeur des Goodwills n'a été constatée.

La perte de valeur enregistrée antérieurement concerne exclusivement le Goodwill dégagé lors de l'acquisition de la société Sterix Ltd.

Note 13 Autres immobilisations incorporelles

■ 13.1 Évolution du poste

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Propriété intellectuelle	109 399	21 050	(3 614)	-	(1 715)	4 852	129 972
Immobilisations incorporelles en cours	1 161	587	-	-	(5)	(962)	781
Avances et acomptes	3 608	4 846	-	-	-	(3 735)	4 719
Immobilisations brutes	114 168	26 483	(3 614)	-	(1 720)	155	135 472
Amortissements et pertes de valeur	(45 965)	(4 083)	3 645	-	100	-	(46 303)
Immobilisations nettes	68 203	22 400	31	-	(1 620)	155	89 169

L'évolution, en valeur brute, du poste « Propriété intellectuelle » s'explique pour l'essentiel par l'accroissement des « Licences » concernant principalement le paiement de 15 millions d'euros en faveur de Tercica Inc., suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'Increlex® dans l'Union européenne le 9 août 2007 (voir note 1.2.1).

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Propriété intellectuelle	71 093	37 664	(744)	–	219	1 167	109 399
Immobilisation incorporelles en cours	265	923	–	–	–	(27)	1 161
Avances et acomptes	1 966	2 630	–	–	–	(988)	3 608
Immobilisations brutes	73 324	41 217	(744)	–	219	152	114 168
Amortissements et pertes de valeur	(33 524)	(12 631)	167	–	80	(57)	(45 965)
Immobilisations nettes	39 800	28 586	(577)	–	299	95	68 203

■ 13.2 Analyse des immobilisations incorporelles par nature

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007			31 décembre 2006		
	Valeur brute	Amortis./ Pertes de valeur	Valeur nette	Valeur brute	Amortis./ Pertes de valeur	Valeur nette
Marques	21 522	(8 613)	12 909	21 521	(8 957)	12 564
Licences	65 604	(12 861)	52 743	50 267	(11 826)	38 441
Brevets	5 157	(3 984)	1 173	6 996	(5 674)	1 322
Savoir-faire (know-how)	8 153	(922)	7 231	8 153	(922)	7 231
Logiciels	26 936	(17 648)	9 288	19 857	(16 716)	3 141
Fonds commercial	1 796	(1 794)	2	1 853	(1 851)	2
Autres immobilisations incorporelles	804	(81)	723	750	(19)	731
Immobilisations incorporelles en cours	781	–	781	1 162	–	1 162
Avances et acomptes	4 719	(400)	4 319	3 609	–	3 609
Total	135 472	(46 303)	89 169	114 168	(45 965)	68 203
<i>Dont pertes de valeur</i>		<i>(20 466)</i>			<i>(20 469)</i>	

Les pertes de valeur, au 31 décembre 2007, concernent les marques pour (8 613) milliers d'euros, les licences pour (7 264) milliers d'euros, les brevets pour (1 473) milliers d'euros, le savoir-faire (922) milliers d'euros, un fonds commercial pour (1 794) milliers d'euros, ainsi que les avances et acomptes pour (400) milliers d'euros.

Note 14 Immobilisations corporelles

■ 14.1 Analyse du poste par catégorie

L'analyse du poste, par catégorie, des mouvements intervenus au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
Terrains	17 025	–	(17)	–	(222)	(306)	16 481
Constructions	159 750	966	(2 273)	–	(2 126)	3 448	159 765
Matériels et outillages	190 639	6 785	(5 523)	–	(5 032)	2 680	189 549
Autres immobilisations	80 226	5 098	(5 562)	–	(1 019)	6 361	85 104
Immobilisations en cours	20 916	45 344	(87)	–	(1 427)	(11 895)	52 851
Avances et acomptes	371	479	–	–	(1)	(374)	474
Immobilisations brutes	468 927	58 672	(13 462)	–	(9 827)	(85)	504 224
Amortissements et pertes de valeur	(270 741)	(27 473)	12 570	–	3 492	(218)	(282 190)
Immobilisations nettes	198 186	31 199	(858)	–	(6 332)	(304)	221 891

Les augmentations d'immobilisations corporelles concernent notamment les investissements réalisés au Royaume-Uni, (pour terminer le nouveau laboratoire de contrôle de qualité, et mener les travaux nécessaires au démarrage d'un projet d'augmentation de la capacité de production à Wrexham), ainsi que d'autres investissements récurrents dans les entités du Groupe.

L'analyse du poste, par catégorie, des mouvements intervenus au cours de l'exercice 2006 s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2006
		Augmentations	Diminutions	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres Mouvements	
Terrains	17 263	29	(2)	–	(272)	7	17 025
Constructions	151 798	4 731	(337)	–	(2 263)	5 821	159 750
Matériels et outillages	175 162	8 384	(2 270)	–	(813)	10 176	190 639
Autres immobilisations	77 246	7 581	(6 313)	–	(315)	2 027	80 226
Immobilisations en cours	18 791	19 461	–	–	350	(17 686)	20 916
Avances et acomptes	443	444	–	–	–	(516)	371
Immobilisations brutes	440 703	40 630	(8 922)	–	(3 313)	(171)	468 927
Amortissements et pertes de valeur	(252 934)	(27 114)	7 366	–	1 772	169	(270 741)
Immobilisations nettes	187 769	13 516	(1 556)	–	(1 541)	(2)	198 186

■ 14.2 Ventilation des immobilisations corporelles par zones monétaires

La ventilation par zones monétaires des immobilisations corporelles nettes s'établit comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Euro	125 488	112 790
Dollar U.S	15 617	16 447
Livre Sterling	70 862	57 351
Franc Suisse	1 829	1 947
Yuan Ren-Min-Bi	7 511	8 296
Autres devises	584	1 355
Total	221 891	198 186

Note 15 Titres de participation

■ 15.1 Évolution du poste

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Mouvements de l'exercice					31 décembre 2007
		Acquisitions et augmentations	Réductions de capital	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Titres de participation dans les sociétés non consolidées	25 331	698	-	(8)	(944)	-	25 077
Dépréciations et pertes de valeur	(23 506)	(1 056)	-	-	942	-	(23 620)
Valeur nette des titres de participation (Actifs disponibles à la vente)	1 825	(358)	-	(8)	(2)	-	1 457

Les profits et pertes enregistrés en capitaux propres et en résultat sur les actifs disponibles à la vente ne sont pas présentés compte tenu de leur caractère non significatif.

L'évolution du poste s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Variations de l'exercice					31 décembre 2006
		Acquisitions et augmentations	Réductions de capital	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Autres mouvements	
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	
Titres de participation dans les sociétés non consolidées	25 000	15	-	-	316	-	25 331
Dépréciations et pertes de valeur	(22 344)	(847)	-	-	(315)	-	(23 506)
Valeur nette des titres de participation (Actifs disponibles à la vente)	2 656	(832)	-	-	1	-	1 825

Les profits et pertes enregistrés en capitaux propres et en résultat sur les actifs disponibles à la vente ne sont pas présentés compte tenu de leur caractère non significatif.

■ 15.2 Détail des titres de participation non consolidés

Les immobilisations financières comprennent des titres de sociétés dans lesquelles le Groupe possède une fraction du capital au moins égale à 15 %, mais qui ne sont, pour autant, pas consolidées.

(En milliers d'unités monétaires)	Siège	Capital détenu (% de contrôle)	V.N.C. des titres (euros)		Données sociales (devises)			Capitaux propres détenus (euros)
			31 Déc. 2007	31 Déc. 2006	Devises	Capitaux propres	Dont résultat de l'exercice	
Sofarm Eurl	Paris	100,00 %	8	8	EUR	8	-	8
Technopolis Gie	Paris	27,00 %	306	306	EUR	1 121	(25)	303
Sutrepa Sarl	Paris	100,00 %	-	8	EUR	-	-	-
Montana Ltd	Cork (Irlande)	100,00 %	-	-	EUR	-	-	-
Octagen Corporation	PA (USA)	21,45 %	-	84	USD	(289)	(424)	(43)
Linnea Inc.	PA (USA)	50,00 %	-	-	USD	18	2	6
Ipsen Pty	Victoria (Australie)	100,00 %	26	28	AUD	(709)	(188)	(424)
Ly Yuan Ginkgo Company Ltd	Tancheng (China)	37,50 %	482	482	RMB	7 431	70	263
Funxional Therapeutics Ltd	Cambridge (UK)	15,33 %	-	15	GBP	(257)	(861)	(55)
Pizhou Zhong Da Ginkgo Co. Ltd	Pizhou (China)	35,75 %	284	284	RMB	5 232	49	176
Preglem S.A.	Plan les Ouates (CH)	13,07 %	153	-	CHF	44 924	(888)	3 537
Spirogen Ltd	Isle of Wight (UK)	19,94 %	167	579	GBP	669	(1 001)	186
Specwood Ltd	London (UK)	100,00 %	-	-	GBP	-	-	-
Pothold Ltd	London (UK)	100,00 %	-	-	GBP	-	-	-
Petersfield Ltd	Hong Kong (HK)	50,00 %	31	31	HKD	3 798	(482)	169
Socapharm Sarl	Paris	100,00 %	-	-	EUR	-	-	-
Ancelab Sarl	Paris	100,00 %	-	-	EUR	-	-	-
Olisapharm Sarl	Paris	100,00 %	-	-	EUR	-	-	-
Total			1 457	1 825				

■ 15.3 Informations sur les sociétés non consolidées

Le cumul des principaux agrégats (pour leurs montants sociaux pris à 100 %) concernant les sociétés non consolidées est le suivant :
Au 31 décembre 2007 :

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Résultat opérationnel	Résultat	Capitaux propres	Total du bilan
Entreprises détenues à plus de 50 %	-	(165)	(115)	(416)	761
Entreprises détenues à 50 %	3 240	(68)	(44)	351	673
Entreprises détenues à moins de 50 %	1 893	(3 612)	(3 589)	29 750	32 726
Total	5 133	(3 845)	(3 748)	29 685	34 160

Au 31 décembre 2006 :

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Résultat opérationnel	Résultat	Capitaux propres	Total du bilan
Entreprises détenues à plus de 50%	-	142	89	351	375
Entreprises détenues à 50%	3 724	40	40	478	513
Entreprises détenues à moins de 50%	2 612	(2 045)	(2 078)	7 507	8 265
Total	6 336	(1 863)	(1 949)	8 336	9 153

Note 16 Participations dans des entreprises associées

Aux 31 décembre 2007 et 2006, les participations dans des entreprises associées concernent uniquement la participation du Groupe dans le capital de la société Tercica Inc. (voir note 2.1).

■ 16.1 Acquisitions de participations dans des entreprises associées

Le montant de 2,1 millions d'euros figurant sur cette ligne du tableau des flux de trésorerie correspond au prix payé par le Groupe à l'occasion de l'acquisition des titres supplémentaires Tercica Inc. (voir note 2.1).

Le goodwill dégagé lors de cette acquisition complémentaire en juillet 2007 s'élève pour le Groupe à 356 milliers d'euros.

■ 16.2 Valeur au bilan des titres de participations dans des entreprises associées

La valeur des titres de participation dans des entreprises associées s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Quote-part de juste valeur des actifs et passifs de Tercica Inc. acquis	40 521	38 858
Goodwill	16 433	16 077
Valeur des titres à la date de la transaction convertis en euros	56 954	54 935
Quote-part de résultat de la période	(8 764)	(1 666)
Retraitements de consolidation	(260)	(47)
Écarts de conversion	(6 982)	(2 390)
Valeur des titres au bilan	40 948	50 832

Note 17 Résultat des cessions d'actifs immobilisés

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
(Plus) ou moins-values sur cessions d'actifs incorporels	(10)	63
(Plus) ou moins-values sur cessions d'actifs corporels	(242)	(940)
(Plus) ou moins-values sur cessions de titres de participation	-	-
Total	(252)	(877)

Note 18 Autres actifs non courants

Les autres actifs non courants s'analysent comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006		
		Flux d'investissements	Flux de financements
		(A)	(B)
Obligations convertibles ⁽¹⁾	15 489	44 386	-
Contrat de liquidité	1 542	1 000	-
Avances – Sociétés non consolidées	27	7	-
Autres immobilisations financières	960	(63)	-
Dépôts versés ⁽³⁾	-	4 601	-
Autres actifs non courants (Prêts, créances et autres) ⁽⁴⁾	18 018	49 931	-
Options liées aux obligations convertibles ⁽⁵⁾	4 103	-	-
Warrants ⁽⁶⁾	6 102	-	-
Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur	10 205	-	-
Actifs nets de financement des régimes postérieurs à l'emploi ⁽⁶⁾	2 378	-	-
Actifs financiers non courants (Actifs financiers évalués à la juste valeur)	12 583	-	-
Total des autres actifs non courants	30 601	49 931	-

(1) L'évolution du poste s'explique principalement par l'inscription au bilan de la composante « obligation » des obligations convertibles 2 et 3 émises par Tercica Inc. et des dérivés incorporés (option de conversion) dans ces opérations (voir note 1.2.1 et 26.3).

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007
Obligations convertibles 2 et 3	40 923
Frais d'émission	1 466
Amortissements calculés au taux d'intérêt effectif	1 278
Intérêts courus	719
Total	44 386

Les autres actifs non courants s'analysent comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005		
		Flux d'investissements	Flux de financements
		(A)	(B)
Obligation convertible ⁽¹⁾	-	20 966	-
Contrat de liquidité	-	1 542	-
Avances – Sociétés non consolidées	524	3	-
Autres immobilisations financières	989	(517)	-
Autres actifs non courants (Prêts, créances et autres) ⁽³⁾	1 513	21 994	-
Options liées aux obligations convertibles ⁽⁵⁾	-	-	-
Warrants ⁽⁶⁾	-	-	-
Instruments dérivés enregistrés à la juste valeur	-	-	-
Actifs nets de financement des régimes postérieurs à l'emploi ⁽⁴⁾	1 158	-	-
Actifs financiers non courants (Actifs financiers évalués à la juste valeur)	1 158	-	-
Total des autres actifs non courants	2 671	21 994	-

(1) L'évolution du poste s'explique principalement par l'inscription au bilan de la composante « obligation » de l'obligation convertible 1 émise par Tercica Inc. et des dérivés incorporés (option de conversion) dans cette opération (voir note 1.2.1 et 26.3).

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006
Obligation convertible 1	19 997
Frais d'émission	691
Amortissements calculés au taux d'intérêt effectif	175
Intérêts courus	103
Total	20 966

Mouvements de l'exercice							31 décembre 2007
Variation des actifs de régime	Reclassement des dérivés ⁽²⁾	Variation de juste valeur en résultat	Actualisation	Écarts de conversion	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)		
	(8 947)	(3 055)	-	(28)	-	47 845	
	-	-	-	-	-	2 542	
	-	-	-	-	50	84	
	-	500	-	(35)	-	1 362	
	-	-	(802)	-	-	3 799	
	(8 947)	(2 555)	(802)	(63)	50	55 632	
	8 947	2 301	-	(452)	-	14 899	
	-	1 337	-	(500)	-	6 939	
	8 947	3 638	-	(952)	-	21 838	
1 670	-	-	-	(3)	-	4 045	
1 670	8 947	3 638	-	(955)	-	25 883	
1 670	-	1 083	(802)	(1 018)	50	81 515	

(2) Voir note 26.3

(3) Les « dépôts versés » comprennent le dépôt de garantie versé par le Groupe au titre du contrat de bail de son futur siège social, ainsi que le reclassement en actifs long terme de dépôts en espèces constitués en Espagne par le Groupe pour garantir des prêts publics à long terme qui lui sont accordés dans le cadre de son activité de recherche.

(4) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à leur valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(5) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

(6) Avantages au personnel (voir note 5.3.3.3).

Mouvements de l'exercice							31 décembre 2006
Variation des actifs de régime	Reclassement des dérivés ⁽²⁾	Variation de juste valeur en résultat	Actualisation	Écarts de conversion	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)		
	(5 477)	-	-	-	-	15 489	
	-	-	-	-	-	1 542	
	-	-	-	-	(500)	27	
	-	-	-	(12)	500	960	
	(5 477)	-	-	(12)	-	18 018	
	5 477	(1 099)	-	(275)	-	4 103	
	8 147	(1 636)	-	(409)	-	6 102	
	13 624	(2 735)	-	(684)	-	10 205	
1 220	-	-	-	-	-	2 378	
1 220	13 624	(2 735)	-	(684)	-	12 583	
1 220	8 147	(2 735)	-	(696)	-	30 601	

(2) Voir note 26.3.

(3) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(4) Avantages au personnel (voir note 5.3.3.3).

(5) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

Note 19 Postes de bilan relatifs au besoin en fonds de roulement

■ 19.1 Analyse de la variation

L'analyse de la variation s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Variation du BFR	
		lié à l'activité (A)	lié aux investissements (B)
Stocks	78 947	9 026	-
Clients	191 702	25 395	-
Actifs d'impôts exigibles	2 665	24 208	-
Autres actifs courants (voir note 19.2.2)	43 700	11 396	5
Prêts et créances⁽¹⁾	317 014	70 025	5
Actifs financiers courants (voir note 26.4)	901	-	-
Actifs financiers détenus à des fins de transactions⁽²⁾	901	-	-
Fournisseurs	(100 269)	(5 087)	-
Passifs d'impôts exigibles	(27 215)	14 248	-
Autres passifs courants (voir note 19.2.3)	(114 824)	7 346	(7 498)
Autres passifs non courants (voir note 19.2.3)	(172 270)	(48 248)	-
Intérêts sur autres passifs financiers ⁽³⁾	(797)	-	-
Passifs financiers au coût amorti⁽⁴⁾	(415 375)	(31 741)	(7 498)
Total	(97 460)	38 284	(7 493)

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

(3) La variation des intérêts sur autres passifs financiers est présentée dans la note 25.1 (D).

(4) La valeur nette comptable des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

L'analyse de la variation s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Variation du BFR	
		lié à l'activité (A)	lié aux investissements (B)
Stocks	74 390	4 644	-
Clients	164 681	27 419	-
Actifs d'impôts exigibles	10 951	(8 222)	-
Autres actifs courants (voir note 19.2.2)	42 948	382	(31)
Prêts et créances⁽¹⁾	292 970	24 223	(31)
Actifs financiers courants (voir note 26.4)	18	-	-
Actifs financiers détenus à des fins de transactions⁽²⁾	18	-	-
Fournisseurs	(107 045)	(7 121)	-
Passifs d'impôts exigibles	(2 223)	(24 829)	-
Autres passifs courants (voir note 19.2.3)	(113 525)	(8 064)	(5 765)
Autres passifs non courants (voir note 19.2.3)	-	(158 460)	-
Intérêts sur autres passifs financiers ⁽³⁾	(838)	-	-
Passifs financiers au coût amorti⁽⁴⁾	(223 631)	(198 474)	(5 765)
Total	69 357	(160 009)	(5 796)

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et créances » correspond à la valeur au bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

(3) La variation des intérêts sur « Autres passifs financiers » est présentée en note 25.1 (D).

(4) La valeur nette comptable des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2007
Variation du BFR lié au financement	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Variation de juste valeur en résultat	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)		
-	-	(866)	-	4	87 111	
-	-	(1 079)	-	196	216 214	
-	-	(304)	-	-	26 569	
(16)	-	(995)	-	(337)	53 753	
(16)	-	(3 244)	-	(137)	383 647	
-	-	-	(805)	-	96	
-	-	-	(805)	-	96	
-	3	1 297	-	(125)	(104 181)	
-	-	640	-	-	(12 327)	
(389)	-	1 823	-	(22 692)	(136 234)	
-	-	6 071	-	22 404	(192 043)	
(409)	-	-	-	343	(863)	
(798)	3	9 831	-	(70)	(445 648)	
(814)	3	6 587	(805)	(207)	(61 905)	

La variation des autres passifs non courants s'explique par l'enregistrement en « Produits constatés d'avance » des montants perçus dans le cadre des accords de partenariats avec Médicis, Recordati, Galderma, Tercica Inc. et Roche. En effet, les produits de ces contrats étant reconnus linéairement sur la durée des contrats, la part non reconnue en résultat est inscrite en « Autres passifs non courants » dès que l'échéance excède douze mois, et en « Autres passifs courants » pour la part de l'échéance à moins d'un an.

Mouvements de l'exercice						31 décembre 2006
Variation du BFR lié au financement	Variation de périmètre	Écarts de conversion	Variation de juste valeur en résultat	Autres mouvements		
(C)	(D)	(E)	(F)	(G)		
-	-	(94)	-	7	78 947	
-	-	(12)	-	(386)	191 702	
-	-	(64)	-	-	2 665	
16	-	209	-	176	43 700	
16	-	39	-	(203)	317 014	
-	-	-	883	-	901	
-	-	-	883	-	901	
-	-	38	-	307	(100 269)	
-	-	(163)	-	-	(27 215)	
(186)	-	(118)	-	12 834	(114 824)	
-	-	(1 573)	-	(12 237)	(172 270)	
(294)	-	(1)	-	336	(797)	
(480)	-	(1 817)	-	1 240	(415 375)	
(464)	-	(1 854)	883	423	(97 460)	

■ 19.2 Détail des postes

19.2.1 Stocks

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Matières premières et approvisionnements	26 721	22 590
En-cours de production	18 295	18 088
Produits finis	42 095	38 269
Stocks nets	87 111	78 947

Les dépréciations sur stocks ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif.

19.2.2 Autres actifs courants et actifs financiers courants

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Avances et acomptes versés	2 553	1 412
Créances sur immobilisations et comptes rattachés	54	49
T.V.A. à récupérer	15 751	12 705
Autres créances d'exploitation	24 461	18 090
Créances diverses	1 092	1 972
Charges constatées d'avance	9 842	9 472
Total des autres actifs courants (prêts et créances) ⁽¹⁾	53 753	43 700
Instruments dérivés	96	901
Total des actifs financiers courants (actifs financiers détenus à des fins de transactions) ⁽²⁾	96	901

(1) Les dépréciations relatives à la catégorie « Prêts et Créances » ne sont pas présentées compte tenu de leur caractère non significatif. La juste valeur des « Prêts et Créances » correspond à la valeur du bilan (valeur à la date de transaction puis test de dépréciation effectué à chaque arrêté comptable).

(2) La juste valeur des actifs financiers détenus à des fins de transaction correspond à leur valeur de marché.

19.2.3 Autres passifs courants et non courants

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
T.V.A. à payer	3 997	5 569
Autres dettes fiscales	8 418	8 876
Dettes sociales	60 314	56 520
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	24 872	18 082
Dettes diverses	13 656	10 935
Produits constatés d'avance	24 977	14 842
Total des autres passifs courants (passifs financiers au coût amorti)	136 234	114 824
Produits constatés d'avance non courants	192 043	172 270
Total des autres passifs non courants (passifs financiers au coût amorti) ⁽¹⁾	192 043	172 270

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme l'estimation raisonnable de la juste valeur.

L'évolution du poste « Autres passifs non courants » est analysée en note 19.1.

Note 20 Titres de placement de trésorerie

Il s'agit de titres détenus à des fins de transactions et de placements à court terme ne satisfaisant pas aux critères de classement en trésorerie ou équivalents de trésorerie (selon IAS 7) mais conservant néanmoins une faible volatilité. Ces actifs financiers représentent un montant de 6 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Note 21 Trésorerie

■ 21.1 Trésorerie nette

21.1.1 Trésorerie nette à l'ouverture

(en milliers d'euros)	Bilan consolidé au 1 ^{er} janvier 2007	Bilan consolidé au 1 ^{er} janvier 2006
Trésorerie et équivalents de trésorerie – Bilan Actif	285 459	202 034
Concours bancaires courants – Bilan Passif	(1 716)	(1 470)
Trésorerie nette à l'ouverture	283 743	200 564

21.1.2 Trésorerie nette à la clôture

(en milliers d'euros)	Bilan consolidé au 31 décembre 2007	Bilan consolidé au 31 décembre 2006
Trésorerie et équivalents de trésorerie – Bilan Actif	247 068	285 459
Concours bancaires courants – Bilan Passif	(6 161)	(1 716)
Trésorerie nette à la clôture	240 907	283 743

■ 21.2 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Aux 31 décembre 2006 et 2007, la trésorerie et équivalents de trésorerie dont dispose le Groupe comprend les éléments suivants :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Actifs financiers détenus à des fins de transactions :		
– OPCVM monétaires euro	195 859	243 670
– Certificats de dépôts de durée inférieure à 3 mois	–	–
Prêts et créances :		
– Dépôts à terme rémunérés	25 592	10 763
Disponibilités	25 617	31 026
Trésorerie et équivalents de trésorerie	247 068	285 459

Les valeurs mobilières de placement comprennent des fonds investis dans des organismes collectifs de placement à caractère monétaire (SICAV de trésorerie ou supports analogues pour l'essentiel) et sont présentées à leur coût d'acquisition. Les plus-values latentes sur ces titres ne présentent pas un caractère significatif.

Les valeurs mobilières de placement sont disponibles à tout moment. Au sein des dépôts à terme, aucune échéance des sommes investies au 31 décembre 2007 n'excédait fin janvier 2008.

Note 22 Risque de liquidité

La politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive et à sélectionner ces contreparties de manière qualitative. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers dans lesquels il investit en limitant les investissements en fonction de la notation de ses contreparties. Les excédents de trésorerie sont gérés par le Groupe et sont principalement investis en OPCVM monétaires. Le Groupe place ses excédents sur des instruments financiers monétaires court terme négociés avec des contreparties dont les notations financières sont au minimum A1 (Standard & Pooers) et P1 (Moody's). Les instruments dérivés hors bilan sont négociés avec des contreparties bancaires de premier plan.

Note 23 Capitaux propres consolidés

■ 23.1 Composition du capital

Au 31 décembre 2007, le capital social est de 84 043 183 actions ordinaires d'une valeur nominale de 1 euro, dont 61 504 010 actions à droit de vote double, contre 84 024 683 actions ordinaires au 31 décembre 2006, dont un nombre d'actions à droit de vote double équivalent. Cette variation fait suite à l'attribution définitive d'actions gratuites octroyées en 2005 suite à la réalisation des conditions de performance attachées (voir note 5.4.3).

■ 23.2 Capitaux propres consolidés – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen

Les différents éléments constituant les capitaux propres consolidés, qui comprennent le résultat de l'exercice, sont les suivants :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Capital social d'Ipsen	84 044	84 025
Prime d'apport	29 809	29 809
Prime d'émission	679 185	679 185
Réserve légale d'Ipsen	44 686	44 686
Autres réserves sociales d'Ipsen	245 653	274 983
Autres réserves et résultats consolidés	(283 515)	(386 202)
Total	799 862	726 486

■ 23.3 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé sur la base du nombre moyen pondéré d'actions en circulation dans le courant de l'exercice (voir note 3.29).

L'évolution du nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur les deux périodes présentées est mentionnée en note 23.5.

L'ajustement présenté dans les tableaux ci-dessous résulte de l'effet rétroactif au 1^{er} janvier 2007 :

- de l'émission d'actions gratuites du plan 2005 (pour les bénéficiaires résidents français) suite à la réalisation des conditions de performances attachées (note 5.4.3) ;
- et de la prise en compte des actions gratuites 2007 non soumises à conditions de performance (plans du 30 mai 2007 et du 12 décembre 2007, tels que décrits en note 5.4.3.1).

23.3.1 Résultat de base des activités poursuivies

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat de base des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	151 924	144 296	144 296
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 875 853	84 028 209	84 000 717
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	(a) / (b)	1,81	1,72	1,72

23.3.2 Résultat de base des activités non poursuivies

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat de base des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	(1 313)	(290)	(290)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 875 853	84 028 209	84 000 717
Résultat de base par action des activités non poursuivies (en euros)	(a) / (b)	(0,02)	(0,00)	(0,00)

23.3.3 Résultat de base par action

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat de base – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	150 611	144 006	144 006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 875 853	84 028 209	84 000 717
Résultat de base par action (en euros)	(a) / (b)	1,80	1,71	1,71

■ 23.4 Résultat dilué par action

Plans de stock-options

Les plans de stock-options Mayroy, attribués par la société Mayroy, ne sont pas dilutifs.

Le plan de stock-options attribué par Ipsen au cours de l'exercice 2005 est dilutif au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006.

Les plans de stock-options attribués par Ipsen le 12 décembre 2006, sont dilutifs au 31 décembre 2007 uniquement pour la tranche 3.3.

Les plans de stock-options attribués par Ipsen le 30 mai 2007 et le 12 décembre 2007 ne sont pas dilutifs au 31 décembre 2007.

Plans d'actions gratuites

L'attribution des actions gratuites 2005 (pour les bénéficiaires fiscaux résidents étrangers), 2006 et 2007 (plan du 12 décembre 2007, tel que décrit en note 5.4.3.1) étant conditionnée à la réalisation d'un certain niveau de performance du Groupe, elles ne diluent pas le résultat par action aux 31 décembre 2007 et 2006.

Les actions gratuites 2007 (plans du 30 mai 2007 et du 12 décembre 2007, tels que décrits en note 5.4.3.1) non conditionnées à un certain niveau de performance du Groupe sont incluses dans le calcul du nombre moyen pondéré d'actions du résultat de base et par voie de conséquence, dans le résultat dilué.

Ajustement

L'ajustement présenté résulte des événements à effet rétroactif tel que présenté dans le résultat de base par action à la note 23.3.

Le résultat par action dilué est calculé en tenant compte des instruments dilutifs décrits ci-avant.

23.4.1 Résultat dilué des activités poursuivies

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat dilué des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	151 924	144 296	144 296
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 972 411	84 051 671	84 024 179
Résultat dilué des activités poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)	(a) / (b)	1,81	1,72	1,72

23.4.2 Résultat dilué des activités non poursuivies

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat dilué des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	(1 313)	(290)	(290)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 972 411	84 051 671	84 024 179
Résultat dilué des activités non poursuivies – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)	(a) / (b)	(0,02)	(0,00)	(0,00)

23.4.3 Résultat dilué par action

		31 décembre 2007	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Résultat dilué – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en milliers d'euros)	(a)	150 611	144 006	144 006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice	(b)	83 972 411	84 051 671	84 024 179
Résultat dilué – Part attribuable aux actionnaires d'Ipsen (en euros)	(a) / (b)	1,79	1,71	1,71

■ 23.5 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation

23.5.1 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base par action

23.5.1.1 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007

	31 décembre 2007
Nombre d'actions ordinaires au 31 décembre 2006	84 024 683
Actions propres (nombre moyen pondéré)	(176 330)
Effet rétroactif au 1 ^{er} janvier 2007 de l'émission d'actions gratuites du plan 2005 (note 5.4.3)	18 500
Actions gratuites 2007 non soumises à conditions de performance	9 000
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007	83 875 853

23.5.1.2 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006

	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Nombre d'actions ordinaires au 31 décembre 2005	84 024 683	84 024 683
Actions propres (nombre moyen pondéré)	(23 966)	(23 966)
Ajustement ⁽¹⁾	27 492	–
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006	84 028 209	84 000 717

(1) L'ajustement présenté résulte des événements à effet rétroactif tel que présenté dans le résultat de base par action à la note 23.3.

23.5.2 Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat dilué par action

23.5.2.1 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2007

	31 décembre 2007
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007 dans le calcul du résultat de base par action	83 875 853
Effet dilutif des stock-options	96 558
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2007	83 972 411

23.5.2.2 Calcul du nombre moyen pondéré d'actions retenu au 31 décembre 2006

	31 décembre 2006 ajusté	31 décembre 2006
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006 dans le calcul du résultat de base par action	84 028 209	84 000 717
Effet dilutif des stock-options	23 462	23 462
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation au 31 décembre 2006	84 051 671	84 024 179

■ 23.6 Distributions de dividendes

Le montant des dividendes distribués par la société Ipsen s'élève à :

	Décembre 2007	Décembre 2006
Distribution de dividendes (en euros)	50 389 459	50 407 010
Nombre d'actions à la date de distribution	83 982 431	84 011 683
Dividendes par action (en euros)	0,60	0,60

Note 24 Provisions

■ 24.1 Évolution des provisions

L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2007 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Évolution au cours de l'exercice					31 décembre 2007	
		Variation de périmètre	Dotations	Reprises		Écarts de conversion		Autres mouvements
				Utilisation	Non-utilisation			
Risques et charges de nature économique et opérationnelle	2 849	-	86	(184)	-	-	-	2 751
Risques juridiques	13 606	-	9 683	(2 483)	(2 067)	(185)	-	18 554
Restructuration	8	-	-	(8)	-	-	-	-
Divers	281	-	178	(158)	(24)	(3)	-	274
Total Provisions ⁽¹⁾	16 744	-	9 947	(2 833)	(2 091)	(188)	-	21 579
- Dont courant	5 323	-	3 652	(2 314)	(60)	(3)	-	6 598
- Dont non courant	11 421	-	6 296	(519)	(2 032)	(185)	-	14 981

(1) L'ensemble des dotations / reprises de provisions est inclus au sein du résultat opérationnel.

• Risques ou charges de nature économique et opérationnelle.

Ces provisions couvrent des risques de nature économique reflétant les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter pour résoudre divers désaccords d'origine commerciale dont l'incidence individuelle demeure limitée.

• Risques de nature juridique.

Ces provisions comprennent, à hauteur de :

- 11,8 millions d'euros, le risque que pourrait entraîner, dans certaines filiales du Groupe, une réappréciation par les autorités locales de certains éléments d'imposition, ainsi que les montants supplémentaires que le Groupe pourrait être amené à payer au titre de certaines taxes ;
- 2,5 millions d'euros, les coûts que le Groupe pourrait être amené à supporter dans le cadre de litiges sociaux ;
- 4,3 millions d'euros, divers autres risques de nature juridique.

L'évolution des provisions s'analyse comme suit au cours de l'exercice 2006 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2005	Évolution au cours de l'exercice					31 décembre 2006	
		Variation de périmètre	Dotations	Reprises		Écarts de conversion		Autres mouvements
				Utilisation	Non-utilisation			
Risques et charges de nature économique et opérationnelle	4 277	-	-	(476)	(842)	-	(110)	2 849
Risques juridiques	6 717	-	7 709	(691)	(285)	46	110	13 606
Restructuration	443	-	-	(242)	(115)	(13)	(65)	8
Divers	138	-	94	(16)	-	-	65	281
Total Provisions ⁽¹⁾	11 575	-	7 803	(1 425)	(1 242)	33	-	16 744
- Dont courant	3 309	-	3 256	(988)	(238)	(16)	-	5 323
- Dont non courant	8 266	-	4 547	(437)	(1 004)	49	-	11 421

(1) L'ensemble des dotations / reprises de provisions est inclus au sein du résultat opérationnel.

Note 25 Emprunts bancaires et passifs financiers

■ 25.1 Évolution du Poste

La variation des emprunts et autres passifs financiers entre le 31 décembre 2006 et le 31 décembre 2007 s'analyse comme suit :

	31 décembre 2006	Émissions	Remboursements
		(A)	(B)
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	6 286	-	(1 912)
Autres passifs financiers	15 313	1 900	-
Passifs financiers non courants (évalués au coût amorti) ⁽¹⁾	21 599	1 900	(1 912)
Lignes de crédit et Emprunts bancaires	6 973	-	-
Autres passifs financiers	2 247	-	(258)
Passifs financiers courants (évalués au coût amorti) ⁽¹⁾	9 220	-	(258)
Instruments dérivés (voir note 26.5)	4	-	-
Passifs financiers courants (Passifs financiers évalués à la juste valeur)	4	-	-
Passifs financiers courants	9 224	-	(258)
Total	30 823	1 900	(2 170)

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

En 2007 l'utilisation des lignes de crédit a été très limitée en raison de l'encaissement du produit de l'augmentation de capital (191,8 millions d'euros) réalisée en décembre 2005, dans le cadre de l'introduction en Bourse du Groupe, et de l'encaissement de montants significatifs reçus à l'occasion de la réalisation d'accords de partenariats (voir note 1). Il convient néanmoins de noter que les lignes de crédit restent disponibles avec un plafond d'utilisation de 206,7 millions d'euros au 31 décembre 2007.

Courant juin 2005, la Société Ipsen a signé quatre conventions de crédit bilatérales d'un montant total de 275,6 millions d'euros et d'une durée de 5 ans. Ces conventions de crédit de forme multi-devises et multi-emprunteurs nécessitent la caution d'Ipsen pour une utilisation par ses filiales. Elles sont utilisables, à l'initiative de l'emprunteur, sous forme de tirages à court terme pour des périodes de 1 à 12 mois afin de s'adapter au mieux à son profil de trésorerie. Le montant total des tirages doit, à tout moment, être inférieur au plafond des lignes de crédit qui se réduit dans le temps suivant l'échéancier ci-contre :

La variation des emprunts et autres passifs financiers entre le 31 décembre 2005 et le 31 décembre 2006 s'analyse comme suit :

	31 décembre 2005	Émissions	Remboursements
		(A)	(B)
Ligne de crédit et Emprunts bancaires	37 751	-	(31 644)
Autres passifs financiers	15 508	-	-
Passifs financiers non courants (évalués au coût amorti) ⁽¹⁾	53 259	-	(31 644)
Lignes de crédit et Emprunts bancaires	7 074	-	-
Autres passifs financiers	1 466	-	(180)
Passifs financiers courants (évalués au coût amorti) ⁽¹⁾	8 540	-	(180)
Instruments dérivés (voir note 26.5)	294	-	-
Passifs financiers courants (Passifs financiers évalués à la juste valeur)	294	-	-
Passifs financiers courants	8 834	-	(180)
Total	62 093	-	(31 824)

(1) La valeur des passifs financiers au coût amorti est considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

	Variation nette des crédits court terme	Variation nette des intérêts	Variation de la juste valeur	Mouvements	Variation de périmètre	Écarts de conversion	31 décembre 2007
	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	-	-	-	-	-	5	4 379
	-	243	-	(1 007)	-	-	16 449
	-	243	-	(1 007)	-	5	20 828
	(1 584)	-	-	-	-	(14)	5 375
	-	166	-	768	-	-	2 923
	(1 584)	166	-	768	-	(14)	8 298
	-	-	904	-	-	-	908
	-	-	904	-	-	-	908
	(1 584)	166	904	768	-	(14)	9 206
	(1 584)	409	904	(239)	-	(9)	30 034

30/06/2007	206,7 millions d'euros
30/06/2008	172,3 millions d'euros
30/06/2009	137,8 millions d'euros
30/06/2010	-

Au 31 décembre 2007, les lignes de crédit étaient utilisées à hauteur de 4,4 millions d'euros.

Dans le cadre de ces conventions, le Groupe a pris l'engagement, en plus des clauses contractuelles habituelles, de respecter au niveau de ses comptes consolidés, à la fin de chaque exercice, un

niveau maximum pour le ratio Dette Nette / Fonds Propres et pour le ratio Dette Nette / Résultat Opérationnel avant Amortissement et Provisions.

Les niveaux maxima de ces ratios sont les suivants, selon les conventions de crédit :

- Dette Nette / Fonds Propres : 1
- Dette Nette / Résultat Opérationnel avant Amortissements (E.B.I.T.D.A.) : 2,5 à 3

En cas de défaut, les banques seraient susceptibles de demander le remboursement anticipé de ces conventions de crédit.

	Variation nette des crédits court terme	Variation nette des intérêts	Variation de la juste valeur	Mouvements	Variation de périmètre	Écarts de conversion	31 décembre 2006
	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	
	-	-	-	-	-	179	6 286
	-	242	-	(437)	-	-	15 313
	-	242	-	(437)	-	179	21 599
	(89)	-	-	-	-	(12)	6 973
	-	52	-	909	-	-	2 247
	(89)	52	-	909	-	(12)	9 220
	-	-	(290)	-	-	-	4
	-	-	-	-	-	-	-
	(89)	52	(290)	909	-	(12)	9 224
	(89)	294	(290)	472	-	167	30 823

Au 31 décembre 2007, le Groupe respecte ces ratios.

- Détermination des agrégats utilisés pour le calcul des ratios

(en milliers d'euros)	Décembre 2007	Décembre 2006
Dette au bilan		
Emprunts bancaires non courants	4 379	6 286
Autres passifs financiers non courants	16 449	15 313
Emprunts bancaires courants	5 375	6 973
Passifs financiers courants	3 831	2 251
Endettement (A)	30 034	30 823
Trésorerie au bilan		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(247 068)	(285 459)
Titre de placement de trésorerie	(6 000)	-
Concours bancaires	6 161	1 716
Trésorerie nette à la clôture (B)	(246 907)	(283 743)
Trésorerie retenue pour le calcul du ratio		
Dette de trésorerie au bilan (A) + (B)	(216 873)	(252 920)
Instruments dérivés	(908)	(4)
Trésorerie (I)	(217 781)	(252 924)

(en milliers d'euros)	Décembre 2007	Décembre 2006
Fonds Propres		
Capitaux propres part Groupe au bilan		
Capital social	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées	582 557	506 244
Résultat de l'exercice	150 611	144 006
Écarts de conversion	(17 350)	(7 789)
Fonds propres (II)	799 862	726 486

(en milliers d'euros)	Décembre 2007	Décembre 2006
Calcul de l'EBITDA		
Résultat consolidé	151 068	144 497
Résultat des activités non poursuivies	1 313	290
Impôts sur le résultat	54 479	40 891
Autres produits et charges financiers	2 855	5 707
Coût de l'endettement financier net	(9 591)	(5 832)
Résultat opérationnel	200 124	185 553
Amortissements, provisions et pertes de valeur	40 952	50 279
EBITDA (III)	241 076	235 832

• Calcul des ratios

(en milliers d'euros)		Décembre 2007	Décembre 2006
Trésorerie	(I)	(217 781)	(252 924)
Fonds Propres – Part du Groupe	(II)	799 862	726 486
EBITDA	(III)	241 076	235 832
Ratio Dette Nette / Fonds Propres	(I)/(II)	(0,27)	(0,35)
Ratio Dette Nette / EBITDA	(I)/(III)	(0,90)	(1,07)

Au 31 décembre 2007 comme au 31 décembre 2006, la Société est en situation d'excédent de trésorerie, en conséquence le calcul des ratios n'est présenté qu'à titre indicatif de la méthode de détermination de ces derniers.

■ 25.2 Analyse par échéance

Les conventions de crédit mises en place dans le cadre du refinancement sont utilisables par tirage de 1 à 12 mois, le montant total de ces tirages devant respecter l'échéancier visé en note 25.1.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007						
	Montant des tirages	Taux	Intérêts	1M	3M	+ de 3 mois	%
Euro	-	-	-	-	-	-	-
Livre Sterling	-	-	-	-	-	-	-
Dollar Américain	4 379	5.3150 %	21	4 400	-	-	100 %
Yen	-	-	-	-	-	-	-
Total	4 379	5.3150 %	21	4 400	-	-	100 %

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006						
	Montant des tirages	Taux	Intérêts	1M	3M	+ de 3 mois	%
Euro	-	-	-	-	-	-	-
Livre Sterling	-	-	-	-	-	-	-
Dollar Américain	6 302	5.70 %	32	6 334	-	-	100 %
Yen	-	-	-	-	-	-	-
Total	6 302	5.70 %	32	6 334	-	-	100 %

■ 25.3 Analyse par devise

L'endettement financier du Groupe par devise s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Montant	%	Montant	%
Euro	24 747	84,96 %	23 894	77,53 %
Dollar Américain	4 379	15,04 %	6 302	20,45 %
Franc Suisse	-	-	623	2,02 %
Total	29 126	100,00 %	30 819	100,00 %
Instruments dérivés	908		4	
Total de la dette à long terme	30 034		30 823	

■ 25.4 Dettes garanties par des sûretés réelles

Il n'y a pas de sûretés réelles consenties par le Groupe aux 31 décembre 2007 et 2006.

Note 26 Instruments financiers dérivés

■ 26.1 Risque de taux

Le Groupe avait procédé, en 1998, à la couverture partielle du risque de taux sur sa dette structurée à taux variable, par le biais de swaps emprunteurs de taux fixe jusqu'en 2006. À la suite de la mise en place des nouveaux financements, les instruments de couverture de taux déjà en place n'ont pas été modifiés et il n'a pas été mis en place de nouveaux instruments de couverture. Les swaps conclus par le Groupe n'étaient plus documentés comme instruments de couverture dans les comptes depuis le 1^{er} janvier 2005. Au 31 décembre 2007, il ne subsiste plus de swaps emprunteurs, les swaps décrits ci-avant étant arrivés à échéance.

Au regard de la structure financière fortement positive du Groupe et d'une exposition marginale au risque de taux, aucune analyse de sensibilité n'est présentée.

■ 26.2 Risque de change

26.2.1 Risque de change opérationnel

Le Groupe est amené à souscrire des instruments dérivés de change afin de gérer son risque de change opérationnel. Pour l'essentiel, le Groupe couvre les factures émises en devises de ses filiales afin de se prémunir des variations des taux de change des devises. Cette couverture se traduit principalement par la mise en place de contrats de ventes à terme de devises adossées aux factures.

	Juste valeur des éléments inscrits au bilan (en milliers de devises)					Valeur de marché au 31 décembre 2007
	USD	PLN	ZAR	GBP	CZK	
Contrats de change à terme adossés aux créances et dettes en devises	11 152	22 465	3 639	20 282	11 313	(807)
Autres contrats de change à terme	500	-	-	-	-	(5)
Total	11 652	22 465	3 639	20 282	11 313	(812)

26.2.2 Exposition au risque de change

L'activité consolidée du Groupe en 2007 a été réalisée à hauteur d'environ 65 % dans la zone euro. Une appréciation ou dépréciation de 10 % vis-à-vis de l'euro, du dollar et de la Livre Sterling (les deux principales devises opérées par le Groupe) n'affecterait le chiffre d'affaires qu'à hauteur de plus ou moins 1%. Cet impact a été calculé d'une part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en euro et réalisant des chiffres d'affaires en devises et, d'autre part, sur des entités ayant une monnaie fonctionnelle en devises et réalisant leurs chiffres d'affaires dans cette même devise.

L'exposition au risque de change est tout d'abord évaluée par les différentes filiales avant d'être, le cas échéant, transmise aux services spécialisés du Groupe. Les opérations de couverture de change réalisées pour le compte des filiales ainsi que la gestion du risque de change intra-Groupe sont centralisées et donnent lieu à l'utilisation d'instruments de couverture classiques (opérations comptantes, opérations à terme, swaps cambistes, utilisation de lignes de crédit multidevises, options).

S'agissant des flux de facturation, le Groupe couvre pour l'essentiel les créances clients de ses filiales (micro-couverture sur les factures émises) afin de se prémunir d'une variation des taux change des devises.

■ 26.3 Autres instruments dérivés

Les autres instruments dérivés concernent le warrant et les obligations convertibles liées à l'opération Tercica Inc. décrites ci-dessous :

- Warrant : Tercica Inc. a émis un warrant au profit d'Ipsen, qui pourra être exercé à tout moment par Ipsen en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars jusqu'au 12 octobre 2011. Le warrant porte sur les titres Tercica Inc., mis en équivalence, et est comptabilisé à sa juste valeur.

Le montant de la juste valeur déterminé selon le modèle de Black & Scholes, à la date de transaction (octobre 2006), est de 8,1 millions d'euros. Le warrant étant intrinsèquement lié aux titres souscrits par le Groupe lors de l'augmentation de capital qui lui est réservée, la contrepartie de cet actif financier correspond à une réduction du prix d'acquisition des titres Tercica Inc.. À la clôture de l'exercice, la variation de la juste valeur initialement définie est portée en « Résultat financier » pour un montant 0,8 million d'euros (dont 0,5 million d'euros d'impact de change) ramenant ainsi la valeur du warrant à 6,9 millions d'euros au 31 décembre 2007.

- Obligation convertible 1 : en contrepartie du premier paiement pour les droits de Somatuline® Autogel® aux États-Unis et au Canada en octobre 2006 pour 25 millions de dollars, Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal équivalent. Cette obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires au prix de 7,41 dollars par action.

À la date d'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® (août 2007) aux États-Unis dans l'indication ciblée du produit, deux obligations convertibles ont été mises en place :

- Obligation convertible 2 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal de 30 millions d'euros. Cette obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 5,92 euros par action. Cette obligation est émise en contrepartie du deuxième paiement pour les droits de Somatuline® Autogel® consécutif à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (août 2007).
- Obligation convertible 3 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible de 15 millions de dollars. Cette

obligation, à échéance 5 ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation a été réglée en numéraire par Ipsen en septembre 2007.

Les obligations convertibles sont décomposées en deux éléments, tous deux inscrits en « Actifs financiers non courants » :

- la composante « obligation », évaluée au coût amorti, est enregistrée en « Prêts et créances » et les variations ultérieures de valeur sont enregistrées en « résultat financier » ;
- la composante « option de conversion », évaluée à la juste valeur, est enregistrée en « Instruments financiers dérivés » et les variations ultérieures de valeur sont enregistrées en « Résultat financier » ;
- À la date de transaction (octobre 2006), le Groupe a réparti le montant de la souscription à l'obligation convertible 1, émise par Tercica Inc. pour un montant total de 20,7 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour un montant de 15,2 millions d'euros et la composante « Option de conversion » pour un montant de 5,5 millions d'euros.

Au 31 décembre 2007 :

- **Obligation convertible 1** : la variation de juste valeur de la composante « option de conversion » a été comptabilisée en « Résultat financier » pour un montant de 0,8 million d'euros (dont 0,3 million d'euros d'impact de change) la portant ainsi à 4,9 millions d'euros. Les intérêts courus et l'amortissement de l'obligation selon la méthode du taux d'intérêt effectif s'élèvent respectivement à 0,6 million d'euros et 1 million d'euros. La perte de change sur la composante « obligation » s'élève à (2,6) millions d'euros. La valeur de la composante

« obligation 1 » au 31 décembre 2007 s'élève à 14,1 millions d'euros.

- **Obligation convertible 2** : suite à l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® aux États-Unis (août 2007), le Groupe a réparti le montant de la souscription d'un total de 31 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour 24,6 millions d'euros et la composante « option de conversion » pour 6,4 millions d'euros. La variation de juste valeur au 31 décembre 2007 de la composante « option de conversion » a été comptabilisée en « Résultat financier » pour un montant de 0,8 million d'euros la portant ainsi à 7,2 millions d'euros. Les intérêts courus et l'amortissement de l'obligation selon la méthode du taux d'intérêt effectif s'élèvent respectivement à 0,2 million d'euros et 0,3 million d'euros portant ainsi la valeur de la composante « obligation 2 » à la clôture à 25,2 millions d'euros.
- **Obligation convertible 3** : suite à l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® aux États-Unis (août 2007), le Groupe a réparti le montant de la souscription d'un total de 11,3 millions d'euros, entre la composante « obligation » pour 7,8 millions d'euros et la composante « option de conversion » pour 3,5 millions d'euros. La variation de juste valeur de la composante « option de conversion » a été comptabilisée en « Résultat financier » pour un montant de 0,3 million d'euros (dont 0,1 million d'euros d'impact de change) la portant ainsi à 2,9 millions d'euros. Les intérêts courus et l'amortissement de l'obligation selon la méthode du taux d'intérêt effectif s'élèvent respectivement à 0,1 million d'euros et 0,1 million d'euros. La perte de change sur la composante « obligation » s'élève à (0,5) million d'euros. La valeur de la composante « obligation 3 » au 31 décembre 2007 s'élève à 8,5 millions d'euros.

Une variation de +/- 10 % sur les trois paramètres suivants entrant dans la valorisation des « options de conversion » des Obligations Convertibles aurait les impacts suivants sur le résultat financier au 31 décembre 2007, en conservant le taux de change de clôture :

	Volatilité		Cours action Tercica Inc.		Taux intérêt sans risque	
	+10 %	- 10 %	+10 %	- 10 %	+10 %	- 10 %
Warrant	612	(620)	1 601	(1 483)	112	(111)
Option de conversion OC 1	431	(436)	1 127	(1 044)	79	(78)
Option de conversion OC 2	631	(639)	1 652	(1 530)	115	(115)
Option de conversion OC 3	252	(255)	660	(611)	46	(46)
Impact sur le résultat financier	1 926	(1 951)	5 040	(4 668)	351	(350)

■ 26.4 Instruments financiers dérivés au bilan

Au 31 décembre 2007 les instruments financiers dérivés inscrits au bilan s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
	Actifs financiers	Passifs financiers	Actifs financiers	Passifs financiers
Valeur de marché des instruments de taux (note 26.1)	-	-	-	-
Valeur de marché des instruments de change (note 26.2)	96	908	901	4
Warrant ⁽¹⁾ (note 18)	6 939	-	6 102	-
Options de conversion liées aux obligations convertibles ⁽¹⁾ (note 18)	14 899	-	4 103	-
Total	21 934	908	11 106	4

(1) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

■ 26.5 Instruments financiers dérivés au tableau de flux de trésorerie

Aux 31 décembre 2007 et 2006, la variation de la juste valeur en résultat des instruments financiers dérivés s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change (Actif) (note 19.1 - F)	805	(883)
Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change (Passif) (note 25.1 - E)	904	(290)
Variation de juste valeur des instruments financiers dérivés de change	1 709	(1 173)
Variation de juste valeur du warrant ⁽¹⁾	(1 337)	1 636
Variation de juste valeur des options de conversion ⁽¹⁾	(2 301)	1 099
Variation de juste valeur des autres instruments financiers dérivés (note 18 - E)	(3 638)	2 735
Variation nette de la juste valeur en résultat des instruments financiers dérivés	(1 929)	1 562

(1) La juste valeur est déterminée selon le modèle Black & Scholes.

Note 27 Informations relatives aux coentreprises

■ 27.1 Éléments du bilan

27.1.1 Bilan au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Actifs non courants	Actifs courants	Passifs non courants	Passifs courants
Sociétés				
Cara Partners	8 488	4 865	382	6 162
Garnay Inc.	1 015	2 034	-	27
Linnea S.A.	1 916	9 488	890	4 766
Perechin Unlimited Company	-	3	-	3
Portpirie Unlimited Company	-	1	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	2 441	84	84	2 143
Wallingstown Company	1 423	8 413	-	987
Wallingstown Company Ltd	-	72	1	9
Total	15 283	24 960	1 357	14 097

27.1.2 Bilan au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Actifs non courants	Actifs courants	Passifs non courants	Passifs courants
Sociétés				
Cara Partners	8 553	5 871	303	6 806
Garnay Inc.	1 085	2 238	-	25
Linnea S.A.	2 076	9 142	761	5 298
Perechin Unlimited Company	-	2	-	1
Portpirie Unlimited Company	-	1	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	2 587	64	91	2 270
Wallingstown Company	1 523	6 706	184	950
Wallingstown Company Ltd	-	77	1	3
Total	15 824	24 101	1 340	15 353

■ 27.2 Éléments du compte de résultat

27.2.1 Compte de résultat au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Charges opérationnelles	Quote-part de résultat
Sociétés			
Cara Partners	1 882	(7 002)	6 279
Garnay Inc.	125	(724)	(124)
Linnea S.A.	12 842	(11 361)	862
Perechin Unlimited Company	-	(1)	(3)
Portpirie Unlimited Company	-	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	225	(1 101)	203
Wallingstown Company	11 786	(3 935)	9 512
Wallingstown Company Ltd	-	(196)	(5)
Total	26 860	(24 320)	16 724

27.2.2 Compte de résultat au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Chiffre d'affaires	Charges opérationnelles	Quote-part de résultat
Sociétés			
Cara Partners	1 876	(7 363)	6 742
Garnay Inc.	205	(732)	18
Linnea S.A.	8 811	(8 611)	(77)
Perechin Unlimited Company	-	(1)	(2)
Portpirie Unlimited Company	-	-	-
Saint-Jean d'Ilac S.C.A.	301	(1 206)	162
Wallingstown Company	9 609	(2 050)	7 808
Wallingstown Company Ltd	-	(238)	(5)
Total	20 802	(20 201)	14 646

Note 28 Informations relatives aux entreprises associées

Les informations présentées ci-dessous correspondent aux données des états financiers de Tercica Inc. établis selon les normes IFRS (pour leurs montants pris à 100%).

(en milliers de dollars)	Au 31 décembre 2007			
	Actifs	Passifs	Chiffre d'affaires	Résultat net
Sociétés				
Tercica Inc.	471 818	192 526	9 809	(47 365)
Total	471 818	192 526	9 809	(47 365)

(en milliers de dollars)	Au 31 décembre 2006		4 ^e trimestre 2006 ⁽¹⁾	
	Actifs	Passifs	Chiffre d'affaires	Résultat net
Sociétés				
Tercica Inc.	415 288	103 699	748	(8 387)
Total	415 288	103 699	748	(8 387)

(1) Soit depuis la date de transaction.

Note 29 Informations relatives aux parties liées

■ 29.1 Rémunération des dirigeants

- Le montant global des rémunérations versées en 2007 aux membres des organes d'administration et aux membres du comité de direction s'élève à 5 170 milliers d'euros, dont 2 041 milliers d'euros versés aux membres du Conseil d'administration et 3 129 milliers d'euros versés aux membres du Comité de direction.
- Le montant des engagements en matière de pensions de retraite ou indemnités assimilées concernant les membres des organes d'administration et de direction représente un montant global de 5 425 milliers d'euros au 31 décembre 2007, pour respectivement 3 115 milliers d'euros et 2 310 milliers d'euros.
- Le Conseil d'administration a déterminé les modalités de la rémunération du Président au titre de son mandat social par le versement d'un bonus et d'actions gratuites dont le montant et le nombre, seront fonction de la réalisation de certaines conditions liées à la performance du Groupe. Par ailleurs, le Conseil s'est engagé à faire verser au Président, sous certaines conditions, une indemnité de départ d'un montant équivalent à trente mois de rémunération au titre du mandat social.

Il n'existe, au 31 décembre 2007, aucun autre engagement dont bénéficieraient les membres actuels ou anciens des organes d'administration du Groupe.

■ 29.2 Transactions avec les parties liées

29.2.1 Au compte de résultat au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Revenus	Charges opérationnelles	Dotations aux provisions et pertes sur créances irrécouvrables
Société mère	–	–	–
Filiales non consolidées	247	(3 472)	496
Coentreprises	5 799	(20 893)	–
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable ⁽¹⁾	–	(2 006)	–
Total	6 046	(26 371)	496

(1) Il s'agit de loyers dus par certaines sociétés du Groupe à des SCI appartenant à certains administrateurs du Groupe.

29.2.2 Au compte de résultat au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Revenus	Charges opérationnelles	Dotations aux provisions et pertes sur créances irrécouvrables
Société mère	-	-	-
Filiales non consolidées	201	(2 987)	847
Coentreprises	7 363	(21 448)	-
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable ⁽¹⁾	-	(1 726)	-
Total	7 564	(26 161)	847

(1) Il s'agit de loyers dus par certaines sociétés du Groupe à des SCI appartenant à certains administrateurs du Groupe.

29.2.3 Au bilan au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	Prêts / Créances	Créances clients	Emprunts / Dettes	Dettes fournisseurs
Société mère	-	-	-	-
Filiales non consolidées	-	46	291	44
Coentreprises	1 215	822	1 534	4 503
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable ⁽¹⁾	-	-	-	596
Total en valeur brute	1 215	868	1 825	5 143
Moins provisions pour créances douteuses	-	-	-	-
Total (net des dépréciations)	1 215	868	1 825	5 143

(1) Il s'agit de loyers dus par certaines sociétés du Groupe à des SCI appartenant à certains administrateurs du Groupe.

29.2.4 Au bilan au 31 décembre 2006

(en milliers d'euros)	Prêts / Créances	Créances clients	Emprunts / Dettes	Dettes fournisseurs
Société mère	-	-	-	-
Filiales non consolidées	-	24	88	74
Coentreprises	1 050	904	1 930	3 292
Sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable ⁽¹⁾	-	-	-	517
Total en valeur brute	1 050	928	2 018	3 883
Moins provisions pour créances douteuses	-	-	-	-
Total (net des dépréciations)	1 050	928	2 018	3 883

(1) Il s'agit de loyers dus par certaines sociétés du Groupe à des SCI appartenant à certains administrateurs du Groupe.

29.2.5 Engagements hors bilan

Il s'agit d'engagements en matière de locations envers les sociétés sur lesquelles les dirigeants du Groupe exercent une influence notable : le montant global des loyers futurs, au titre des locations immobilières en cours, s'élève à 2,2 millions d'euros.

Note 30 Engagements et passifs éventuels

■ 30.1 Engagements opérationnels

Dans le cadre de son activité, et particulièrement des opérations de développement stratégique qu'il conduit en vue de nouer des partenariats, le Groupe contracte régulièrement des accords pouvant conduire, sous réserve de la réalisation de certains événements, à des engagements financiers éventuels. Les engagements principaux existant au 31 décembre 2007 dans le cadre des accords sont les suivants :

- Dans le cadre de son programme de développement de protéines recombinantes dans le domaine thérapeutique de l'hématologie, le Groupe a pris l'engagement de payer diverses sommes forfaitaires lors de l'atteinte de certaines étapes dans le développement d'un produit. Si ce projet arrive à son terme, le montant total de ces paiements serait de 1,75 million de dollars. Des redevances prévoyant des montants minima sur l'exploitation commerciale du produit résultant de ces développements devront également être payées.
- Dans le cadre de l'acquisition d'un agent anti-cancéreux, le Groupe s'est engagé à effectuer des paiements variables dépendant du succès de ses étapes de développement clinique et de validation, pouvant atteindre en cumul 30 millions d'euros jusqu'à la commercialisation du produit. L'accord prévoit également ultérieurement le versement de redevances sur le chiffre d'affaires.
- Dans le cadre de la résiliation d'un accord de recherches portant sur le développement de deux produits anti cancéreux, le Groupe s'est engagé, au cas où il concéderait ultérieurement des droits sur ses produits à un tiers, à verser à son partenaire un montant forfaitaire de 5 millions d'euros, décroissant dans le temps.
- Dans le cadre d'un accord de recherches portant sur le développement de produits anti cancéreux, le Groupe s'est engagé, sous certaines conditions à verser à son partenaire un montant de 1,2 million de Livres Sterling.
- Dans le cadre d'un accord de licence par lequel il exploite une spécialité en endocrinologie, le Groupe s'est engagé à verser des sommes forfaitaires complémentaires pouvant aller jusqu'à 15 millions de dollars en fonction du niveau de chiffre d'affaires atteint par ladite spécialité.

■ 30.2 Engagements financiers

Dans le cadre de sa couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé, le Groupe a souscrit depuis l'exercice 2006 auprès d'un assureur tiers une police mondiale de

responsabilité civile. Cet assureur est lui-même réassuré à hauteur des dix premiers millions d'euros de sinistre éventuel auprès de la société captive de réassurance Ipsen Ré, filiale à 100 % du Groupe Ipsen. En couverture de cet engagement financier, le Groupe a émis au bénéfice de l'assureur tiers une caution bancaire de 10 millions d'euros par sinistre et par an à compter du 1^{er} mars 2006 jusqu'au 31 décembre 2006 et renouvelable par tacite reconduction par période d'un an. Cette caution bancaire a été renouvelée jusqu'au 31 décembre 2008 pour un montant de 7,5 millions d'euros par sinistre et par an. En complément de cet engagement financier, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en mai 2007 pour un montant maximum de 10 millions d'euros par sinistre et par an.

■ 30.3 Risques généraux

- Le Groupe a mis en place en France une intégration fiscale entre l'ensemble des sociétés qu'il exploite dans ce pays et qui répondent aux critères qui régissent ce dispositif légal. Les caractéristiques de ce dernier prévoient diverses pénalisations lorsqu'une entité quitte l'intégration, évoquées ici à titre d'information générale.
- Les opérations de couverture de change réalisées par le Groupe, qui sont adossées à des flux commerciaux, ne présentent pas un caractère significatif à la clôture.
- Les effets escomptés et non échus ne représentent pas un montant significatif à la clôture.
- Risque de contrepartie :
 - la politique du Groupe consiste à diversifier ses contreparties pour éviter les risques liés à une concentration excessive. En outre, le Groupe contrôle les risques de crédit associés aux instruments financiers en ayant recours à des contreparties de premier plan.
- Risque pays :
 - compte tenu de la répartition géographique de ses ventes et de sa politique de commercialisation, le Groupe limite son exposition au risque pays.

■ 30.4 Autres engagements

30.4.1 Engagements fermes pour l'acquisition d'actifs

Les dépenses futures du Groupe, résultant d'engagements existants au 31 décembre 2007 relatifs aux investissements, s'élèvent à 23,4 millions d'euros et se répartissent comme suit :

Type d'actifs (en millions d'euros)	Échéances			Total
	2008	2009	Au-delà	
Actifs industriels	18,6	–	–	18,6
Actifs pour la Recherche et le Développement	4,1	–	–	4,1
Autres actifs	0,3	0,2	0,2	0,7
Total	23,0	0,2	0,2	23,4

30.4.2 Engagements en matière de locations

Le montant global des loyers futurs dus au titre des contrats de locations immobilières en cours s'élève à 115,9 millions d'euros au 31 décembre 2007 (30,1 millions d'euros au 31 décembre 2006).

Les échéances sont les suivantes :

(en millions d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
À moins d'un an	12,9	8,8
De un à cinq ans	56,9	14,7
À plus de cinq ans	46,1	6,6
Total	115,9	30,1

Les engagements relatifs aux autres contrats de location ont fortement augmenté sur l'exercice 2007 et sont d'une part liés au futur regroupement des sites parisiens à Boulogne pour 79,9 millions d'euros et d'autre part, liés au nouveau centre de recherche et développement en Espagne pour 12 millions d'euros.

30.4.3 Risque d'exigibilité des passifs financiers

La note 25.1 décrit l'exposition du Groupe à ce risque.

Au 31 décembre 2007, il n'a été contracté aucun autre engagement et il n'existe aucun passif éventuel susceptible d'affecter de façon significative l'appréciation des états financiers consolidés.

Note 31 Événements postérieurs à la clôture de l'exercice

Le 11 janvier 2008 – Ipsen et le *Salk Institute for Biological Studies* ont annoncé qu'ils allaient signer un protocole d'entente définissant la création du Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen au Salk Institute. La mission de ce partenariat est d'accroître les connaissances dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives par le biais de la recherche fondamentale et en biologie appliquée.

Le Programme des Sciences de la Vie d'Ipsen financera, pendant cinq ans, trois catégories de recherche : études ciblées, recherche fondamentale et développement de concepts novateurs. Ipsen financera des études réalisées par des chercheurs du Salk Institute ciblant les maladies prolifératives, avec un intérêt particulier pour le développement de concepts thérapeutiques originaux pour les adénomes hypophysaires. Les subventions pour la recherche fondamentale seront consacrées au rôle de l'inflammation chronique dans les pathologies malignes, telles que les cancers, ainsi que la perte des fonctions cognitives, les troubles du mouvement, et les syndromes métaboliques. Les subventions consacrées à l'innovation financent l'exploration de concepts scientifiques de pointe.

Le 31 janvier 2008 – Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA), a accepté le dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (*Biologics License Application*, ou BLA) pour Dysport® aux États-Unis, pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale. Cette acceptation signifie le début du processus d'examen du dossier.

Le 12 février 2008 – Ipsen a annoncé que son partenaire Debiopharm a présenté les résultats d'une étude de phase III avec sa nouvelle formulation 6 mois de Décapeptyl® 1, agoniste de la LHRH (*luteinizing hormone releasing hormone*) dans le traitement du cancer avancé de la prostate. Les résultats présentés montrent une efficacité et une tolérance similaires aux formulations de triptoréline 1 et 3 mois déjà commercialisées.

Cette étude de phase III multicentrique, ouverte, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux injections consécutives à 6 mois d'intervalle d'une formulation 6-mois de triptoréline chez 120 patients présentant un cancer avancé de la prostate, a montré que 97,5 % des patients ont atteint les seuils de castration (testostérone < 1.735 nmol/L ou 50 ng/dL) 28 jours après la première injection et que chez 93 % des patients, le taux de la testostérone plasmatique était maintenu au-dessous du seuil de castration, de la semaine 8 à la semaine 48.

Ces résultats d'efficacité et de tolérance sont similaires à ceux obtenus avec les administrations répétées des formulations 1 et 3 mois de la triptoréline dans les études précédentes. De plus, la tolérance locale est bonne puisque seulement 6,7% des patients traités ont reporté spontanément des effets indésirables au site d'injection.

Selon les termes de l'accord rendu public le 31 octobre dernier, Ipsen a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

Le 21 février 2008 – Ipsen a annoncé que le Comité des médicaments humains (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a délivré une opinion favorable pour Adenuric® (febuxostat) comprimés 80 mg et 120 mg pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte et a recommandé sa mise sur le marché. Cet avis va ensuite être transmis à la Commission européenne pour validation de l'autorisation de mise sur le marché, qui intervient généralement dans les 60 à 90 jours. Ainsi, Adenuric® deviendra la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique mise à la disposition des patients souffrant de goutte.

Note 32 Périmètre de consolidation

Le tableau ci-après fournit, pour les sociétés comprises dans le périmètre de consolidation des exercices présentés, les renseignements suivants :

- le pays dans lequel elles sont constituées ;
- le lieu de leur siège social (pour les sociétés établies aux États-Unis, on indique sous cette rubrique l'État de constitution) ;

- les pourcentages de contrôle et d'intérêt propres à chacune (différents lorsque la participation détenue par le Groupe est indirecte et fait intervenir des sociétés que celle-ci ne contrôle pas à 100 %).

Liste des Sociétés comprises dans le périmètre de consolidation au 31 décembre 2007 et au 31 décembre 2006

■ 32.1 Sociétés intégrées globalement

Dénomination et formes sociales	Pays	Siège social	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
			% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt
Ipsen S.A. (Société consolidante)	France	Paris (75)	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Srl	Italie	Milan	100,0	100,0	100,0	100,0
BB et Cie S.A.S.	France	Paris (75)	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour-Ipsen Industrie S.A.S.	France	Dreux (28)	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Korea Ltd	Corée	Séoul	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Mexico S. DE R.L. de C.V.	Mexique	Mexico	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour Ipsen Pharma S.A.S.	France	Paris (75)	100,0	100,0	100,0	100,0
Beaufour-Ipsen (Tianjin) Pharmaceutical Co. Ltd	Chine	Tianjin	96,0	96,0	96,0	96,0
Biomeasure Inc.	U.S.A.	Massachusetts	100,0	100,0	100,0	100,0
Elsegundo Ltd	Irlande	Cork	100,0	100,0	100,0	100,0
Institut de produits de synthèse et d'extraction naturelle (Ipsen) AB	Suède	Kista	100,0	100,0	100,0	100,0
Institut für Pharmazeutische und Klinische Forshung GmbH (Intersan)	Allemagne	Ettlingen	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen E.P.E.	Grèce	Athènes	80,0	80,0	80,0	80,0
Ipsen Ltd	U.K.	Londres	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen N.V.	Belgique	Gand	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen S.p.A.	Italie	Milan	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Biopharm Ltd	U.K.	Wrexham	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Farmaceutica B.V.	Pays-Bas	Hoofddorp	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharma Biotech S.A.S.	France	Signes (83)	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharma GmbH	Allemagne	Ettlingen	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharma S.A.	Espagne	Barcelone	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Pharmaceuticals Ltd	Irlande	Dublin	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Poland LLC	Pologne	Warszawa	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Produtos Farmaceuticos S.A.	Portugal	Lisbonne	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Ré S.A.	Luxembourg	Luxembourg	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Scandinavia A/S	Danemark	Copenhague	100,0	100,0	100,0	100,0
Ipsen Manufacturing Ireland Ltd	Irlande	Dublin	100,0	100,0	100,0	100,0
Porton International Inc.	U.S.A.	Delaware	100,0	100,0	100,0	100,0
Société de Conseils, de Recherche et d'Applications Scientifiques S.A.S. (SCRAS)	France	Paris (75)	100,0	100,0	100,0	100,0
Suraypharm SARL	France	Paris (75)	100,0	100,0	100,0	100,0
Sterix Ltd	U.K.	Londres	100,0	100,0	100,0	100,0
Sutrepa SARL	France	Paris (75)	100,0	100,0	-	-
Ipsen OOO	Russie	Moscou	100,0	100,0	-	-
Beaufour Ipsen Farmaceutica LTDA	Brésil	Sao Paulo	100,0	100,0	-	-

■ 32.2 Sociétés intégrées proportionnellement

Dénomination et formes sociales	Pays	Siège social	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
			% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt
Cara Partners	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0
Garnay Inc.	U.S.A.	Caroline du Sud	50,0	50,0	50,0	50,0
Linnea S.A.	Suisse	Riazzino	50,0	50,0	50,0	50,0
Perechin Unlimited Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0
Portpirie Unlimited Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0
Saint-Jean-d'Ilac S.C.A.	France	Paris (75)	50,0	50,0	50,0	50,0
Wallingstown Company	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0
Wallingstown Company Ltd	Irlande	Cork	50,0	50,0	50,0	50,0

■ 32.3 Sociétés mises en équivalence

Dénomination et formes sociales	Pays	Siège social	31 décembre 2007		31 décembre 2006	
			% contrôle	% intérêt	% contrôle	% intérêt
Tercica Inc.	U.S.A.	Californie	25,36	25,36	25,0	25,0

20.1.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris

Capital social : € 84 043 183

Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par décision de l'associé unique, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la société Ipsen S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2007, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

2. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

• Dépréciation d'actifs

La Société procède systématiquement, à chaque clôture, à un test de dépréciation des goodwill et des actifs à durée de vie indéfinie et évalue également s'il existe un indice de perte de valeur des actifs à long terme, selon les modalités décrites dans la note 3.14 de l'annexe aux comptes consolidés. Nous avons examiné les modalités de mise en œuvre de ce test de dépréciation ainsi que les prévisions de flux de trésorerie et hypothèses utilisées et nous avons vérifié que la note 12.2 de l'annexe aux comptes consolidés donne une information appropriée.

• Engagements envers les salariés

La note 3.22 précise les modalités d'évaluation des avantages du personnel postérieurs à l'emploi et autres avantages à long terme. Ces engagements ont fait l'objet d'une évaluation par des actuaires externes. Nos travaux ont consisté à examiner les données utilisées, à apprécier les hypothèses retenues et à vérifier que la note 5.3 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

• Instruments financiers dérivés

La note 3.25 précise les modalités d'évaluation des instruments financiers dérivés. Nos travaux ont consisté à examiner les données utilisées, à apprécier les hypothèses retenues et à vérifier que la note 26 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations données dans le rapport sur la gestion du Groupe. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 26 février 2008

Les Commissaires aux comptes

KPMG Audit

Deloitte & Associés

Département de KPMG S.A.

Catherine Porta

Christophe Perrau

Associée

Associé

20.2 COMPTES SOCIAUX 2007

20.2.1 Documents de synthèse

20.2.1.1 Bilan au 31 décembre 2007

Actif (en milliers d'euros)	31 décembre 2007			31 décembre 2006
	Brut	Amortissements et provisions	Net	
Immobilisations incorporelles				
– Concessions, brevets	797	54	743	797
Immobilisations corporelles	4 780	17	4 763	14
Immobilisations financières				
– Titres de participations	1 035 246	–	1 035 246	1 033 116
– Autres titres immobilisés	57 833	–	57 833	18 963
– Prêts	23	–	23	24
– Autres immobilisations financières	31 897	–	31 897	2 836
Actif immobilisé	1 130 576	71	1 130 505	1 055 750
Créances				
– Créances clients et comptes rattachés	–	–	–	–
– Autres créances	31 829	–	31 829	109 921
Disponibilités	–	–	–	–
Charges constatées d'avance	1 805	–	1 805	549
Actif circulant	33 634		33 634	110 470
Écarts de conversion actif	3 084	–	3 084	1 003
Total de l'actif	1 167 294	71	1 167 223	1 167 223

Passif (en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Capital	84 044	84 025
Primes d'émission, de fusion, d'apport	708 994	708 994
Réserve légale	44 686	44 686
Autres réserves	244 996	274 983
Report à nouveau	(29)	(55)
Résultat de l'exercice	26 359	20 447
Provisions réglementées	8	3
Capitaux propres	1 109 058	1 133 083
Provisions pour risques	3 084	1 003
Provisions pour charges	232	344
Provisions pour risques et charges	3 316	1 347
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	-	-
Emprunts et dettes financières divers	500	478
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 325	1 898
Dettes fiscales et sociales	6 246	19 386
Autres dettes	46 229	10 940
Concours bancaires courants	549	91
Dettes	54 849	32 793
Écarts de conversion passif	-	-
Total du passif	1 167 223	1 167 223

20.2.1.2 Compte de résultat au 31 décembre 2007

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Ventes de marchandises	–	–
Production vendue de services	11 267	9 093
Chiffre d'affaires net	11 267	9 093
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	147	210
Produits d'exploitation	11 414	9 303
Autres achats et charges externes	6 120	5 120
Impôts – Taxes et versements assimilés	415	434
Salaires et traitements	8 251	6 840
Charges sociales	3 790	2 683
Dotations aux amortissements des immobilisations	62	8
Dotations aux provisions pour risques et charges	33	33
Autres charges	770	770
Charges d'exploitation	19 441	15 888
Résultat d'exploitation [Produit + / Charge -]	(8 027)	(6 585)
Produits financiers de participations	855	–
Autres intérêts et produits assimilés	2 073	4 136
Reprises sur provisions et transferts de charges	–	161
Différences positives de change	4	–
Produits financiers	2 932	4 297
Dotations financières aux amortissements et provisions	2 082	1 003
Intérêts et autres charges financières	574	581
Différences négatives de change	–	1
Charges financières	2 656	1 585
Résultat financier [Produit + / Charge -]	276	2 712
Résultat courant avant impôts [Produit + / Charge -]	(7 751)	(3 873)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	89 918	389
Reprises sur provisions et transferts de charges	–	–
Produits exceptionnels	89 918	389
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	–	–
Charges exceptionnelles sur opérations de capital	89 067	54
Dotations aux amortissements et provisions	6	2
Charges exceptionnelles	89 073	56
Résultat exceptionnel [Produit + / Charge -]	845	333
Participation des salariés	379	303
Impôts sur les bénéfices [Produit + / Charge -]	33 644	24 290
Résultat net de l'exercice – Bénéfices	26 359	20 447

20.2.2. Annexe aux comptes annuels

20.2.2.1. Annexe

Annexe au bilan de l'exercice clos le 31 décembre 2007 dont le total s'élève à 1 167 223 milliers d'euros et au compte de résultat de l'exercice dégageant un bénéfice net comptable de 26 359 milliers d'euros. Le déficit fiscal s'élève à 6 793 milliers d'euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2007.

Les notes et les tableaux présentés ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

Note 1 Faits caractéristiques de l'exercice

■ 1.1 Tercica Inc.

Ipsen et Tercica Inc. ont conclu en octobre 2006 un accord de partenariat stratégique mondial en endocrinologie. Par cet accord, Ipsen a concédé à Tercica Inc. les droits de commercialisation exclusifs de Somatuline® Autogel® aux États-Unis, sous réserve de l'approbation des autorités de régulation américaines (FDA) et au Canada, tandis que Tercica Inc. a accordé à Ipsen les droits de commercialisation exclusifs d'Increlex® dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, des pays du Moyen-Orient et de Taiwan.

En contrepartie du premier paiement pour les droits de la Somatuline® Autogel®, Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal de 25 millions de dollars. Cette obligation, à échéance cinq ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires au prix de 7,41 dollars par action.

Le 31 août 2007, Ipsen a annoncé que l'agence réglementaire américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis.

Suite à l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® aux États-Unis dans l'indication ciblée du produit :

Obligation convertible 2 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible d'un montant nominal de 30 millions d'euros. Cette obligation, à échéance cinq ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 5,92 euros par action. Cette obligation est émise en contrepartie du deuxième paiement pour les droits de Somatuline® Autogel® consécutif à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (août 2007).

Obligation convertible 3 : Tercica Inc. a émis au profit d'Ipsen une obligation convertible de 15 millions de dollars. Cette obligation, à échéance cinq ans après la date de clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable, *in fine*, en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation a été réglée en numéraire par Ipsen en septembre 2007.

En complément de sa prise de participation dans le capital de Tercica Inc. à hauteur de 25 % en octobre 2006, pour 77,3 millions de dollars, Ipsen a pris une participation supplémentaire de 0,36 % dans le capital de la société Tercica Inc. au cours du mois de juillet 2007, portant ainsi sa participation à 25,36 % pour 2 129 milliers d'euros.

En effet, conjointement à l'accord de développement et de commercialisation effectif en juillet 2007, signé entre Tercica Inc. et Genentech Inc., Tercica Inc. a procédé à une augmentation de capital réservée à Genentech Inc. et Ipsen pour 6,9 millions de dollars soit 2,9 millions de dollars pour Ipsen et 4 millions de dollars pour Genentech Inc..

■ 1.2 Déménagement à Boulogne des sites parisiens

À compter du dernier trimestre 2008, les sites parisiens se réuniront dans des nouveaux locaux en cours de construction à Boulogne. Il s'agit d'un contrat de location simple avec un dépôt de garantie versé sur 2007 de 2 476 milliers d'euros, indexé et actualisé sur la durée du bail de neuf ans. Des travaux d'aménagement, à la charge d'Ipsen, ont commencé sur 2007, enregistrés en immobilisations corporelles en cours pour un montant de 4,6 millions d'euros sur l'exercice 2007. Des honoraires de maîtrise d'ouvrage ont également été engagés et comptabilisés en immobilisations corporelles en cours pour 177 milliers d'euros.

■ 1.3 Contrat de rachats d'actions

Le 25 janvier 2007 – Le Conseil d'administration a décidé de procéder à la couverture de 533 334 options d'achat d'actions octroyées en application des dispositions des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce dans le cadre de son programme de rachat d'actions mis en place le 2 juin 2006. Dans ce cadre, la Société a conclu avec un établissement financier un contrat portant sur la mise en œuvre de ce programme.

En couverture de garantie de l'ensemble de ses obligations au titre de ce contrat, Ipsen a constitué un Gage-Espèces en faveur de l'établissement financier. Un montant de 6 millions d'euros a été versé par Ipsen à la date de signature du contrat, soit le 19 février 2007. Ipsen a également versé à l'établissement un montant complémentaire de 6 millions d'euros à chacune des deux dates suivantes : le 4 avril 2007 et le 18 mai 2007.

À la date de livraison le 4 septembre 2007, la propriété (ainsi que les risques et avantages) des actions rachetées (535 000) par l'établissement financier a été transférée à Ipsen au prix convenu de rachat (19,9 millions d'euros).

Le 17 décembre 2007 – Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, le Groupe a mandaté un établissement financier jusqu'au 31 décembre 2007 pour procéder à l'achat de titres pour un nombre et un montant convenus. À ce titre, au 31 décembre 2007, le Groupe a acquis 125 000 titres pour un montant de 5,1 millions d'euros.

■ 1.4 Contrat de liquidité

Le 23 février 2007 – Ipsen a annoncé qu'il a été mis fin au contrat de liquidité confié à Exane BNP Paribas le 16 janvier 2006. Les moyens suivants figuraient au compte de liquidité : 46 838 titres (1 260 milliers d'euros). À partir du 26 février 2007 et pendant une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction, Ipsen a confié la mise en œuvre d'un

contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AFEI approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005 à Natexis Bleichroder, filiale de Natixis. Au 31 décembre 2007, 12 018 titres (1 124 milliers d'euros) et des disponibilités (2 542 milliers d'euros) figuraient au compte de liquidités.

Note 2 Principes comptables, méthodes d'évaluation

■ 2.1 Référentiel, principes et méthodes d'évaluation

2.1.1 Principes comptables

Les comptes annuels de la Société sont établis suivant les principes et méthodes du Plan Comptable Général 1999, conformément aux dispositions de la législation française, dans le respect du principe de prudence, d'indépendance des exercices et en présumant la continuité de l'exploitation.

L'entreprise n'a pas procédé à la réévaluation de son bilan.

2.1.2 Méthodes d'évaluation

2.1.2.1 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur d'apport, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, le coût des immobilisations incorporelles, diminué le cas échéant, de la valeur résiduelle, est amorti sur la durée d'utilisation attendue par la Société. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels systématiques de perte de valeur.

En règle générale les marques ne donnent lieu à aucun amortissement.

2.1.2.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou, le cas échéant, à leur coût de production, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. Les amortissements sont calculés selon le mode linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs, en tenant compte d'une éventuelle valeur résiduelle.

Les durées d'utilité des immobilisations corporelles sont estimées à quatre ans.

2.1.2.3 Immobilisations financières

• Titres de participation

Ipsen comptabilise à leur coût d'acquisition, les titres de participation dont la possession durable est estimée utile à l'activité d'Ipsen, notamment parce qu'elle permet d'exercer une influence sur la société émettrice des titres ou d'en assurer le contrôle. À la date de clôture, lorsque leur valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptabilisée, une provision pour dépréciation est constituée pour le montant de la différence. La valeur d'inventaire est appréciée sur la base de critères tels que

la valeur de la quote-part dans l'actif net ou les perspectives de rentabilité ; ces critères sont pondérés par les effets de détention de ces titres en termes de stratégie ou de synergies eu égard aux autres participations détenues.

• Autres titres immobilisés

Il s'agit des titres, autres que les titres de participation, qu'Ipsen a l'intention de conserver durablement. En l'espèce, il s'agit d'obligations convertibles souscrites en devises comptabilisées pour leur prix d'acquisition converti en monnaie nationale au cours de change à la date de l'opération.

À la date de clôture, lorsque leur valeur d'inventaire, convertie au cours de change de fin d'exercice, est inférieure à la valeur initiale comptabilisée, une provision pour dépréciation est constituée pour le montant de la différence.

• Autres immobilisations financières

Contrat de liquidité / contrat de rachat d'actions

Dans le cadre du programme de rachat d'actions de la Société, Ipsen met à disposition d'un Animateur des fonds dans un compte de liquidité. Les versements effectués ne sont pas disponibles et sont par conséquent comptabilisés au poste « Autres immobilisations financières ».

Les plus ou moins-values de cessions de chaque opération sont enregistrées au compte de résultat, sans possibilité de compensation.

À la date de clôture, les sommes investies en valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur valeur liquidative. Les plus-values dégagées entre la valeur d'inventaire et la valeur d'entrée ne sont pas comptabilisées. Les moins-values latentes sont enregistrées par le biais d'une provision pour dépréciation.

Actions propres

Les opérations d'achat d'actions propres effectuées dans le cadre du contrat de liquidité sont également enregistrées au poste « Autres immobilisations financières » pour leur valeur d'acquisition (prix d'achat majoré des frais d'opération).

À la date de clôture, lorsque leur valeur d'inventaire constituée par le cours moyen de Bourse du dernier mois avant la date de fin d'exercice, est inférieure à la valeur comptabilisée, une provision pour dépréciation est constituée pour le montant de la différence.

Les résultats réalisés lors de l'achat et la vente des actions propres sont comptabilisés en charges ou produits exceptionnels. Pour la détermination du résultat dégagé à l'occasion de la vente des actions rachetées, les titres les plus anciens sont réputés vendus les premiers (méthode Peps « premier entré / premier sorti »).

2.1.2.4 Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale.

Les créances font l'objet d'une appréciation au cas par cas et sont provisionnées en fonction des risques évalués.

2.1.2.5 Provisions pour risques et charges

Des provisions pour risques et charges sont constituées lorsque la Société a une obligation à l'égard d'un tiers et qu'il est probable ou certain qu'elle devra faire face à une sortie de ressources au profit de ce tiers sans contrepartie. Ces provisions sont estimées en prenant en considération les hypothèses les plus probables à la date d'arrêté des comptes.

2.1.2.6 Instruments de couverture

Les résultats relatifs aux opérations de couverture sont déterminés et comptabilisés de manière symétrique à la prise en compte des produits et charges sur les éléments couverts. Dans le cas où ces instruments ne constituent pas des couvertures, les pertes résultant de l'évaluation à leur valeur de marché à la clôture sont constatées en résultat.

2.1.2.7 Dettes

Les dettes sont évaluées pour leur montant nominal.

2.1.2.8 Écarts de conversion

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de clôture. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan au poste « Écarts de conversion ». Les pertes de change latentes font l'objet d'une provision pour risques en totalité.

2.1.2.9 Engagements envers les salariés

Les salariés de la Société peuvent percevoir des indemnités lors de leur départ à la retraite ou des pensions postérieurement à leur départ. Les obligations de la Société au regard de ces prestations sont calculées en utilisant des modèles actuariels et des hypothèses en vigueur en France.

Par ailleurs, les sommes destinées à récompenser les salariés de l'ancienneté de leurs services sont versées par la Société sous forme de primes.

Les engagements correspondants sont pris en charge en fonction des droits acquis par les bénéficiaires sous forme :

- soit de versements de cotisations à des organismes indépendants (compagnies d'assurances) chargés d'effectuer le paiement de ces pensions ou indemnités ;
- soit de provisions.

2.1.2.10 Régime d'intégration fiscale

Pour refléter dans les états financiers le fonctionnement de l'intégration fiscale qui l'unit à ses filiales, la Société, en accord avec les autres sociétés membres du périmètre d'intégration, a adopté les règles suivantes, qui reflètent la position préconisée par l'administration fiscale.

Chaque société filiale du périmètre d'intégration comptabilise son impôt comme si elle était imposée séparément, c'est-à-dire, en particulier, après imputation des déficits fiscaux subis antérieurement par la société et qui ont été transmis à la Société Mère.

Ipsen calcule l'impôt dû par le Groupe intégré et l'enregistre dans ses charges ; elle enregistre par ailleurs dans ses produits l'économie d'impôt résultant de l'intégration fiscale.

Ipsen ne reverse pas aux sociétés déficitaires qui sont redevues bénéficiaires l'économie d'impôt qu'elles lui ont apportée.

Note 3 Notes relatives au bilan

■ 3.1 Actifs immobilisés

3.1.1 Immobilisations corporelles et incorporelles

- Variation des valeurs brutes

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2007
Autres immobilisations incorporelles	614	–	–	614
Marques	183	–	–	183
Total des immobilisations incorporelles	797	–	–	797
Matériel de transport	23	–	–	23
Immobilisations en cours	–	4 757	–	4 757
Total des immobilisations corporelles	23	4 757	–	4 780

Les immobilisations au cours correspondent aux travaux d'aménagement des nouveaux locaux de Boulogne (note 1.2).

- Variation des amortissements

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2007
Autres immobilisations incorporelles	–	54	–	54
Total des immobilisations incorporelles	–	54	–	54
Matériel de transport	9	8	–	17
Total des immobilisations corporelles	9	8	–	17

3.1.2 Immobilisations financières

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2007
Titres de participations : actions	991 316	2 129	88 816	904 629
Titres de participations : autres titres	41 800	88 816	–	130 616
Titres immobilisés	18 963	40 923	2 053	57 833
Dépôt versé (Boulogne)	–	2 476	–	2 476
Contrat de liquidité / Actions propres	2 836	60 892	35 134	28 594
Intérêts courus sur titres et sur prêts	24	827	–	851
Total des immobilisations financières	1 054 939	196 063	126 003	1 124 999

3.1.3 Titres de participations

Les informations relatives aux filiales et participations sont présentées dans le tableau des filiales et participations ci-joint.

La variation du poste résulte du contrat d'apport en nature signé le 31 juillet 2007 entre Ipsen et Sutrepa. Selon les modalités de ce contrat, la valeur des actifs apportés par Ipsen s'élèvent à 88 816 milliers d'euros.

• Biomesure	2 276
• Ipsen Ltd	17 003
• Ipsen Farmaceutica	69 536
• Beaufour Ipsen Mexico	1

L'augmentation du poste correspond à la prise de participation complémentaire de 0,36 % par Ipsen dans le capital de Tercica Inc. pour 2 129 milliers d'euros (note 1.1).

3.1.4 Autres titres immobilisés

L'évolution du poste résulte de l'inscription à l'actif de la Société, des obligations convertibles 2 et 3 émises par Tercica Inc. suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® pour respectivement 30 millions d'euros et 15 millions de dollars (note 1.1).

3.1.5 Autres immobilisations financières

Ce poste traduit les transactions réalisées par Ipsen dans le cadre du contrat de liquidité mis en œuvre le 23 février 2007 et des deux contrats de rachat d'actions successifs sur 2007 (note 1.4).

Dans le cadre de son contrat de liquidité, la Société a acquis 12 018 actions pour une valeur totale de 1 124 milliers d'euros et mis à disposition des disponibilités pour 2 542 milliers d'euros.

Dans le cadre de ses contrats de rachats d'actions la Société a acquis 660 000 actions pour une valeur totale de 24 927 milliers d'euros.

■ 3.2 Détail des créances par échéance

ÉTAT DES CRÉANCES (en milliers d'euros)	Montant brut 2006	Montant brut 2007	dont	
			À 1 an au plus	À plus d'un an
Prêts	24	23	23	-
Autres immobilisations financières	2 836	31 897	29 421	2 476
Autres créances clients	-	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	-	-	-	-
États et autres collectivités publiques				
- Impôt sur les bénéfices	-	19 919	19 919	-
- Taxe sur la valeur ajoutée	515	729	729	-
Groupe et associés	109 406	11 181	11 181	-
TOTAL DES CRÉANCES	112 781	63 749	61 273	2 476

■ 3.3 Charges constatées d'avance

Ces charges représentent principalement des honoraires de conseils financiers extérieurs liés à l'obligation convertible émise par Tercica Inc. au profit d'Ipsen. Elles sont étalées sur une durée de cinq ans à compter de la date à laquelle l'opération a été réalisée.

■ 3.4 Capitaux propres

- Capital social

Au 31 décembre 2007, le capital social est de 84 043 183 actions ordinaires d'une valeur nominale de 1 euro, dont 61 504 010 actions à droit de vote double, contre 84 024 683 actions ordinaires au 31 décembre 2006, dont un nombre d'actions à droit de vote double équivalent. Cette variation fait suite à l'attribution définitive d'actions gratuites octroyées en 2005 (18 500 actions) suite à la réalisation des conditions de performance attachées (note 20.1.5.4.2).

- Variation des capitaux propres

(en milliers d'euros)	Capital	Prime d'apport	Prime d'émission	Réserve légale	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	TOTAL Capitaux propres
Situation au 31 décembre 2006 avant affectation	84 025	29 809	679 185	44 686	274 983	(55)	20 447	3	1 133 083
Distribution de dividendes	-	-	-	-	(29 968)	26*	(20 447)	-	(50 389)
Résultat de l'exercice	-	-	-	-	-	-	26 359	-	26 359
Augmentation de capital	19	-	-	-	(19)	-	-	-	-
Autres mouvements	-	-	-	-	-	-	-	5	5
Situation au 31 décembre 2007 avant affectation	84 044	29 809	679 185	44 686	244 996	(29)	26 359	8	1 109 058

■ 3.5 Provisions pour risques et charges

L'évolution des provisions pour risques et charges entre l'ouverture et la clôture de l'exercice s'analyse de la manière suivante :

(en milliers d'euros)	2006	Évolution au cours de l'exercice				2007
		Dotations	Reprises		Autres mouvements	
			Utilisation	Non-utilisation		
Perte de Change	1 003	2 081	-	-	-	3 084
- Provisions pour risques	1 003	2 081	-	-	-	3 084
- Provisions pour charges	344	33	139	6	-	232
Total	1 347	2 114	139	6	-	3 316

Au 31 décembre 2007 les provisions comprennent principalement :

- 231 milliers d'euros (contre 206 milliers d'euros en 2006) de provisions pour couvrir les charges liées aux médailles du travail.
- 3 084 milliers d'euros (contre 1 003 milliers d'euros en 2006) de provisions pour risque de change, liés à la revalorisation au taux de clôture des obligations convertibles 1 et 3 émises par Tercica Inc., en USD et de la valeur de marché négative des instruments de couverture de taux.

■ 3.6 Emprunts et dettes

3.6.1 Détail des dettes par échéance

(en milliers d'euros)	Montant brut 2006	Montant brut 2007	dont		
			À 1 an au plus	De 1 an à 5 ans	À plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					
– À 1 an maximum à l'origine	91	549	549	–	–
– À plus d'un an à l'origine	–	–	–	–	–
Emprunts et dettes financières divers	478	500	66	434	–
Fournisseurs et comptes rattachés	1 898	1 325	1 325	–	–
Dettes fiscales et sociales					
Personnel et comptes rattachés	3 107	3 793	3 793	–	–
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 447	2 174	2 174	–	–
État et autres collectivités publiques					
– Impôt sur les bénéfices	14 328	–	–	–	–
– Taxe sur la valeur ajoutée	–	–	–	–	–
– Obligations cautionnées	–	–	–	–	–
– Autres impôts et taxes assimilés	504	279	279	–	–
Total des dettes fiscales et sociales	19 386	6 246	6 246	–	–
Autres dettes					
Groupe et associés	10 173	44 971	44 971	–	–
Autres dettes	767	1 258	1 258	–	–
Total des autres dettes	10 940	46 229	46 229	–	–
TOTAL DES DETTES	32 793	54 849	54 415	434	–

3.6.2 Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit

Ipsen bénéficie de lignes de crédit pour un montant maximum de 137 969 milliers d'euros dans le cadre de conventions de crédit signées au 17 juin 2005 avec des partenaires financiers.

Ces conventions de crédit comportent des clauses dites de « défaut », basées sur des ratios calculés au niveau des comptes consolidés de Ipsen :

- Dette nette / Fonds propres : 1
- Dette nette / Résultat opérationnel avant amortissements : 2,5 à 3

Ces ratios étaient respectés au 31 décembre 2007.

Les lignes de crédit utilisées par les sociétés du Groupe sont garanties par Ipsen au profit des établissements financiers. Au 31 décembre 2007, ces lignes de crédit ont été utilisées pour 4,4 millions d'euros.

■ 3.7 Charges à payer rattachées aux dettes

(en milliers d'euros)	2007	2006
Emprunts et dettes financières divers	64	53
Fournisseurs – Factures non parvenues	1 285	1 029
Personnel		
– Dettes provisionnées pour congés payés	794	579
– Dettes provisionnées pour gratifications	2 619	2 225
– Dettes provisionnées pour participation	379	303
– Organismes sociaux – Charges à payer	1 018	768
État – Charges à payer	386	583
Autres charges à payer et intérêts sur instruments de trésorerie	358	358
TOTAL	6 903	5 898

Note 4 Notes relatives au compte de résultat

■ 4.1 Chiffre d'affaires net

Le chiffre d'affaires net de 11 267 milliers d'euros représente :

- Frais de personnel nets refacturés aux filiales : 11 023 milliers d'euros.
- Frais de caution refacturés aux sociétés du Groupe : 244 milliers d'euros.

■ 4.2 Charges d'exploitation

L'évolution des charges d'exploitation entre 2006 et 2007 s'explique, pour l'essentiel, par :

- L'augmentation du coût des assurances.
- L'effectif de la Société Ipsen qui a été renforcé par trois cadres dirigeants.

■ 4.3 Produits financiers

(en milliers d'euros)	2007	2006
Revenus des titres de participation	855	–
Revenus des comptes courants	2 073	4 136
Reprise provision pour risques financiers	–	161
Différences positives de change	4	–
TOTAL	2 932	4 297

■ 4.4 Charges financières

(en milliers d'euros)	2007	2006
Dotation aux provisions pour risque de change	2 082	1 003
Coût de l'endettement	574	582
TOTAL	2 656	1 585

■ 4.5 Résultat exceptionnel

Le produit exceptionnel net sur opérations en capital d'un montant de 845 milliers d'euros a été généré principalement par les transactions d'achats et de ventes d'actions propres effectuées dans le cadre du contrat de liquidité et des contrats de rachat d'actions.

(en milliers d'euros)	2007	2006
Bonis provenant du rachat d'actions propres	1 082	389
Contrat d'apport en nature Ipsen / Sutrepa	88 816	–
Autres	20	–
Produits exceptionnels	89 918	389
Mali provenant du rachat d'actions propres	251	54
Contrat d'apport en nature Ipsen / Sutrepa	88 816	–
Dotations aux amortissements dérogatoires	6	2
Charges exceptionnelles	89 073	56
Résultat exceptionnel	845	333

■ 4.6 Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

La ligne d'impôt sur les bénéfices fait apparaître pour l'exercice 2007 un produit net de 33 644 milliers d'euros.

(en milliers d'euros)	Avant impôt	Impôt net	Après impôt
Résultat courant	(7 751)	–	(7 751)
Résultat exceptionnel (produit) et participation	466	–	466
Produit d'impôt lié à l'intégration fiscale	–	33 644	33 644
Résultat comptable	(7 285)	33 644	26 359

■ 4.7 Intégration fiscale

Chaque société filiale du périmètre d'intégration comptabilise son impôt comme si elle était imposée séparément c'est-à-dire, en particulier, après imputation des déficits subis antérieurement par la Société.

Les paiements sont effectués par virement sur le compte d'Ipsen aux dates prévues pour les versements au Trésor. Ipsen calcule l'impôt dû par le Groupe intégré et l'enregistre dans ses charges. Elle comptabilise par ailleurs en produits, l'impôt comptabilisé par ses filiales intégrées.

En cas de sortie du périmètre d'une filiale après le délai de cinq ans, celle-ci ne se voit donc restituer ni imposition ni déficit.

■ 4.8 Accroissements et allègements de la dette future d'impôt (Hors incidence de l'intégration fiscale)

(en milliers d'euros)	2007		2006	
	Base	Impôt (34,43 %)	Base	Impôt (34,43 %)
Allègements futurs	–	–	–	–
Provisions non déductibles l'année de comptabilisation	–	–	–	–
– Contribution de solidarité	13	4	17	6
– Provision pour participation des salariés	379	130	303	104
TOTAL	392	134	320	110

Note 5 Autres informations

■ 5.1 Dirigeants et mandataires sociaux

5.1.1 Rémunérations versées aux membres des organes d'administration

Les rémunérations versées par la Société aux membres des organes d'administration au titre de l'exercice 2007 représentent un montant global de 2 041 milliers d'euros réparti de la façon suivante :

- Jetons de présence : 770 milliers d'euros.
- Rémunérations : 1 271 milliers d'euros.

5.1.2 Avances et crédits aux dirigeants

Aucune avance ou crédit n'a été alloué aux dirigeants de la Société.

■ 5.2 Opérations avec les entreprises liées

5.2.1 Bilan

(en milliers d'euros)	2007	2006
Actif		
Titres de participations	1 035 246	1 033 116
Clients	–	–
Groupe et associés	7	103 527
Filiales intégrées fiscalement	10 989	4 968
Total	1 046 242	1 141 611

(en milliers d'euros)	2007	2006
Passif		
Fournisseurs et comptes rattachés	(144)	831
Groupe et associés	17 569	–
Filiales intégrées fiscalement	27 258	9 978
Clients	884	376
Total	45 567	11 185

5.2.2 Charges et produits financiers

(en milliers d'euros)	2007	2006
Charges financières avec les entreprises liées	175	–
Produits financiers avec les entreprises liées	2 927	4 136
Dividendes reçus	–	–

■ 5.3 Effectifs à la clôture

	2007	2006
Dirigeants et cadres supérieurs	22	20
Total	22	20

■ 5.4 Engagements financiers

5.4.1 Engagements reçus

Dans le cadre des opérations réalisées avec Tercica Inc., Tercica a émis un *warrant* au profit d'Ipsen, qui pourra être exercé à tout moment par Ipsen en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars jusqu'au 12 octobre 2011.

Ce *warrant* donnera droit à Ipsen à un minimum de 4 948 795 actions.

5.4.2 Engagements relatifs au personnel

La Société n'a pas contracté d'engagement en matière de pensions, de compléments de retraite, d'indemnités ou d'allocations en raison de départs à la retraite ou d'avantages similaires à l'égard de son personnel, autres que les engagements relatifs aux indemnités de fin de carrière prévus par la convention collective de l'industrie pharmaceutique et les engagements relatifs à un plan de retraite supplémentaire.

Les engagements relatifs aux indemnités de fin de carrière et au plan supplémentaire s'élèvent au 31 décembre 2007 respectivement à 2 558 milliers d'euros et 13 041 milliers d'euros. Ils ont été calculés selon la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Les principales hypothèses retenues pour l'établissement de ces calculs sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 5,30 %.
- Inflation : 2 %.
- Mode de départ en retraite : mise à la retraite avant le 31 décembre 2009 et départ volontaire à partir du 1^{er} janvier 2010.

Ces engagements sont externalisés auprès d'une compagnie d'assurance et la juste valeur des actifs de financement au 31 décembre 2007 s'élève à 1 436 milliers d'euros pour les indemnités de fin de carrière et 11 430 milliers d'euros pour le plan supplémentaire, en prenant comme hypothèse un taux de rendement estimé à long terme de respectivement 5,40 % et 4,50 %.

Conformément aux dispositions du Code de commerce, les actifs ou passifs nets résultant de ces engagements ne sont pas comptabilisés, la Société n'appliquant pas la méthode préférentielle.

L'engagement relatif aux médailles du travail a été calculé selon la méthode actuarielle des unités de crédit projetées et a été entièrement provisionné au 31 décembre 2007. Cet engagement d'un montant de 215 milliers d'euros a été calculé à partir d'un taux d'actualisation de 4,90 %.

Les droits acquis par les salariés au titre du Droit Individuel à la Formation (DIF) s'élèvent à 1 340 heures.

5.4.3 Engagements donnés

Au 31 décembre 2007, les lignes de crédit font l'objet d'une caution à hauteur de 137 969 milliers d'euros. Le montant des lignes utilisées sur l'exercice s'élève à 4,4 millions d'euros.

Dans le cadre de sa couverture l'assurant contre les risques auxquels il est exposé, Ipsen a souscrit depuis l'exercice 2006 auprès d'un assureur tiers une police mondiale de responsabilité civile. Cet assureur est lui-même réassuré à hauteur des dix premiers millions d'euros de sinistre éventuel auprès de la société captive de réassurance Ipsen Ré, filiale à 100 % du Groupe Ipsen. En couverture de cet engagement financier, le Groupe a émis au bénéfice de l'assureur tiers une caution bancaire de 10 millions d'euros à compter du 1^{er} mars 2006 jusqu'au 31 décembre 2006 et renouvelable par tacite reconduction par période d'un an. Cette caution bancaire a été renouvelée jusqu'au 31 décembre 2008 pour un montant de 7,5 millions d'euros. En complément de cet engagement financier, une lettre de caution parentale de Ipsen en faveur de Ipsen Ré (Garantie à Première Demande) a été émise en mai 2007 pour un montant maximum de 10 millions d'euros.

Sur 2007, Ipsen a signé le bail commercial des nouveaux locaux de Boulogne et versé la somme de 2 476 milliers d'euros sur la durée du bail (neuf ans).

Au 31 décembre 2007, il n'a été contracté aucun autre engagement susceptible d'affecter de façon significative les états financiers de la Société.

■ 20.2.2.2. Événements postérieurs à la clôture

Aucun événement n'est intervenu entre la date de clôture et celle de l'arrêt des comptes par le Conseil d'administration qui, n'ayant pas été pris en considération, soit susceptible d'entraîner une remise en question des comptes eux-mêmes ou de rendre nécessaire une mention dans l'annexe aux comptes d'Ipsen.

■ 20.2.2.3. Tableau des filiales et participations

Renseignements détaillés sur chaque titre dont la valeur brute excède 1 % du capital de la Société	Capital	Capitaux propres autres que le capital et hors résultat net	Quote-part du capital détenue en %	Nombre	
				Parts	Actions
1. FILIALES					
Tercica ⁽¹⁾ Inc.	52 K\$	103 573 K\$	25,36		519 101
Sutrepa SARL	130 K€	122 392 K€	64,24		166 580
SCRAS S.A.S.	5 425 K€	(14 451) K€	100,00		175 000
Suraypharm S.A.S.	61 800 K€	455 K€	67,64		41 800 000
Renseignements globaux sur les autres titres dont la valeur brute n'excède pas 1 % du capital de la Société					
1. Participations dans les sociétés étrangères					
Ipsen Poland L.L.C	605 KPLN	133 KPLN	1,0		1

(1) En US GAAP.

■ 20.2.2.4 Tableau des flux de trésorerie

(en milliers d'euros)	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Trésorerie à l'ouverture	(91)	(96)
Résultat net	26 359	20 447
Élimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité	–	–
– Dotations nettes aux amortissements et provisions	2 036	675
Marge brute d'autofinancement des sociétés intégrées	28 395	21 122
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(23 731)	32 139
Flux net de trésorerie généré par l'activité	4 664	53 261
Acquisition de titres de participation	(90 946)	(41 800)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	–	(614)
Acquisition d'immobilisations corporelles	(4 757)	(22 786)
Cessions de titres de participation	88 816	–
Autres flux de financement	(44 399)	–
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	(848)	16
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(52 134)	(65 184)
Remboursement d'emprunts	–	–
Émission d'emprunts	–	–
Augmentation de capital social	–	–
Augmentation des primes d'émission ou d'apport	–	–
Contrat de rachat d'actions	(24 758)	–
Dividendes versés	(50 389)	(50 407)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	122 159	62 335
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	47 012	11 928
Variation de la trésorerie	(458)	5
Trésorerie à la clôture	(549)	(91)

	Valeurs des titres détenus		Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	Montant des cautions et avals fournis par la Société	Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice (cours moyen)	Bénéfice net ou (perte) du dernier exercice (cours moyen)	Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice (net de RAS)
	Valeurs brutes	Provisions constituées					
	2 129 K€	-	-	-	6 819 K€	(40 466) K€	-
	88 816 K€	-	-	-	-	(2 963) K€	-
	902 498 K€	-	-	-	36 775 K€	25 290 K€	-
	41 800 K€	-	-	-	-	(435) K€	-
	2 K€	-	-	-	-	61 K€	-

20.2.3 Rapport général des commissaires aux comptes

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche - 75016 Paris

Capital social : € 84 043 183

Rapport général des commissaires aux comptes

Exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par décision de l'associé unique, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2007, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Ipsen S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

2. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

La société évalue annuellement la valeur d'inventaire de ses immobilisations financières et participations selon la méthode décrite dans la note 2.1.2.3 relative aux règles et méthodes comptables. Nous avons procédé à l'appréciation de l'approche retenue par la société et, sur la base des éléments disponibles à ce jour, nous nous sommes assurés du caractère raisonnable des estimations retenues par la société au 31 décembre 2007.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels ;
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital et des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 26 février 2008

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Catherine Porta

Associée

Deloitte & Associés

Christophe Perrau

Associé

20.2.4 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche - 75016 Paris

Capital social : € 84 043 183

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Exercice clos le 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

1. Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions ou engagements mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

- Indemnité de départ du Président Directeur Général

Le conseil d'administration a approuvé, préalablement à la cotation des titres de la société, le bénéfice de l'engagement de complément de retraite en vigueur dans l'entreprise et l'indemnité de départ alloué au Président-Directeur général.

L'indemnité de départ est équivalente à trente mois de rémunération au titre du mandat social ainsi que du salaire, en sus de l'indemnité prévue par la convention collective de l'entreprise.

Le conseil d'administration, lors de sa réunion du 12 décembre 2007 et conformément à l'article L. 225-42-1 du Code de commerce, a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ la condition de performance suivante : le maintien à 10 % minimum de taux de marge opérationnelle récurrente du Groupe sur les trois dernières années précédant le départ du Président Directeur général.

2. Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution de la convention et de l'engagement suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

- Contrat de liquidité avec Mayroy S.A.

Il a été conclu un contrat de liquidité des stock-options entre Ipsen S.A., Mayroy S.A. et la Société Générale Bank & Trust. Selon les termes de ce contrat, Mayroy S.A. donne mandat à la Société Générale Bank & Trust pour assurer la gestion comptable et administrative de ses plans de stock-options, au bénéfice des salariés d'Ipsen S.A.

La charge relative à cette prestation comptabilisée par Ipsen S.A. au cours de l'exercice 2007 s'est élevée à 56 544 € H.T., dont 28 272 € H.T. au titre de l'année 2006.

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 26 février 2008

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.
Catherine Porta
Associée

Deloitte & Associés
Christophe Perrau
Associé

20.2.5. Informations relatives à l'activité de Ipsen

■ 20.2.5.1. Activité

Composition du chiffre d'affaires et des autres produits :

(en milliers d'euros)	2007	2006
Prestations de services	11 267	9 093
Produits d'exploitation	11 267	9 093

Les prestations de services correspondent aux charges de personnel refacturées aux filiales.

■ 20.2.5.2 Résultat

Le tableau ci-après résume les principaux agrégats du compte de résultat :

(en milliers d'euros)	2007	2006
Chiffre d'affaires net	11 267	9 093
Résultat d'exploitation	(8 027)	(6 585)
Résultat financier	276	2 712
Résultat courant	(7 751)	(3 873)
Résultat exceptionnel	845	333
Participation des salariés	(379)	(303)
Résultat avant impôt	(7 285)	(3 843)
Impôt sur les sociétés – Produit	33 644	24 290
Résultat net	26 359	20 447

L'évolution de la structure du résultat d'exploitation entre 2006 et 2007 s'explique, pour l'essentiel, par la croissance de l'effectif de la Société au cours de l'exercice. En effet, les effectifs d'Ipsen SA ont été renforcés par l'arrivée de trois cadres supérieurs afin de renforcer l'activité des services centraux du Groupe.

Les charges de personnel supportées par la Société étant majoritairement refacturées à des sociétés du Groupe, la perte d'exploitation dégagée en 2007 provient principalement de l'augmentation du poste « Autres achats et charges externes ».

Cette augmentation s'explique par :

- le versement à une compagnie d'assurance de 3 891 milliers d'euros en 2007 contre 2 997 milliers d'euros en 2006, au titre d'une cotisation destinée à externaliser l'engagement de la Société relatif au régime de retraite dont bénéficient les salariés ;
- les honoraires du rapport annuel du Groupe pour 258 milliers d'euros et par des honoraires pour des enjeux stratégiques à hauteur de 250 milliers d'euros ;
- l'étalement des frais d'émission des obligations convertibles Tercica pour 222 milliers d'euros.

Le résultat financier diminue de 2 436 milliers d'euros et est la conséquence d'une baisse des revenus du compte courant ouvert auprès de la trésorerie Groupe et d'une dotation complémentaire aux 2 082 milliers d'euros pour risque de change sur les obligations Tercica Inc..

■ 20.2.5.3. Impôts sur les bénéficiaires

Le résultat net de 26 359 milliers d'euros tient compte d'un produit d'intégration fiscale de 33 644 milliers d'euros.

■ 20.2.5.4. Financement

Le tableau des flux de trésorerie, présenté en annexe, montre une diminution de la trésorerie à la clôture de 2007, qui s'élève à (549) milliers d'euros, contre (91) milliers d'euros au 31 décembre 2006. Cette diminution s'explique par les éléments suivants :

20.2.5.4.1 Flux net de trésorerie généré par l'activité

Nous observons une forte diminution du flux net de trésorerie généré par l'activité 2007 par rapport à 2006.

Ce flux traduit un montant des acomptes sur l'impôt société Groupe plus élevé que le montant de l'impôt des sociétés Groupe de l'exercice 2007.

20.2.5.4.2 Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement

Ce flux de trésorerie traduit plusieurs éléments :

- La prise de participation dans Tercica Inc. pour 2 129 milliers d'euros.
- Obligations 2 et 3 Tercica Inc. pour 40 923 milliers d'euros.
- Le dépôt de garantie des nouveaux locaux de Boulogne pour 2 476 milliers d'euros.

20.2.5.4.3. Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement

Ce flux passe de 11 928 milliers d'euros à 47 012 milliers d'euros au 31 décembre 2007.

Les dividendes versés sont stables et s'élèvent à 50 389 milliers d'euros contre 50 407 milliers d'euros versés en 2006.

Nous observons une forte sollicitation du compte courant ouvert auprès de la trésorerie Groupe afin de financer les opérations d'investissements.

La Société a conclu avec un établissement financier un contrat portant sur un programme de rachats d'actions. Au titre de ce contrat, Ipsen a constitué un Gage-Espèces en faveur de l'établissement financier d'un montant de 19,9 millions d'euros.

Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, le Groupe a mandaté un établissement financier jusqu'au 31

décembre 2007 pour procéder à l'achat de titres pour un nombre et un montant convenus. À ce titre, au 31 décembre 2007, le Groupe a acquis 125 000 titres pour un montant de 5,1 millions d'euros.

■ 20.2.5.5. Évolution prévisible et perspectives d'avenir

En 2008, le résultat d'Ipsen S.A sera essentiellement fonction des dividendes que lui verseront ses filiales.

■ 20.2.5.6. Filiales et participations

L'essentiel du chiffre d'affaires résulte de la commercialisation de spécialités pharmaceutiques prescrites par le corps médical (et pour la plupart remboursées par les régimes nationaux de prise en charge des dépenses de santé). SCRAS est une des sociétés de Recherche et Développement du Groupe.

(en milliers d'euros)	2007		2006	
	Chiffre d'affaires	Résultat	Chiffre d'affaires	Résultat
SCRAS S.A.S	36 777	25 290	33 548	(64 739)
Tercica Inc.	7 167	(34 610)	594	(6 663)
Sutrepa SARL	-	(2 963)	-	-
Ipsen Farmaceutica BV	-	-	6 985	13 738
Biomeasure Inc.	-	-	23 899	1 761
Ipsen Ltd	-	-	84 982	10 694
Suraypharm S.A.S.	-	(435)	-	(90)

La liste des filiales et participations est donnée dans l'annexe aux comptes sociaux.

■ 20.2.5.7. Principes et méthodes comptables

Le détail des méthodes retenues est présenté dans la première partie de l'annexe aux comptes annuels.

■ 20.2.5.8. Dépenses somptuaires

Aucune réintégration de frais généraux n'a été effectuée au cours de l'année écoulée.

■ 20.2.5.9. Résultat de l'exercice

Le résultat net de l'exercice s'est élevé à 26 359 milliers d'euros.

■ 20.2.5.10. Montant des dividendes

Conformément à l'article 243 bis du Code Général des Impôts, nous vous précisons que les distributions de dividendes au cours des trois derniers exercices ont été les suivantes :

en euros	Dividende annuel total	Dividende par action
2005	29 302 500	1,00
2006	50 407 010	0,60
2007	50 389 453	0,60

■ 20.2.5.11 Tableau des résultats et autres éléments des cinq derniers exercices de la Société

NATURE DES INDICATIONS (en milliers d'euros)	2003	2004	2005	2006	2007
Capital en fin d'exercice					
– Capital social	446 863	446 863	84 025	84 025	84 044
– Nombre d'actions	29 302 500	29 302 500	84 024 683	84 024 683	84 043 183
– Nombre d'actions à dividende prioritaire (sans droit de vote) existantes	–	–	–	–	–
– Nombre maximal d'actions futures à créer	–	–	–	–	–
Opérations et résultats de l'exercice					
– Chiffre d'affaires net	2 340	432	7 452	9 093	11 267
– Résultat avant impôts, participation et dotations aux amortissements et provisions	31 127	113 743	34 772	(2 864)	(4 870)
– Impôts sur les bénéfices – Profit (charges)	24 493	23 073	33 138	(24 290)	(33 644)
– Participation des salariés due au titre de l'exercice	(36)	(13)	(198)	(303)	(379)
– Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	52 421	137 761	67 565	20 447	26 359
– Résultat distribué*	–	91 900	29 303	50 407	50 389

* Les dividendes sur actions d'autocontrôle sont portés sur le compte de report à nouveau.

NATURE DES INDICATIONS (en milliers d'euros)	2003	2004	2005	2006	2007
Résultat par action					
– Résultat après impôts, participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions	2	5	1	–	–
– Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	2	5	1	–	–
– Dividende attribué à chaque action	–	3,14	1	0,6	0,6
Personnel					
– Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice*	12,75	1	11	18	22
– Montant de la masse salariale de l'exercice	1 545	254	4 397	6 840	8 251
– Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (Sécurité sociale, œuvres sociales, etc.)	687	131	1 836	2 682	3 789

* Y compris les organes de Direction.

21

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1	CAPITAL SOCIAL	240
21.1.1	Montant du capital social	240
21.1.2	Titres non représentatifs du capital	240
21.1.3	Autocontrôle, autodétention et acquisition par la Société de ses propres actions	240
21.1.4	Capital potentiel	240
21.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social	243
21.1.6	Informations sur le capital social de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et détail de ces options (en ce compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent)	243
21.1.7	Modifications du capital social	244
21.1.8	Capital autorisé et non émis	245
21.2	STATUTS	246
21.2.1	Objet social (article 2 des statuts)	246
21.2.2	Administration de la Société	246
21.2.3	Droits et obligations attachés aux actions	246
21.2.4	Assemblées générales (articles 21 à 26 des statuts)	247
21.2.5	Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	247
21.2.6	Franchissements de seuil (article 10.3 des statuts)	248
21.2.7	Identification des porteurs de valeurs mobilières (article 10.2 des statuts)	248
21.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	248
21.2.9	Exercice social (article 27 des statuts)	248
21.3	DIVIDENDES	248
21.3.1	Dividendes distribués au cours des cinq derniers exercices	248
21.3.2	Politique de distribution de dividendes et réserves	249
21.3.3	Délai de prescription	249
21.4	MARCHÉ DES ACTIONS IPSEN	249
21.4.1	Négociation des actions Ipsen	249
21.4.2	Évolution du cours de l'action en Bourse	249

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

Au 31 décembre 2007, le capital social de la Société s'élève à la somme de 84 043 183 euros, divisé en 84 043 183 actions ordinaires d'une valeur nominale d'un euro chacune, intégralement souscrites, entièrement libérées et toutes de même catégorie.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

À la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a émis aucun titre non représentatif du capital social.

21.1.3 Autocontrôle, autodétention et acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale des actionnaires, lors de sa réunion du 6 juin 2007, a consenti au Conseil d'administration de la Société une nouvelle autorisation de rachat d'actions et a mis fin à celle donnée précédemment lors de l'assemblée du 2 juin 2006. Conformément à cette autorisation, le Conseil d'administration a décidé, le 6 juin 2007, la mise en œuvre du nouveau programme de rachat d'actions pour une part maximale du capital de 10 %, soit un montant payable par la Société de 420 123 400 euros et un prix maximum par action de 50 euros.

Le Groupe a annoncé, le 23 février 2007, qu'il mettait fin au contrat de liquidité mis en place le 16 janvier 2006 avec Exane BNP Paribas et qu'il confiait, à partir du 26 février 2007 et pendant une période d'un an renouvelable par tacite reconduction, la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la Charte de déontologie de l'AFEI approuvée par l'Autorité des Marchés Financiers par décision du 22 mars 2005 à Natexis Bleichroder, filiale de Natixis. Pour la mise en œuvre de ce contrat, les moyens suivants ont été affectés au compte de liquidité : 46 838 titres et 1 259 939,79 euros.

Depuis le début du programme le 16 janvier 2006, la Société a, dans le cadre de son contrat de liquidité, acquis 1 054 477 actions pour une valeur brute totale de 40 059 234,11 euros et cédé 1 032 491 actions pour une valeur brute totale de 38 431 460,86 euros.

La commission de gestion du contrat de liquidité s'élève, pour l'année 2007, à 58 917 euros.

Par ailleurs, à la suite de la décision du Conseil d'administration de la Société du 12 décembre 2006 d'attribuer un nombre total de 899 500 options de souscription et d'acquisition d'actions, le Conseil d'administration de la Société a décidé, le 25 janvier 2007, d'allouer jusqu'à 21 millions d'euros à la couverture de ces options d'acquisition d'actions. Dans ce cadre, la Société a conclu avec BNP Paribas, le 19 février 2007, un contrat de gestion partielle de programme de rachat d'actions.

Au titre de ce contrat, la Société a, le 4 septembre 2007, acquis 535 000 actions pour une valeur brute totale de 19 863 779,26 euros.

Suite à la décision du Conseil d'administration du 12 décembre 2007 d'attribuer un nombre total de 160 000 options de souscription et d'achat d'actions et de 27 000 actions gratuites, la société a décidé d'allouer jusqu'à 5 250 000 euros à la couverture de ces options d'acquisition d'actions et des actions gratuites. Dans ce cadre, la Société a conclu avec Natixis Securities, le 17 décembre 2007, un contrat de mandat d'achat de titres.

Au titre de ce mandat, la Société a, le 31 décembre 2007, acquis 125 000 actions pour une valeur brute globale de 5 063 712,53 euros.

21.1.4 Capital potentiel

21.1.4.1 Options de souscription et d'achat d'actions

L'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société réunie le 19 septembre 2005 a, sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé, autorisé le Conseil d'administration à consentir des options de souscription ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros. Il ne pourra être attribué un nombre d'options donnant droit à l'acquisition ou

à la souscription d'actions représentant plus de 1 % du capital social de la Société au jour de la décision d'attribution par le Conseil d'administration. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 18 novembre 2008.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, par décision en date du 14 novembre 2005, le Conseil d'administration de la Société a attribué 329 000 options de souscription d'actions (les « Options Ipsen ») au profit des membres du comité de direction (à l'exception de Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque Option

Ipsen donne le droit de souscrire à une action nouvelle de la Société au prix de 22,20 euros.

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 2 juin 2006 a mis fin à l'autorisation antérieure et a conféré au Conseil d'administration une nouvelle autorisation d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 871 000 euros. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 2 août 2009.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué :

- 899 500 options dont 533 334 options d'achat d'actions par décision du 12 décembre 2006 au profit de certains membres du comité de direction (en ce compris Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque option donne le droit à une action de la Société. Le prix des options de souscription et d'achat est variable.
- 55 000 options de souscription par décision du 30 mai 2007 au profit de certains membres du comité de direction (hors Jean-Luc Bélingard) et de certains cadres de la Société. Chaque option donne droit à une action. Le prix de souscription est fixé à 39,06 euros.
- 160 000 options dont 106 668 options d'achat par décision du 12 décembre 2007 au profit de certains membres du comité de direction (hors Jean-Luc Bélingard). Chaque option donne droit à une action. Le prix des options de souscription et d'achat est variable.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des modalités des Options Ipsen ainsi attribuées :

Date de l'assemblée générale	19 septembre 2005	2 juin 2006	2 juin 2006	2 juin 2006
Date du Conseil d'administration	14 novembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007
Date d'attribution des options	6 décembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007
Nombre d'options autorisées	1 200 000	1 871 000	1 871 000	1 871 000
Nombre d'options attribuées	329 000	899 500	55 000	160 000
Nombre de bénéficiaires des options attribuées	92	78	3	2
Dont membres du Conseil d'administration	0	1	0	0
Nombre d'options caduques	11 150	7 500	0	0
Prix d'exercice des options attribuées	22,20 €	De 29,88 € à 38,73 € ⁽¹⁾	39,06 €	De 38,27 € à 41,33 €
Date de début de la période d'exercice des options attribuées	6 décembre 2009	Du 12 décembre 2010 au 12 décembre 2012 ⁽²⁾	30 mai 2011	12 décembre 2011 et 12 décembre 2012 ⁽²⁾
Date d'expiration des options attribuées	6 décembre 2015	Du 12 décembre 2013 au 12 décembre 2018 ⁽²⁾	30 mai 2017	12 décembre 2017
Nombre d'actions susceptibles d'être émises sur exercice des options attribuées	317 850	358 666	55 000	53 332
Effet dilutif maximum de la totalité des options attribuées		0,93 % ⁽³⁾		

- (1) 53 bénéficiaires disposent d'options à un prix d'exercice de 29,88 euros ;
20 bénéficiaires disposent d'options à un prix d'exercice de 33,21 euros ;
5 bénéficiaires disposent d'options à des prix d'exercice de 33,21 euros, 35,86 euros et 38,73 euros.
- (2) Dates différentes en fonction des différentes tranches d'options.
- (3) Sur la base du capital social de la Société au 31 décembre 2007.

21.1.4.2 Attribution gratuite d'actions

L'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société réunie le 19 septembre 2005 a, sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé, autorisé le Conseil d'administration à procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros. Il ne pourra être attribué gratuitement un nombre d'actions représentant plus de 1 % du capital social de la Société au jour de la décision d'attribution par le Conseil d'administration. Cette autorisation a été donnée par l'Assemblée générale extraordinaire de la Société pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 18 novembre 2008.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement :

- 23 000 actions par décision en date du 14 novembre 2005 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société ;
- 18 000 actions par décision en date du 12 décembre 2006 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société ;
- 8 000 actions par décision en date du 30 mai 2007 au profit de certains membres du comité de direction de la Société.

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 6 juin 2007 a conféré au Conseil d'administration une nouvelle autorisation d'attribution gratuite d'actions en faveur des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux. Le montant nominal maximum des augmentations du capital de la Société susceptibles d'être réalisées en vertu de cette autorisation s'élève à 1 200 000 euros en ce compris l'augmentation de capital correspondant aux actions précédemment attribuées. Cette autorisation a été donnée pour une durée de 38 mois, soit jusqu'au 6 août 2010.

Cette autorisation prévoit également que l'attribution gratuite des actions (les « Actions Gratuites Ipsen ») à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition :

- d'une durée minimale de deux ans à compter de la date d'attribution pour les résidents fiscaux français ;
- d'une durée minimale de quatre ans à compter de la date d'attribution pour les bénéficiaires non résidents fiscaux français à la date d'attribution et qui seraient désignés par le Conseil d'administration.

Faisant usage de l'autorisation de l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société mentionnée ci-dessus, le Conseil d'administration de la Société a attribué gratuitement 27 000 actions dont 18 000 actions issues de rachat d'actions par décision du 12 décembre 2007 au profit du Président-Directeur général et de certains membres du comité de direction de la Société.

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des modalités des Actions Gratuites Ipsen ainsi attribuées, sous réserve de la réalisation, à cette date, de conditions de présence et de performance fixées par le Conseil d'administration de la Société :

Date de l'Assemblée générale	19 septembre 2005	19 septembre 2005	19 septembre 2005	6 juin 2007
Date du Conseil d'administration	14 novembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007
Date d'attribution des droits aux actions	6 décembre 2005	12 décembre 2006	30 mai 2007	12 décembre 2007
Nombre d'actions autorisées	1 200 000	1 200 000	1 200 000	1 200 000
Nombre d'actions nouvelles susceptibles d'être émises	23 000	18 000	8 000	9 000
Nombre de bénéficiaires des droits aux actions	7	4	2	6
Dont membres du Conseil d'administration	1	1	0	1
Date d'attribution définitive des actions ⁽¹⁾	Du 6 décembre 2007 au 6 décembre 2009	Du 12 décembre 2008 au 12 décembre 2010	30 mai 2009	Du 12 décembre 2009 au 12 décembre 2011
Effet dilutif maximum de la totalité des actions attribuées gratuitement	0,09% ⁽¹⁾			

(1) Les dates d'attribution varient en fonction de la résidence fiscale française ou étrangère du bénéficiaire à la date d'attribution.

(2) Sur la base du capital social de la Société au 31 décembre 2007 et hors les actions acquises définitivement au 6 décembre 2007.

21.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Néant.

21.1.6 Informations sur le capital social de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et détail de ces options (en ce compris l'identité des personnes auxquelles elles se rapportent)

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option ou d'accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de placer sous option le capital social de tout membre du Groupe.

21.1.7 Modifications du capital social

Dates des décisions	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital (en euros)	Prime d'émission ou d'apport (en euros)	Montant cumulé des primes d'émission ou d'apport (en euros)	Montant nominal cumulé du capital social (en euros)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale par action (en euros)
24/04/2001	Augmentation de capital par incorporation de réserves	0	149 392,24	0,00	0,00	446 863 125,00	29 302 500	15,25
30/06/2005	Augmentation de capital par apport en nature	4 688 400	71 498 100,00	17 500 825,14	17 500 825,14	518 361 225,00	33 990 900	15,25
30/06/2005	Augmentation de capital par apport en numéraire	3 477 345	53 029 511,25	12 970 496,85	30 471 321,99	571 390 736,25	37 468 245	15,25
18/07/2005	Réduction de la valeur nominale des actions	37 468 245	0,00	0,00	30 471 321,99	571 390 736,25	74 936 490	7,625
18/07/2005	Réduction de capital par réduction de la valeur nominale des actions et affectation au compte prime d'émission	0	496 454 245,25	496 454 245,25	526 925 568,24	74 936 490	74 936 490	1,00
07/12/2005	Augmentation de capital par apport en espèces	7 699 507	7 699 507	163 229 548,40	690 155 116,64	82 635 997	82 635 997	1,00
14/12/2005	Augmentation de capital complémentaire par apport en espèces	1 139 008	1 139 008	24 146 969,60	714 302 086,24	83 775 005	83 775 005	1,00
28/12/2005	Augmentation de capital par apport en espèces réservée aux salariés du Groupe	249 678	249 678	4 184 603,28	718 486 689,52	84 024 683	84 024 683	1,00
12/12/2007	Augmentation de capital par incorporation de réserves	18 500	18 500	–	718 486 689,52	84 043 183	84 043 183	1,00

21.1.8 Capital autorisé et non émis

L'Assemblée générale des actionnaires, lors des réunions du 2 juin 2006 et 6 juin 2007, a délégué au Conseil d'administration de la Société sa compétence à l'effet d'augmenter le capital social selon les modalités suivantes :

Délégations données au Conseil d'administration par l'Assemblée générale	Date de l'Assemblée	Durée	Montant nominal ⁽¹⁾			
			Maximum autorisé	Utilisé au cours des exercices précédents	Utilisé au cours de l'exercice	Montant résiduel au 31 décembre 2007
1 - Émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou incorporation au capital de primes, réserves ou bénéfices	06/06/2007	26 mois	15 000 000 ⁽²⁾	0	0	15 000 000
2 - Émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par appel public à l'épargne, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société	06/06/2007	26 mois	15 000 000 ⁽²⁾	0	0	15 000 000
3 - Émission, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société	06/06/2007	26 mois	8 402 468,3 ⁽³⁾	0	0	8 402 468,3
4 - Augmentation de capital par émission d'actions ou attribution gratuite d'actions ou autres titres donnant accès au capital réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise	06/06/2007	26 mois	15 000 000	0	0	15 000 000
5 - Augmentation de capital consécutive à l'attribution gratuite définitive d'actions de la Société en faveur du personnel salarié et des mandataires sociaux	06/06/2007	38 mois	1 200 000 ⁽⁴⁾	0	18 500	1 181 500 ⁽⁵⁾
6 - Attribution d'options de souscription d'actions de la Société en faveur du personnel salarié et des mandataires sociaux	02/06/2006	38 mois	1 871 000 ⁽⁶⁾	366 166 ⁽⁶⁾	108 332 ⁽⁶⁾	756 500

(1) En euros.

(2) Plafond commun aux délégations 1 et 2.

(3) Le montant nominal global des actions ordinaires susceptibles d'être émises ne peut être supérieur à 10 % du capital social, soit 8 402 468,3 euros pour un capital de 84 024 683 euros.

(4) Sur ce plafond s'impute l'augmentation de capital correspondant aux actions déjà attribuées gratuitement.

(5) Il a été décidé l'attribution gratuite :

- de 23 000 actions en 2005 dont 18 500 ont été acquises le 6 décembre 2007,

- de 18 000 actions en 2006,

- de 35 000 actions en 2007 dont 18 000 actions seront issues de rachat d'actions.

Ces actions seront susceptibles d'être émises à l'issue d'une période d'acquisition de deux ans ou quatre ans et sous conditions de performance pour certaines attributions et ainsi de donner lieu à des augmentations de capital pour un montant nominal de 39 500 euros.

(6) Sur le plafond de 1 871 000 euros s'imputent à la fois des options de souscription et d'acquisition d'actions.

Il a été décidé l'attribution de :

- en 2006, 899 500 options susceptibles d'être exercées sous conditions se décomposant en 366 166 options de souscription et 533 334 options d'achat.

- en 2007, 215 000 options se décomposant en 108 332 options de souscription et 106 668 options d'achat.

L'augmentation de capital susceptible d'être réalisée en vertu de l'exercice des options de souscription s'élève à 474 498 euros.

21.2 STATUTS

21.2.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, en France et dans tout autre pays :

- l'invention, la fabrication, le traitement et le commerce de produits pharmaceutiques, parapharmaceutiques ou cosmétologiques, ainsi que de tous autres produits fabriqués dans les domaines des médicaments et de la chimie fine, et de tous les produits et matériaux utilisés dans la fabrication, le traitement et la commercialisation de tels produits ;

- toutes les activités industrielles et commerciales directement ou indirectement liées à cet objet, y compris les activités de recherche et la création, l'acquisition, la détention, l'exploitation et la vente de brevets, de licences, de savoir-faire et plus généralement de tous droits de propriété intellectuelle et industrielle ; et
- plus généralement, toutes opérations industrielles ou commerciales ou financières ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à son objet social et à tous objets similaires.

21.2.2 Administration de la Société

21.2.2.1 Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

21.2.2.2 Mode d'exercice de la Direction générale

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration alors qualifié de Président-Directeur général, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la Direction générale est effectué par le Conseil d'administration pour une durée qui ne peut être inférieure à un an.

21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions

21.2.3.1 Répartition statutaire des bénéfices (article 29 des statuts)

Après approbation des comptes et constatation de l'existence d'un bénéfice distribuable tel qu'il est défini par la loi, l'Assemblée générale décide d'inscrire celui-ci à un ou plusieurs postes de réserves, dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer. Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est prélevé cinq pour cent (5 %) au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social.

L'Assemblée générale peut décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en numéraire ou en actions.

La part de chaque actionnaire dans les bénéfices et sa contribution aux pertes est proportionnelle à sa quotité dans le capital social.

21.2.3.2 Forme des valeurs mobilières émises par la Société (article 9 des statuts)

Les valeurs mobilières émises par la Société sont nominatives ou au porteur au choix de leur titulaire. Leur matérialité résulte alors de leur inscription au nom du ou des titulaires sur des comptes tenus à cet effet dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi, par la Société ou son mandataire pour les valeurs mobilières nominatives et par un intermédiaire habilité pour les valeurs mobilières au porteur.

21.2.3.3 Droits de vote des actionnaires (article 26.1 des statuts)

Dans les Assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque membre de l'Assemblée a autant de voix qu'il possède ou représente d'actions, sans limitation.

Toutefois, un droit de vote double est attaché à toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même titulaire depuis deux ans au moins. Le droit de vote double d'une action cesse de plein droit à sa conversion au porteur, ainsi qu'à son transfert, sauf s'il intervient du nominatif au nominatif par suite de succession *ab intestat* ou testamentaire, de partage de communauté entre époux, ou de donation entre vifs, entre conjoints ou au profit de parents au degré successible.

21.2.3.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Il n'existe pas de règles particulières concernant les modalités de modifications des droits des actionnaires qui se font conformément à la loi.

21.2.4 Assemblées générales (articles 21 à 26 des statuts)

21.2.4.1 Assemblée générale ordinaire

L'Assemblée générale ordinaire reçoit le rapport de gestion du Conseil d'administration et les rapports des Commissaires aux comptes, approuve les comptes annuels, statue sur l'affectation des résultats et la répartition du bénéfice. Elle nomme et révoque les administrateurs et fixe leur rémunération dans les conditions prévues par la loi ou les statuts. Elle nomme les Commissaires aux comptes.

L'Assemblée générale ordinaire confère au Conseil d'administration les autorisations que ce dernier juge bon de lui demander et qui ne sont pas réservées à l'Assemblée générale extraordinaire.

D'une manière générale, l'Assemblée générale ordinaire statue sur tous objets qui n'emportent pas modification directe ou indirecte des statuts.

L'Assemblée générale ordinaire annuelle est réunie chaque année dans les six mois suivant la clôture du précédent exercice, sauf prorogation de ce délai par décision de justice.

21.2.4.2 Assemblée générale extraordinaire

L'Assemblée générale extraordinaire peut modifier les statuts en toutes leurs dispositions. Elle ne peut cependant augmenter les engagements des actionnaires, ni changer la nationalité de la Société, si ce n'est dans les conditions prévues par la loi ou les conventions internationales.

L'Assemblée extraordinaire est seule qualifiée pour vérifier et approuver tous apports en nature et avantages particuliers.

21.2.4.3 Convocation et réunion des Assemblées générales

Les Assemblées générales sont convoquées par le Conseil d'administration ou, à défaut, par les Commissaires aux comptes ou toute personne habilitée par la loi. Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

L'ordre du jour de l'Assemblée générale est arrêté par l'auteur de la convocation. Toutefois, un ou plusieurs actionnaires ou le comité d'entreprise ont la faculté de requérir, dans les conditions déterminées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est

pas inscrite à l'ordre du jour. Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement. L'ordre du jour d'une assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Tout actionnaire a le droit d'assister aux Assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, sur simple justification de sa qualité.

Le droit de participer aux Assemblées générales est subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité. L'enregistrement comptable des titres au porteur est constaté par une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité.

21.2.4.4 Quorum

L'Assemblée générale ordinaire ne délibère valablement, sur première convocation, que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance, possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Aucun quorum n'est requis sur deuxième convocation. Le quorum est calculé sur l'ensemble des actions composant le capital social, déduction faite des actions privées du droit de vote en vertu de la loi ou des stipulations des statuts de la Société.

L'Assemblée générale extraordinaire ne peut délibérer valablement que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance, possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. À défaut de ce dernier quorum, la deuxième Assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification et dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par les dispositions réglementaires en vigueur.

21.2.5 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Néant.

21.2.6 Franchissements de seuil (article 10.3 des statuts)

Outre l'obligation légale d'information figurant à l'article L. 233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, de quelque manière que ce soit, un nombre d'actions représentant un pour cent du capital ou des droits de vote, ou tout multiple de ce pourcentage, est tenue d'informer la Société du nombre total et du pourcentage d'actions et de droits de vote dont elle est titulaire, par télécopie confirmée le même jour par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, dans le délai de cinq jours de Bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils.

Cette obligation s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues au paragraphe précédent chaque fois que la

fraction du capital ou des droits de vote devient inférieure à l'un des seuils prévus au paragraphe précédent.

En cas de non-respect des obligations stipulées aux deux paragraphes précédents, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote pour toute Assemblée générale qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration. Sauf en cas de franchissement de l'un des seuils prévus à l'article L. 233-7 du Code de commerce, la privation des droits de vote n'interviendra qu'à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale, d'un ou de plusieurs actionnaires détenant un pour cent du capital et des droits de vote de la Société.

21.2.7 Identification des porteurs de valeurs mobilières (article 10.2 des statuts)

La Société, dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements, est en droit de demander, à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central, le nom ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse ou, selon

le cas, le siège social des détenteurs de valeurs mobilières conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses Assemblées générales, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les valeurs mobilières peuvent être frappées.

21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Le capital social et les droits attachés aux actions qui le composent peuvent être modifiés dans les conditions prévues par la loi, les statuts de la Société ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

21.2.9 Exercice social (article 27 des statuts)

Chaque exercice social a une durée de douze mois qui commence le premier janvier et finit le trente et un décembre de chaque année civile.

21.3 DIVIDENDES

21.3.1 Dividendes distribués au cours des cinq derniers exercices

Au cours des cinq exercices sociaux clos respectivement les 31 décembre 2003, 31 décembre 2004, 31 décembre 2005, 31 décembre 2006 et 31 décembre 2007, la Société a procédé aux distributions de dividendes suivantes :

	Dividendes versés au cours des exercices clos le 31 décembre				
	2007	2006	2005	2004	2003
Nombre total d'actions ouvrant droit aux dividendes	84 024 683	84 024 683	29 302 500	29 302 500	29 302 500
Montant net de la distribution (en milliers d'euros, hors avoir fiscal)	50 414,8 (*)	50 414,8 (*)	29 302,5	91 900	0
Montant net du dividende par action (en euros, hors avoir fiscal)	0,60	0,60	1,00	3,14	0

(*) Y compris dividendes sur actions propres portées en report à nouveau.

21.3.2 Politique de distribution de dividendes et réserves

La politique de distribution des dividendes est définie par le Conseil d'administration de la Société, après analyse notamment des résultats et de la situation financière de la Société. La Société a pour objectif de poursuivre, lors des exercices futurs, une politique de distribution de dividendes cohérente avec sa stratégie de développement, qui devrait se traduire par une distribution d'un dividende d'un montant total

au moins égal à 30 % de son résultat net consolidé. Cet objectif ne constitue cependant pas un engagement de la Société qui pourra, pour chaque exercice social, au vu notamment de ses résultats financiers, de ses besoins en investissements et de ceux relatifs à la gestion de son endettement, décider de modifier sa politique de distribution de dividendes, voire de ne pas distribuer de dividende.

21.3.3 Délai de prescription

Les dividendes non réclamés sont prescrits au profit de l'État dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement.

21.4 MARCHÉ DES ACTIONS IPSEN

21.4.1 Négociation des actions Ipsen

Place de cotation	Marché Eurolist by Euronext™ - compartiment A
Code ISIN	FR0010259150
Mnémonique	IPN
Dénomination FTSE	486 – Pharmacie
Secteur d'activité ICB	4577 – Pharmacie

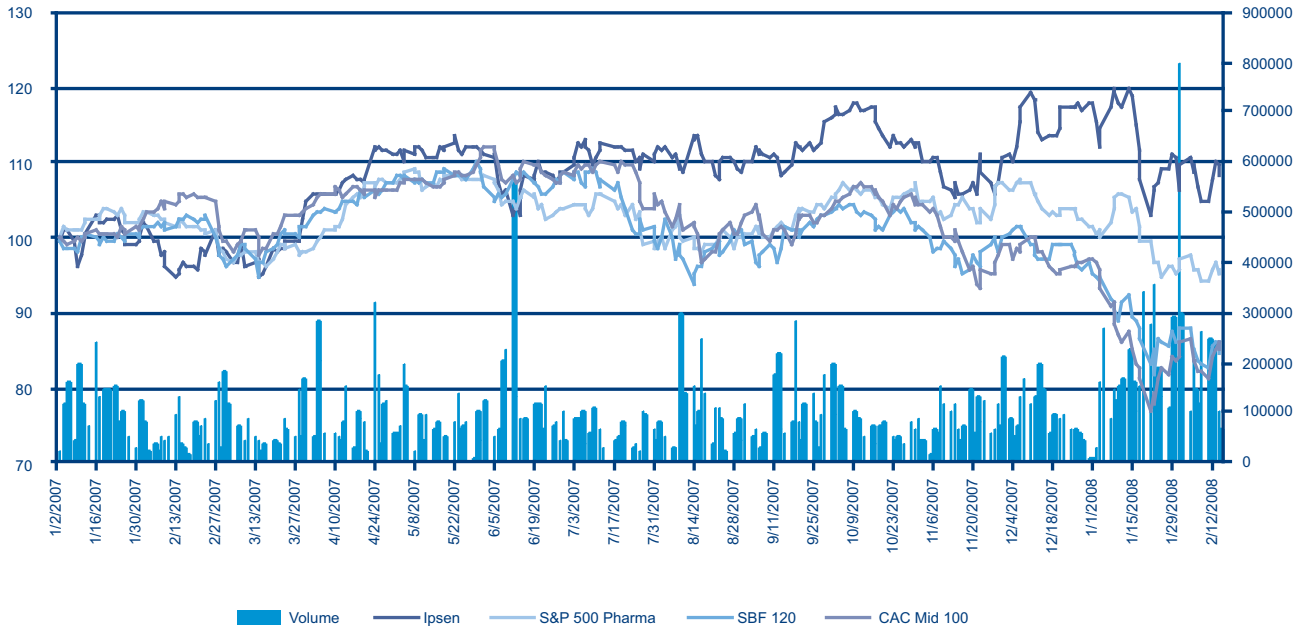
21.4.2 Évolution du cours de l'action en Bourse

Les actions de la Société sont négociées sur le marché Eurolist by Euronext™ depuis le 7 décembre 2005, avec un prix d'introduction de 22,20 euros par action. Les premiers jours qui ont suivi la première cotation ont été marqués par un volume important échangé, ce qui est habituel en pareil cas. Le prix de l'action depuis sa cotation s'est établi à une valeur constamment supérieure à son cours d'introduction.

- Depuis le 24 décembre 2007, l'action de la Société est entrée dans l'indice de référence SBF120.
- Les titres de la Société sont admis au Système à Règlement Différé (« SRD ») depuis le 28 mars 2007.
- Le nombre d'actions en circulation s'élève à 84 043 183.

Cours de l'action moyen entre le 1 ^{er} janvier 2007 et le 15 février 2008	37,91 €
Plus haut	41,99 €
Plus bas	33,11 €
Variation en % (entre le cours le plus haut et le cours au 1 ^{er} janvier 2007)	20 %
Nombre moyen d'actions négociées par jour entre le 1 ^{er} janvier 2007 et le 15 février 2008	105 237

Comparaison de l'évolution du cours de l'action Ipsen avec celle des principaux indices boursiers du 1^{er} janvier 2007 au 15 février 2008 (Source : Bloomberg)



22

CONTRATS IMPORTANTES

22.1 ACCORDS DANS LES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS PAR LE GROUPE	252
22.1.1 Accords en oncologie	252
22.1.2 Accords en endocrinologie	254
22.1.3 Accords autour de Dysport®	259
22.2 ACCORDS EN MÉDECINE GÉNÉRALE	260
22.2.1 Schwabe (Karlsruhe, Allemagne)	260
22.2.2 Novartis (Bâle, Suisse), Sanofi-Aventis (Strasbourg, France)	261
22.2.3 Indena (Milan, Italie)	261
22.2.4 Merck Sharp & Dohme Ltd (Hoddesdon, United Kingdom)	261
22.2.5 GTF (Boulogne-Billancourt, France)	261
22.3 AUTRES ACCORDS	262
22.3.1 Bayer (Leverkusen, Allemagne)	262
22.3.2 Octagen et Université Emory (Atlanta, États-Unis)	262

Le Groupe commercialise ses produits soit directement avec ses forces de vente soit par l'intermédiaire de tiers à qui il a confié la responsabilité de la vente de ses produits au moyen d'accords de licence ou autres. Par ailleurs, le Groupe bénéficie de la confiance de tiers qui lui confient l'exploitation commerciale de leurs produits tels que, par exemple, Décapeptyl®, NutropinAq®, Testim® ou Nisis® et Nisisco®. Dans certains cas, le Groupe a conclu des accords avec des sociétés tierces pour la fabrication de produits ou de matières premières dans le cadre de ses accords de commercialisation.

Le Groupe complète la mise en œuvre de son programme interne de Recherche et Développement au moyen de contrats de collaboration avec des équipes universitaires et des sociétés

pharmaceutiques ou de biotechnologie. Ces collaborations permettent au Groupe d'accéder à des technologies de pointe dans des domaines complexes de compétence.

Cette politique de collaboration permet au Groupe de financer le développement de ses produits tout en complétant la gamme de ses produits existants. Le Groupe recherche en permanence des collaborations de haute qualité, complémentaires et durables pour la commercialisation de ses produits et en matière de Recherche et Développement.

22.1 ACCORDS DANS LES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS PAR LE GROUPE

22.1.1 Accords en oncologie

22.1.1.1 Debiopharm (Lausanne, Suisse)

Le Groupe entretient une collaboration continue avec Debiopharm depuis 1983, année au cours de laquelle il a conclu son premier accord de licence avec cette dernière afin de fabriquer et commercialiser Décapeptyl®. Cet accord de licence a été renouvelé en octobre 2002. Il porte sur le savoir-faire et les brevets de Debiopharm relatifs au principe actif triptoréline et à ses divers sels (en particulier pamoate), commercialisés sous la marque déposée Décapeptyl®. Les formulations d'acétate de Décapeptyl®, qui ont représenté 34,8% des ventes de Décapeptyl® en 2007, ne sont plus protégées par un brevet d'invention.

Cet accord de licence avec Debiopharm confère au Groupe (i) le droit de fabriquer Décapeptyl® dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays dont principalement la Suède et Israël), (ii) le droit exclusif de commercialiser Décapeptyl® dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains pays, dont principalement la Suède, Israël, l'Iran et le Japon) et (iii) le droit co-exclusif (avec Debiopharm) de commercialiser Décapeptyl® en Iran, au Japon, en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

Cet accord de licence doit se poursuivre, pays par pays, jusqu'aux dates suivantes : (i) le 31 juillet 2010 pour tout pays régi par cet accord et non-couvert par un brevet de Debiopharm et pour tout pays régi par cet accord où la protection par brevet dont bénéficie Debiopharm expirerait avant le 31 juillet 2010 et (ii) la date d'expiration du dernier des brevets couverts par l'accord dans les autres pays. Dans le cadre de cet accord, le Groupe paie différents niveaux de redevances à Debiopharm en fonction du territoire et du volume des ventes, avec une augmentation du taux de redevance au-dessus d'un seuil de chiffre d'affaires. Le Groupe a également le droit de bénéficier d'une réduction des redevances en cas de concurrence par un produit générique, cette réduction diminuant si les parts de marché de Décapeptyl® diminuent de façon significative au-dessous d'un certain seuil défini marché par marché. L'accord conclu par le Groupe ne stipule aucune clause de redevances minimales. L'accord comporte des stipulations relatives à une collaboration future avec Debiopharm afin de poursuivre

le développement et les améliorations de Décapeptyl®. Cet accord contient, en outre, une clause de changement de contrôle qui peut être mise en jeu dans le cas où l'une quelconque des parties fait l'objet d'un changement de contrôle qui aurait pour effet de créer un préjudice substantiel aux intérêts de l'autre partie en relation avec Décapeptyl®. À la date d'enregistrement du présent document de référence, le Groupe n'a pas connaissance d'un changement de contrôle affectant Debiopharm.

En octobre 2007, le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays. Le Groupe accèdera ainsi aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

22.1.1.2 GTx Inc. (Memphis, Tennessee, États-Unis)

Le 7 septembre 2006, GTx Inc a concédé au Groupe une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® (citrate de torémifène), un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), ainsi que tous produits contenant du torémifène, dans toutes indications, à l'exception du traitement et de la prévention du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États Indépendants) (le « Territoire Européen »). Les parties se sont aussi concédées mutuellement un droit de première négociation pour le développement, le marketing, la vente et la distribution de tous nouveaux produits contenant un SERM dans le domaine de la prévention et le traitement du cancer de la prostate et des effets secondaires de ce traitement ou de toutes autres indications choisies d'un commun accord par les parties.

Acapodene® est développé dans le cadre d'une nouvelle stratégie de modulation des récepteurs aux œstrogènes, qui pourrait produire un bénéfice clinique réel dans la prévention du cancer de la prostate chez les hommes présentant un risque élevé (indication HGPIN – néoplasie intraépithéliale de haut grade), et pour le traitement des effets secondaires multiples de l'hormonothérapie anti-androgénique dans le cancer avancé de la prostate (indication ADT – thérapie anti-androgénique).

Acapodene® est actuellement évalué conjointement avec GTX dans le cadre de deux études cliniques de phase III distinctes pour ces deux indications. Les données finales de l'essai ADT sont attendues au cours du premier trimestre 2008. En fonction de ces données finales, une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe est prévue pour le second semestre 2008. GTX Inc prévoit de réaliser une analyse intermédiaire de l'efficacité dans l'indication HGPIN au cours du premier semestre 2008. Si les paramètres statistiques sont atteints, GTX Inc aura la possibilité de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis.

Le Groupe a accepté de payer 23 millions d'euros à GTX Inc à titre de versement initial dont 1,5 million d'euros qui seront payés par fraction égale au cours d'une période de trois ans. GTX Inc pourrait recevoir également du Groupe des paiements d'un montant total maximum de 39 millions d'euros, sous réserve de la réussite du développement et du lancement d'Acapodene® dans certains pays européens et selon certaines conditions pour l'indication HGPIN. Ce montant pourra comprendre un paiement d'un maximum de 9 millions d'euros en ce qui concerne l'indication ADT, un paiement d'un maximum de 20 millions d'euros en ce qui concerne l'indication HGPIN et des paiements à divers titres d'un montant total maximum de 10 millions d'euros. Le Groupe prendra en charge tous les coûts de développement clinique, réglementaire et de lancement liés à la commercialisation d'Acapodene® sur le Territoire Européen dans les deux indications ADT et HGPIN. GTX Inc reste de la même manière responsable de tous les coûts de développement hors le Territoire Européen. Cependant, le Groupe pourrait rembourser à GTX Inc une fraction des coûts de développement d'Acapodene® aux États-Unis si certaines conditions sont remplies.

Conformément aux stipulations du contrat, le Groupe doit notifier à GTX Inc son choix de conserver le droit de commercialiser Acapodene® et les autres produits contenant du torémifène dans l'indication HGPIN (« l'Élection »). En cas d'Élection par le Groupe et en fonction de la date de cette Élection, le Groupe devra verser à GTX Inc un paiement additionnel ainsi qu'une prime sur sa part des coûts de développement passés supportés par GTX Inc aux États-Unis pour le développement de cette indication. Si le Groupe ne notifie pas son Élection à GTX Inc dans un délai donné, le Groupe n'aura pas à rembourser à GTX Inc sa part des coûts de développement passés supportés par GTX Inc aux États-Unis pour cette indication et GTX Inc aura la possibilité de mettre fin au droit du Groupe de commercialiser le produit dans cette indication dans le Territoire Européen. Dans un tel cas, le Groupe sera dans l'obligation de transférer à GTX Inc l'intégralité des droits du Groupe relatifs à Acapodene® dans l'indication HGPIN (y compris les données cliniques relatives au produit dans cette indication ainsi que les demandes et autorisations de mise sur le marché correspondantes).

Le Groupe a accepté de verser à GTX Inc des redevances d'environ 15 % des ventes de produits contenant du torémifène (y compris Acapodene®), pouvant croître à environ 25 % en

fonction des niveaux de prix de vente atteints et qui varieront en fonction de l'indication dans laquelle le produit est vendu. Le paiement de ces redevances pourra faire l'objet de réductions en cas de concurrence de la part de produits génériques ou dans l'hypothèse où le Groupe serait dans l'obligation de prendre en licence des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers qui seraient contrefaits du fait de la commercialisation d'Acapodene®. GTX Inc reste responsable du paiement des redevances sur Acapodene® à Orion Corporation et à l'*University of Tennessee Research Foundation*. Par ailleurs, le Groupe pourra être délivré de son obligation de commercialisation dans les pays où il ne serait pas commercialement raisonnable de lancer le produit. Le Groupe achètera la matière première auprès d'un tiers et sera responsable de la fabrication du produit fini.

Un comité conjoint de développement a été constitué par les parties, le Groupe et GTX Inc y ayant un nombre égal de représentants. Ce comité se réunira au minimum une fois par trimestre afin de discuter des programmes de développement et de commercialisation sur les territoires respectifs des parties. Le comité conjoint de développement fera des recommandations pour les programmes initiaux de développement de chacune des parties et leurs budgets associés sur leurs territoires spécifiques ainsi que pour les programmes conjoints de développement et leurs budgets. Dans le cas où le comité conjoint de développement serait dans l'incapacité d'atteindre un consensus sur une décision relative aux activités de développement de GTX Inc qui serviraient de support aux activités de développement du Groupe dans le Territoire Européen, le Groupe aura le droit de ne pas financer sa part des dépenses conjointes de développement correspondantes. Le comité conjoint de développement aura aussi pour vocation de servir de forum de discussion pour les futurs développements d'améliorations des produits compris dans la licence.

À l'expiration des obligations de paiement de redevances, le Groupe bénéficiera d'une licence gratuite sur les brevets et le savoir-faire concédés par GTX Inc. Les parties peuvent mettre fin au contrat par anticipation en cas de violation des stipulations du contrat ou d'ouverture d'une procédure de redressement judiciaire. Par ailleurs, le Groupe aura le droit de résilier le contrat sous réserve de respecter un préavis dans certaines circonstances.

22.1.1.3 Spirogen (Londres, Royaume-Uni)

Le Groupe a signé en mai 2003 un accord de partenariat avec la société Spirogen qui est une société de biotechnologie anglaise. Ce partenariat est composé, d'une part, d'un accord de développement et de licence relatif au développement et à la commercialisation par le Groupe d'une molécule anticancéreuse brevetée, le BN 2629 (SJG-136) et, d'autre part, d'un accord de recherche d'autres molécules anticancéreuses par la mise en œuvre d'une technologie de ciblage de gènes brevetée par Spirogen.

Dans l'éventualité où dans le cadre de l'accord de recherche, Spirogen découvrirait un composé actif envers une séquence de gènes cibles, le Groupe aura, pendant une période de trois mois à compter de la présentation au Groupe dudit composé, le droit de conclure avec Spirogen un accord de licence mondial exclusif relatif à ce composé.

En application de l'accord de développement et de licence, le Groupe détient une licence exclusive mondiale sur les brevets et le savoir-faire de Spirogen pour fabriquer, utiliser et vendre le BN 2629 et ses composés analogues ou de remplacement.

Cet accord demeurera en vigueur jusqu'à ce que l'ensemble des paiements dus par le Groupe à Spirogen au titre de cet accord aura été effectué, date à laquelle les licences et droits accordés au Groupe par Spirogen deviendront non-exclusifs, irrévocables et libres de toute obligation de paiement. Spirogen accorde également au Groupe une licence mondiale non-exclusive pour utiliser et exploiter la technique de ciblage des gènes brevetée par Spirogen.

Conformément aux stipulations de l'accord de développement et de licence, le Groupe est convenu d'effectuer certains paiements échelonnés à Spirogen lors de la signature de l'accord et la réalisation de certaines phases de développement. Le Groupe est aussi convenu de verser certaines redevances sur les ventes de produits contenant du BN 2629 avec des réductions de redevances spécifiques pour les ventes effectuées dans les territoires qui ne sont pas visés par les brevets ou celles affectées par la concurrence des produits génériques. Les redevances sont payables pour les ventes de médicaments contenant du BN 2629, réalisées sur des territoires couverts par un brevet jusqu'à la plus lointaine des deux dates suivantes : (i) le dixième anniversaire de la date de la première commercialisation du produit ou (ii) la date d'expiration du brevet dans le pays concerné. Les redevances sont payables pour les ventes de médicaments contenant du BN 2629 sur des territoires non-couverts par un brevet jusqu'à la plus proche des deux dates suivantes : (i) le dixième anniversaire de la date de la première commercialisation ou (ii) la date d'expiration du dernier des brevets couvrant le BN 2629 dans le monde.

L'accord prévoit aussi des réductions de redevances dans l'éventualité où le Groupe serait obligé d'obtenir une licence de

droits de propriété intellectuelle et de savoir-faire auprès d'un tiers afin de pouvoir continuer à fabriquer, utiliser ou vendre le BN 2629 ou ses composés analogues et de remplacement. Le Groupe a accepté d'assumer les frais liés à la fabrication de toute fourniture clinique et commerciale du BN 2629 et de tout médicament contenant ce composé.

Le Groupe a le droit de résilier cet accord de développement et de licence pendant la phase de développement sous réserve de respecter un préavis de six mois. En cas de résiliation, tous droits et toutes licences accordés au Groupe en vertu de l'accord seront caducs et toutes les informations acquises relatives au BN 2629 et aux produits le contenant seront restituées à Spirogen.

En mai 2003, le Groupe a aussi pris une participation dans le capital de Spirogen. Au 31 décembre 2007, le Groupe détenait 19,94 % du capital de la société Spirogen.

22.1.1.4 bioMérieux (Marcy l'Etoile, France)

En septembre 2007, bioMérieux et le Groupe ont conclu un accord pour le développement par bioMérieux d'un test compagnon pour une molécule (BN 83495) actuellement développée par le Groupe pour le traitement du cancer du sein. Dans le cadre cette collaboration, bioMérieux concevra un test de diagnostic permettant d'identifier les patientes susceptibles de bénéficier de ce nouveau traitement inhibiteur de l'enzyme stéroïde sulfatase. Ce test sera mis au point sur la plate-forme bioMérieux de biologie moléculaire. Le développement du test sera co-financé par les deux parties. En cas de succès du développement de ce test, ce test accompagnera le développement clinique de BN 83495 en vue d'une potentielle future collaboration commerciale.

22.1.2 Accords en endocrinologie

22.1.2.1 Université de Tulane (Nouvelle-Orléans, États-Unis)

En vertu de l'accord conclu en juin 1990, l'université de Tulane a concédé au Groupe une licence mondiale exclusive de fabrication, d'utilisation et de vente du Lanreotide, principe actif de la Somatuline® et de la Somatuline® Autogel®. L'accord se poursuit jusqu'à l'expiration des brevets correspondants. En outre, l'accord couvre toute formulation future utilisant ce principe actif jusqu'à l'expiration des brevets correspondants. Le Groupe paie différents niveaux de redevances à l'université de Tulane en fonction du territoire concerné. L'accord ne stipule aucune clause de redevances minimales. La période d'exclusivité de cet accord diffère en fonction du territoire : (i) dans les territoires où l'université de Tulane détient un brevet, en ce compris les États-Unis, la période d'exclusivité court jusqu'à l'expiration du brevet correspondant et (ii) dans les territoires où l'université de Tulane n'est pas titulaire d'un brevet, la période d'exclusivité est de dix ans à compter de la première vente commerciale du produit concerné.

22.1.2.2 Genentech (San Francisco, États-Unis)

Accord de distribution portant sur NutropinAq®

L'accord exclusif de distribution conclu en septembre 2002 par le Groupe avec Genentech porte sur NutropinAq®, une formulation liquide d'hormones de croissance humaine pour administration quotidienne, produite au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Dans le cadre de cet accord, le Groupe dispose

du droit exclusif de commercialiser, dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon), NutropinAq® et NutropinAq® Pen Cartridge® (configuration du dispositif utilisé pour l'administration quotidienne de la formulation liquide NutropinAq®) et toute amélioration de ces produits, pour une période de 20 ans à compter de la mise sur le marché de NutropinAq®. Le Groupe dispose également du droit d'utiliser les marques existantes de Genentech, à savoir NutropinAq®, NutropinAq® Pen et NutropinAq® Pen Cartridge® ainsi que toute nouvelle marque dont Genentech se servira pour commercialiser, dans les territoires qui ne sont pas régis par l'accord de distribution conclu avec le Groupe, les produits concernés.

Le Groupe a accepté de verser à Genentech des paiements échelonnés lorsque certains seuils de chiffres d'affaires nets seront atteints. Le Groupe devra convenir avec Genentech des paiements commerciaux échelonnés pour chaque produit avant de déposer toute demande d'autorisation réglementaire liée à la commercialisation d'un tel produit. Le Groupe a également accepté de payer des redevances basées sur le montant total du chiffre d'affaires annuel de chaque produit dans le territoire régi par l'accord de distribution. Conformément à cet accord, le Groupe doit, à ses frais, obtenir toute autorisation réglementaire nécessaire pour la commercialisation et la vente des produits. Tout droit de propriété intellectuelle résultant des recherches réalisées par les parties dans le cadre de cet accord sera la propriété de la partie ayant réalisé la découverte concernée,

sauf en ce qui concerne les découvertes communes pour lesquelles les droits de propriété intellectuelle seront détenus conjointement. Dans ce contexte, il faut noter que le produit NutropinAq[®] est protégé par un brevet européen appartenant à Genentech et expirant le 29 juillet 2013. Un brevet Européen (EP 587.858) appartenant à Pharmacia est susceptible de couvrir NutropinAq[®] selon l'interprétation donnée à ses revendications. Faisant suite à l'opposition formée par Genentech à l'encontre de ce brevet européen appartenant à Pharmacia, la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a réduit les revendications de ce brevet qui, dès lors, ne devait pas couvrir le produit NutropinAq[®]. Cette décision de la division d'opposition de l'Office Européen des Brevets a fait l'objet d'un appel de Pharmacia le 6 juin 2005 et la Chambre de Recours de l'Office Européen des Brevets a rendu sa décision le 18 juillet 2006. Les termes de la revendication principale du brevet de Pharmacia ont été restaurés en partie mais les revendications finales du brevet Pharmacia ne devraient cependant pas couvrir NutropinAq[®]. Si Pharmacia venait à prétendre que NutropinAq[®] contrefait son brevet et, dans l'hypothèse où cette action aboutirait, le Groupe pourrait être amené à devoir payer une redevance indemnitaire à Pharmacia.

Genentech a le droit de résilier cet accord dans certains cas, notamment dans le cas où le Groupe ne parviendrait pas à mettre sur le marché les produits dans des délais convenus ou s'il ne réussit pas à atteindre certains objectifs. Si le chiffre d'affaires annuel d'un produit dans un pays particulier baisse au-dessous d'un certain seuil déterminé, les droits et licences accordés en vertu de cet accord pourront, à la libre appréciation de Genentech, devenir non-exclusifs dans le pays concerné.

Accord de Recherche et Développement

Suite à l'accord sur NutropinAq[®], le Groupe a conclu avec Genentech un accord de Recherche et Développement en novembre 2004 portant sur le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plates-formes technologiques de Genentech, du Groupe ou de tiers. À l'issue de la période initiale de recherche, Genentech et le Groupe pourront décider, soit de prolonger la période de recherche, soit de procéder conjointement ou individuellement au développement des produits résultant de la recherche, soit de mettre fin au contrat. Le Groupe détient le droit d'exploiter le produit résultant de la recherche dans le monde, à l'exception des États-Unis, du Canada, du Mexique et du Japon moyennant paiement de redevances à Genentech ; Genentech détient le droit d'exploiter ce produit aux États-Unis, au Canada, au Mexique et au Japon moyennant, sous certaines conditions, paiement de redevances au Groupe. Tout droit de propriété intellectuelle résultant des activités de Recherche et Développement réalisées dans le cadre de cet accord est la propriété de la partie ayant réalisé la découverte concernée. Les découvertes communes seront détenues conjointement par le Groupe et Genentech qui est, en outre, chargée de l'obtention et la maintenance des brevets correspondants.

22.1.2.3 Auxilium (Philadelphie, États-Unis)

En mars 2004, le Groupe a conclu un contrat de licence avec la société Auxilium pour la distribution de Testim[®] 50mg Gel, un gel s'appliquant sur la peau, dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Mexique, du Canada et du Japon. Ce produit a été développé par Auxilium sur la base de brevets appartenant à la société Bentley Pharmaceuticals. Le Groupe sera titulaire des autorisations de mise sur le marché qui

seront obtenues. Cette licence comprend également le droit d'utilisation de la marque Testim[®], appartenant à Auxilium.

L'accord confère également au Groupe une option de licence sur tous les nouveaux produits acquis ou développés par Auxilium contenant de la testostérone ainsi que sur toutes nouvelles indications du produit. Cet accord se poursuivra pendant une durée déterminée pays par pays et expirant au plus tard, soit à l'expiration des brevets détenus par la société Bentley Pharmaceuticals dans le pays considéré, soit lors de l'expiration d'une période de dix ans débutant au jour de la première vente commerciale dans le pays considéré. À l'expiration du contrat, le Groupe bénéficiera d'une licence gratuite et perpétuelle de tous les droits de propriété intellectuelle sur le produit d'Auxilium ainsi que sur la marque Testim[®]. Auxilium fournira directement les produits finis au Groupe ; en cas de défaillance ou de retard de livraison, le Groupe aura la possibilité de fabriquer lui-même le produit.

Dans le cadre de cet accord, le Groupe paie à Auxilium des redevances calculées en fonction des ventes nettes réalisées par le Groupe et ses sous-licenciés. Ces redevances seront réduites en cas de concurrence par des produits génériques, ainsi qu'en cas de licences devant être conclues avec des tiers ayant des droits de propriété intellectuelle empêchant la commercialisation du produit dans un pays considéré. L'accord ne comprend aucune clause de redevance minimale. Le Groupe achète par ailleurs les produits finis à un prix dégressif en fonction des volumes commandés. Dans le cas où Auxilium parviendrait à diminuer ce prix en dessous des prix prévus, le Groupe lui versera des sommes fixes déterminées par avance et augmentera de un ou deux points, en fonction de la baisse de prix consentie, le taux des redevances devant être payées par le Groupe.

22.1.2.4 Roche (Bâle, Suisse)

Suite à l'accord d'option de licence signé en octobre 2003 par le Groupe avec différentes sociétés du groupe Roche, Roche a exercé le 19 juillet 2006, son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077. Cet analogue du GLP-1 a démontré des signes encourageants d'efficacité et les dernières données résultant des études cliniques de phase I et II ont montré que la molécule pouvait potentiellement être administrée plus aisément que les autres molécules de sa classe, facilitant ainsi l'observance des patients. Ces droits sont accordés exclusivement à Roche dans le monde entier à l'exception du Japon où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais du Groupe) et en France où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing.

L'exercice de l'option par Roche a déclenché le paiement au Groupe de 56 millions d'euros, auquel est venu s'ajouter un montant supplémentaire en décembre 2006 de 1,7 million d'euros représentant le solde des montants à recevoir de Roche à ce stade. Le Groupe pourrait en outre recevoir un montant total supplémentaire pouvant atteindre 170 millions d'euros, en fonction de la réussite des phases du développement clinique, de fabrication, réglementaire et commerciale. De plus, le Groupe recevra des redevances progressives sur les ventes mondiales du produit. Depuis l'exercice de l'option, Roche est entièrement responsable du développement et de la fabrication du produit et détiendra par conséquent les autorisations de mise sur le marché. Roche prendra totalement en charge la suite du développement du BIM 51077, à l'exception du Japon où les dépenses seront partagées à 50 % entre Roche et Teijin.

Jusqu'au 7 novembre 2008, Roche aura la possibilité de sélectionner dans la « bibliothèque » de molécules GLP-1 les molécules qui feront l'objet d'un développement. Après le 7 novembre 2008, Roche bénéficiera d'un droit de premier refus sur les molécules GLP-1 qui n'auront pas été sélectionnées à cette date.

Roche versera au Groupe, au titre de salience, des redevances calculées au prorata des ventes. Roche sera détenteur des autorisations de mise sur le marché et sera responsable vis-à-vis des autorités nationales de la commercialisation du produit. Roche assurera, par ailleurs, la fabrication et la livraison des produits finis à compter de la phase III.

Le contrat de licence prendra fin, au plus tard, (i) à l'expiration du dernier des brevets sur le produit en cause ou (ii) à l'issue d'un délai de 10 ans à compter de la première vente commerciale dans le pays considéré. À l'expiration du contrat, Roche bénéficiera d'une licence gratuite et perpétuelle sur les droits licenciés. Roche aura le droit de mettre fin au contrat (a) à tout moment en cas de problèmes exceptionnels de toxicité ou de sécurité, (b) avant la première demande d'autorisation de mise sur le marché moyennant un préavis de 6 mois ou (c) à tout moment après la première demande d'autorisation de mise sur le marché moyennant un préavis de 18 mois.

22.1.2.5 Teijin (Tokyo, Japon)

En juillet 2003, le Groupe a conclu avec le groupe Teijin une collaboration en matière de Recherche et Développement. Le groupe Teijin est un groupe industriel japonais spécialisé dans la production et la vente de produits pharmaceutiques et médicaux, de soins médicaux à domicile, de fibres et de produits chimiques et plastiques. Cette collaboration concerne d'une part, le développement de quatre produits du Groupe et la commercialisation des produits issus du programme de développement de ces produits par Teijin au Japon, et d'autre part, le développement et la commercialisation par le Groupe en « Europe » (Union européenne et pays situés à l'ouest de la Russie, en ce compris la Russie) du febuxostat, un produit de Teijin pour le traitement des symptômes associés à l'hyperuricémie.

Les produits concédés à Teijin pour le développement et la commercialisation au Japon par Teijin sont :

- Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie, SSTR-2 pour le traitement de la rétinopathie diabétique et BIM 44058 (analogue de PTHrP) pour le traitement de l'ostéoporose, sur lesquels le Groupe a accordé à Teijin des droits exclusifs ; et
- le BIM 51077 (analogue du GLP-1 - traitement des diabètes de type II) sur lequel le Groupe a accordé à Teijin des droits co-exclusifs avec Roche ; en février 2004, le Groupe et Teijin ont conclu un premier avenant au contrat de collaboration relatif à BIM 51077 au terme duquel le Groupe a consenti une option à Teijin sur l'ensemble des molécules lui appartenant et comprises dans la famille des GLP-1.

Teijin a initié au Japon des travaux de phase II avec Somatuline® Autogel® en février 2007 et poursuit des travaux de phase I avec BIM 51077 et des travaux précliniques avec BIM 44058.

Les coûts de développement sont supportés par Teijin en totalité pour le développement de SSTR-2 et PTH et à hauteur de 50 % pour le développement de Somatuline® Autogel® et de GLP-1. Les accords portant sur le GLP-1, SSTR-2 et PTH et Somatuline® Autogel® contiennent, au profit du Groupe, une clause de veto sur les publications.

Pour chacun de ces produits, les droits de commercialisation reviendront au Groupe à l'expiration d'une période de dix ans d'exploitation commerciale.

En ce qui concerne le Febuxostat, en vertu d'un contrat de distribution et de promotion conclu le 24 juillet 2006, Teijin et le Groupe ont fixé les conditions définitives d'exploitation exclusive par le Groupe du produit en Europe. Les coûts de développement en Europe du febuxostat seront supportés par le Groupe, sauf en ce qui concerne les coûts de réalisation des essais cliniques qui pourraient être demandés par les autorités réglementaires pour l'enregistrement du Febuxostat en Europe, qui seront partagés entre Teijin et le Groupe. Les droits de commercialisation reviendront à Teijin à l'expiration d'une période de dix ans d'exploitation commerciale. L'accord portant sur le febuxostat contient une clause réciproque de notification préalable des projets de publications.

Febuxostat est actuellement en cours d'enregistrement au Japon (Teijin), aux États-Unis (TAP) et en Europe, territoire sur lequel le dépôt du dossier d'enregistrement par le Groupe a été validé le 2 octobre 2006 par l'EMA dans le cadre de la procédure centralisée.

22.1.2.6 Asterion Ltd (Sheffield, Royaume-Uni)

En décembre 2003, le Groupe et Asterion ont conclu un contrat de recherche et de licence en vertu duquel Asterion mène un programme de recherche portant sur la génération de molécules agonistes ou antagonistes de l'hormone de croissance. Ces travaux de recherche ont été prorogés en 2008. Le Groupe contribue à ces travaux notamment par le versement de sommes forfaitaires. L'orientation stratégique et le déroulement des travaux de recherche sont supervisés par un comité de pilotage constitué de représentants du Groupe et d'Asterion. Les résultats de ces travaux de recherche sont la propriété du Groupe.

Par ailleurs, le Groupe bénéficie d'une licence exclusive et mondiale des brevets et savoir-faire relatifs à la technologie d'Asterion en vue du développement et de l'exploitation commerciale de toute molécule agoniste ou antagoniste de l'hormone de croissance. Cette licence est consentie pour la durée des brevets, en contrepartie du paiement par le Groupe à Asterion de sommes de montants différents, forfaitaires et payables en fonction de l'avancement du développement, de l'atteinte de seuils de chiffres d'affaires avec ces molécules et du paiement de redevances calculées sur ce chiffre d'affaires.

22.1.2.7 Radius (Cambridge, États-Unis)

En septembre 2005, le Groupe a signé un accord de licence avec la société Radius aux termes duquel le Groupe a conféré à Radius le droit exclusif de développer, fabriquer et distribuer une molécule appartenant au Groupe et dénommée BIM 44058 (ainsi que ses analogues) en utilisant la technologie de formulation retard mise au point par le Groupe et ce, pour le développement d'un médicament dans le domaine du traitement de l'ostéoporose.

Cette licence est accordée pour le monde entier, à l'exception du Japon (sauf en ce qui concerne la fabrication), territoire sur lequel le Groupe a déjà accordé une licence exclusive sur cette molécule au groupe japonais Teijin (voir description de l'accord ci-dessus). Par ailleurs, le Groupe aura la possibilité de promouvoir ou de vendre en co-marketing avec Radius le produit fini en France. Radius est responsable du développement global de la molécule et en financera l'intégralité des

coûts. Radius sera aussi détenteur des autorisations de mise sur le marché et sera responsable vis-à-vis des autorités nationales de la commercialisation du produit. Le Groupe assurera la fabrication de la molécule jusqu'à la fin des études de phase II puis, après transfert de technologie, Radius aura la charge de la fabrication de la molécule et du produit fini commercialisé ; Radius fournira alors Teijin pour les besoins de la commercialisation du produit au Japon.

Radius devra verser au Groupe des montants différents, forfaitaires et payables en fonction du succès des diverses phases de développement et d'enregistrement du produit final, ainsi qu'en fonction du niveau du chiffre d'affaires généré par ce produit final. Radius versera en outre au Groupe des redevances calculées au prorata des ventes. Radius aura la possibilité de sous-traiter ou de sous-licencier tout ou partie de ses obligations, notamment dans le cadre de travaux de développement phase III, sous réserve du respect par les sous-licenciés et sous-traitants de l'ensemble des conditions de l'accord conclu avec le Groupe. En cas de sous-licence, Radius versera au Groupe une fraction des paiements reçus de la part de son ou ses sous-licenciés. Le contrat de licence prendra fin, au plus tard, (i) à l'expiration du dernier brevet couvrant le produit ou (ii) à l'expiration d'un délai de 10 ans à compter de la première vente du produit. À l'expiration du contrat, Radius bénéficiera d'une licence gratuite et perpétuelle sur les droits licenciés. Radius a, par ailleurs, le droit de mettre fin au contrat à tout moment à compter de la remise au Groupe des résultats de fin d'études de phase I.

En septembre 2007, Radius a annoncé avoir accordé à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du BIM 44058. Dans le cas où Novartis exercerait son option, Novartis prendrait en charge le développement clinique global, la fabrication et la commercialisation de la molécule et en financerait l'intégralité des coûts.

22.1.2.8 Tercica Inc. (Brisbane, Californie, États-Unis)

L'Assemblée générale des actionnaires de Tercica Inc. a approuvé le 12 octobre 2006 les accords conclus en juillet 2006 avec le Groupe consistant d'une part, en deux accords de licence croisés et, d'autre part, en une prise de participation du Groupe de 25 % du capital de Tercica Inc., assortie de certains droits pour augmenter cette participation. Cette transaction, qui comporte les accords décrits ci-dessous, a été finalisée le 13 octobre 2006.

Les accords de licence

Ces accords de licence relatifs à Somatuline® Autogel® et à Increlex® comportent des stipulations similaires dont les principales sont les suivantes :

- Les deux sociétés se sont respectivement octroyé les droits de poursuivre le développement de nouvelles indications et améliorations de Somatuline® Autogel® et Increlex®, conjointement ou de leur propre chef, chaque partie conservant par la suite un droit d'option de cofinancement pour bénéficier du droit d'exploitation d'une nouvelle indication ou d'une amélioration. Ce droit d'option de cofinancement est assorti d'une prime variable et croissante en fonction de la date à laquelle l'option de cofinancement est exercée. Il est exprimé en pourcentage des frais de développement supportés par la partie ayant réalisé seule les activités de développement. À défaut d'exercice de l'option par le licencié dans les

trente jours suivant l'obtention d'un enregistrement d'une nouvelle indication ou d'une amélioration obtenu par le seul donneur de licence, le donneur de licence peut mettre un terme au contrat, sauf dans certaines circonstances selon la pertinence des éléments apportés par le licencié ;

- Les deux sociétés sont convenues de bénéficier mutuellement d'un droit de première négociation des produits en développement en endocrinologie et de mettre en place un cadre de travail pour les projets de développement clinique conjoints puis d'un droit de commercialisation au plan mondial de leurs produits en endocrinologie ;
- Les deux sociétés ont institué un comité de direction qui a pour mission de définir et de suivre les activités de développement de Somatuline® Autogel® et Increlex® ; ce comité est composé de quatre représentants de chacune des parties et est appelé à se réunir au moins deux fois par an. Ce comité prend ses décisions à l'unanimité de ses membres avec toutefois une voix prépondérante au donneur de licence. Les accords prévoient également l'institution d'un comité financier, qui opère sous les instructions du comité de direction, dont la mission est la détermination et l'allocation des frais des activités de développement entre les parties, la validation des chiffres d'affaires et des redevances dues entre les parties ;
- Les accords comportent une clause de changement de contrôle qui permet au donneur de licence de mettre un terme au contrat (i) sans compensation si le contrôle du licencié passe entre les mains d'un concurrent du donneur de licence et (ii) avec compensation si le contrôle du licencié passe entre les mains d'un non-concurrent du donneur de licence.

Licence Somatuline® Autogel®

Le Groupe a concédé à Tercica Inc. une licence exclusive de développement et de commercialisation de Somatuline® Autogel® aux États-Unis et au Canada.

À la clôture de la transaction, Tercica Inc. a versé au Groupe un montant initial de 25 millions de dollars et 30 millions d'euros une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée aux États-Unis pour Somatuline® Autogel® dans l'indication ciblée. Ces versements sont financés par l'émission d'obligations convertibles au profit du Groupe (voir ci-après « la prise de participation »).

Une fois Somatuline® Autogel® lancé sur les territoires sur lesquels opère Tercica Inc., ce dernier versera au Groupe des redevances calculées avec un taux croissant de 15 à 25 % sur le chiffre d'affaires net et achètera le produit fini au Groupe à un prix de transfert représentant 20 % des ventes nettes du produit.

Les activités de développement seront financées à hauteur de 60 % par Tercica Inc. et de 40 % par le Groupe.

Ce produit a été approuvé par les autorités réglementaires canadiennes en juillet 2006. La FDA a approuvé en août 2007 la mise sur le marché de Somatuline® Depot Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis pour le traitement de l'acromégalie.

Licence Increlex®

Tercica Inc. a concédé au Groupe une licence exclusive de développement et de commercialisation d'Increlex® dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, de Taïwan, et de certains pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord. Ce produit a été approuvé et est vendu par Tercica Inc. aux États-Unis et au Canada où il bénéficie du statut de « médicament orphelin ».

Increlex[®] est un médicament utilisé pour le traitement de la petite taille liée à une insuffisance primaire sévère en IGF-1, Insulin Like Growth Factor-1.

Le Groupe a payé à Tercica Inc. un montant initial en numéraire de 10 millions d'euros à la clôture de la transaction et une somme additionnelle de 15 millions d'euros lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché accordée dans l'Union européenne pour Increlex[®] dans l'indication ciblée. Quand le produit sera exploité, le Groupe versera à Tercica Inc. des redevances calculées avec un taux croissant de 15 à 25 % sur le chiffre d'affaires net et achètera le produit fini à Tercica Inc. à un prix de transfert représentant 20 % des ventes nettes du produit.

Les activités de développement seront financées à hauteur de 60 % par Tercica Inc. et de 40 % par le Groupe.

L'EMA a accepté de conférer à Increlex[®] un statut de « médicament orphelin ». La Commission européenne a approuvé en août 2007 la mise sur le marché d'Increlex[®] dans l'Union européenne pour le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1.

La prise de participation

- Le Groupe a acquis 12527245 actions ordinaires nouvellement émises au prix de 6,17 dollars par action représentant 25 % du capital de Tercica Inc., sur une base non diluée (soit un total de 77293101 dollars), ainsi qu'un *warrant* pour acquérir 4948795 actions du capital de Tercica Inc. Tercica Inc. a émis également une obligation convertible pour approximativement 25 millions de dollars au profit du Groupe dans le cadre des paiements initiaux pour les droits américains et canadiens de Somatuline[®] Autogel[®]. Lors de l'obtention de la part de la FDA de l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline[®] Autogel[®] dans l'indication ciblée, Tercica Inc. a émis deux obligations convertibles supplémentaires au profit du Groupe. Ces instruments ont pour objectif de permettre au Groupe d'augmenter sa participation dans Tercica Inc. à hauteur d'approximativement 40 %, sur une base totalement diluée. Les fonds de la première obligation convertible supplémentaire (obligation convertible 2) seront utilisés par Tercica Inc. pour financer le paiement de ses redevances liées à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain pour Somatuline[®] Autogel[®], tandis que les fonds de la deuxième obligation convertible supplémentaire (obligation convertible 3) seront utilisés pour le fonds de roulement.
- Le Groupe a le droit de nommer deux des neuf administrateurs au Conseil d'administration de Tercica Inc., en remplacement de deux administrateurs actuels. Au 31 décembre 2007 Christophe Jean, Directeur des Opérations du Groupe est membre du Conseil d'administration.

Obligation convertible 1

Le 13 octobre 2006, Tercica Inc. a émis au profit du Groupe une obligation convertible pour un montant nominal de 25,0 millions de dollars américains. Cette obligation, qui arrivera à échéance le 12 octobre 2011, porte un coupon de 2,5 % et pourra être convertie à tout moment par le Groupe en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation a été émise en contrepartie du paiement initial pour les droits de Somatuline[®] Autogel[®] décrit ci-dessus.

Warrant

Le 13 octobre 2006, Tercica Inc. a émis un *warrant* au profit du Groupe, qui pourra être exercé à tout moment par le Groupe en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars jusqu'au 12 octobre 2011.

Obligation convertible 2

Tercica Inc. a émis au profit du Groupe une obligation convertible d'un montant nominal de 30 millions d'euros. Cette obligation, dont la date d'échéance est fixée à 5 ans après la date de la clôture de la transaction, porte un coupon de 2,5 % payable en actions et pourra être convertie en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 5,92 euros par action. Cette obligation a été émise en contrepartie du deuxième paiement pour les droits de Somatuline[®] Autogel[®] décrit ci-dessus.

Obligation convertible 3

Tercica Inc. a émis (à l'occasion de l'enregistrement par la FDA de Somatuline[®] Autogel[®]) au profit du Groupe une obligation convertible de 15 millions de dollars. Cette obligation, qui arrivera à échéance le 12 octobre 2011, porte un coupon de 2,5 % et pourra être convertie à tout moment par le Groupe en actions ordinaires Tercica Inc. au prix de 7,41 dollars par action. Cette obligation a été réglée en numéraire par le Groupe.

Au total, ces instruments permettront au Groupe de porter sa participation dans Tercica Inc. jusqu'à 40 % (sur une base totalement diluée). Si le Groupe décidait de ne pas accroître sa participation dans le capital de Tercica Inc., les obligations convertibles pourraient être remboursées en numéraire à échéance.

L'accord prévoit également certains droits spéciaux, parmi lesquels un droit de veto sur certaines transactions et opérations significatives de Tercica Inc. ainsi qu'un plan anti-dilution au profit du Groupe visant à l'émission de bons de souscription dont l'exercice demeure optionnel, en cas de prise de participation significative par un tiers.

22.1.2.9 Celera (Alameda, États-Unis)

Le Groupe et Celera, une filiale d'Applera Corporation, ont conclu un accord de collaboration pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance. La première étape de cette collaboration portera sur la découverte et la caractérisation de marqueurs génétiques en rapport avec cette maladie. En cas de succès de cette première étape, un des objectifs clés sera ensuite de développer des prédicteurs diagnostiques destinés aux études cliniques du Groupe qui pourraient être utilisés à des fins commerciales comme des tests de diagnostic accompagnant les traitements du Groupe destinés aux patients présentant un retard de croissance. La première phase de la collaboration sera financée par le Groupe : le financement des phases suivantes dépendra du succès de la première étape.

22.1.2.10 Erasmus Medical Centre (Rotterdam, Pays-Bas)

Au cours de l'année 2007, le Groupe a conclu et étendu une alliance avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-bas. Cette collaboration prend la forme d'une part de l'acquisition par le Groupe de la demande de brevet international déposée le 13 avril 2006 par Erasmus MC relatif à la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance

pour le traitement de l'acromégalie. D'autre part, les équipes de recherche du Groupe et de l'Institut de Recherche Erasmus en neuroendocrinologie (ERINE), créé récemment au sein du service de médecine interne d'Erasmus MC, collaboreront afin

d'identifier et de développer des concepts thérapeutiques et des produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

22.1.3 Accords autour de Dysport®

22.1.3.1 Health Protection Agency (HPA) (Porton Down, Royaume-Uni)

L'accord de licence conclu par le Groupe avec le HPA porte sur la toxine botulique type A, principe actif de Dysport®. Dans le cadre de son accord conclu en 1994 avec le HPA, le Groupe bénéficie jusqu'en septembre 2019, d'une part, d'une licence mondiale exclusive d'utilisation et de vente de la neurotoxine botulique de type A produite par le HPA et, d'autre part, du droit co-exclusif avec HPA de produire cette toxine selon les procédés de HPA. En vertu d'un avenant conclu en septembre 2001, le Groupe a construit les installations nécessaires pour la production par le Groupe de la toxine botulique de type A, cette production ayant débuté courant 2004 ; le Groupe est désormais déchargé de l'obligation de s'approvisionner en toxine botulique auprès de la HPA. Dans le cadre de cet accord, le Groupe paie des redevances à la HPA sur la base du chiffre d'affaires résultant de la vente de produits contenant de la toxine botulique de type A, notamment sous la marque Dysport®, avec des clauses de redevances minimales. Par un avenant en date du 6 avril 2007, le Groupe et HPA ont étendu la durée de cette licence jusqu'au 31 décembre 2036.

22.1.3.2 Medicis (Scottsdale, États-Unis)

En mars 2006, le Groupe a conclu avec Aesthetica Ltd, une filiale intégralement contrôlée par Medicis, un accord de développement et de distribution de certaines formulations de toxine botulique en médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. Ce contrat a une durée initiale expirant en septembre 2019 qui a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2036. Le Groupe a cédé la marque Reloxin® à Aesthetica pour le monde entier et le Groupe bénéficiera, hors des États-Unis, du Canada et du Japon, d'une licence sur cette marque Reloxin® ou d'une autre marque si Reloxin® s'avère ne pas être la marque retenue. En vertu d'un contrat de garantie signé concomitamment, Medicis s'est engagé à garantir toutes les obligations d'Aesthetica.

En vertu de cet accord, Aesthetica finance et réalise le programme de développement permettant l'obtention des enregistrements et autorisations nécessaires à la vente de produits aux États-Unis, au Canada et au Japon. Selon les stipulations de cet accord, le Groupe dépose et est propriétaire des enregistrements de produits (*Biologics Licence Applications*) ; toutefois, en vertu d'un amendement de novembre 2006, le Groupe a confié à Aesthetica la responsabilité du dépôt du dossier d'enregistrement auprès de la FDA aux États-Unis et du transfert de la propriété de cet enregistrement au Groupe une fois l'approbation d'exploitation obtenue.

Aesthetica a accepté d'effectuer certains paiements échelonnés au Groupe : 90,1 millions de dollars à la signature de l'accord, 26,5 millions de dollars à la réalisation de certaines étapes de développement, 75,0 millions de dollars à l'approbation du produit par la FDA, 2,0 millions de dollars à l'approbation du produit au Japon, soit un total de 193,6 millions

de dollars. Le Groupe fabriquera et fournira le produit à Aesthetica pour la durée de l'accord et recevra d'Aesthetica des redevances et un prix de fourniture équivalent à 30 % du chiffre d'affaires net réalisé par Aesthetica.

Le 12 juillet 2006, le Groupe et Medicis ont annoncé mettre un terme à leurs discussions en vue de la commercialisation par Medicis de la toxine botulique du Groupe, Reloxin®, en dehors des États-Unis, du Canada et du Japon ; Medicis a par conséquent versé 35 millions de dollars au Groupe.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (BLA) pour Reloxin® en médecine esthétique a été déposée le 6 décembre 2007. En février 2008, Medicis a reçu une lettre de non-approbation de la part de la FDA sur le fondement d'une insuffisance d'informations nécessaires aux fins d'évaluation de la demande.

À la suite de cette non-approbation, le Groupe et Medicis ont convenu que le BLA serait soumis à nouveau à la FDA par le Groupe. Le délai de réponse standard de la FDA est d'environ de 10 mois à compter de la réception du dépôt du BLA. Par ailleurs, le Groupe et Medicis ont conclu le 12 mars 2008 un avenant à l'accord de développement et distribution aux termes duquel Ipsen aura l'entière responsabilité de la soumission du BLA et des interactions avec la FDA en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Medicis restera néanmoins responsable de la conduite des études cliniques et pré-cliniques et remboursera le Groupe de certains coûts.

22.1.3.3 Galderma (Lausanne, Suisse)

Le Groupe a conclu un accord de distribution et de développement avec Galderma Pharma SA, une société suisse détenue conjointement par Nestlé et L'Oréal, pour la distribution de certaines formulations de toxine botulique dans le domaine esthétique dans l'Union européenne, la Russie (sous réserve d'un paiement complémentaire), les pays d'Europe de l'Est et d'Asie Centrale, Israël et le Liban. Dans le cas où le Groupe envisagerait de conférer à un tiers des droits de distribution pour ce produit en dehors du territoire réservé à Galderma (et Medicis), Galderma bénéficiera d'un droit de première négociation sur ces droits.

Cet accord est conclu pour une durée initiale s'achevant en septembre 2019. Il pourra être renouvelé, sous certaines conditions, à l'initiative de Galderma pour une durée supplémentaire expirant en décembre 2036.

Le produit sera distribué sous une marque déterminée par Galderma.

Les parties collaboreront à la stratégie réglementaire du produit dans les indications de médecine esthétique. Galderma s'engage à réaliser des études cliniques nécessaires pour soutenir l'enregistrement du produit dans sa première indication esthétique ainsi que toutes études cliniques nécessaires afin d'obtenir l'enregistrement d'une nouvelle indication pour le produit. Toutes les autorisations de mise sur le marché ainsi

que les données générées par ces études cliniques seront détenues par le Groupe.

Galderma versera au Groupe un montant initial de 10 millions d'euros et jusqu'à 20 millions d'euros supplémentaires si certaines conditions sont remplies, telles que l'obtention d'autorisations de mise sur le marché et les lancements sur certains territoires. Le Groupe fournira le produit fini à Galderma à un prix déterminé et Galderma paiera au Groupe

des redevances assises sur son chiffre d'affaires, la somme de ces paiements devant être approximativement égale à 40 % des ventes nettes de Galderma.

En décembre 2007, le Groupe a accordé à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport® dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay.

22.2 ACCORDS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

22.2.1 Schwabe (Karlsruhe, Allemagne)

Le Groupe entretient des liens de longue date avec Schwabe concernant en particulier les extraits de *Ginkgo biloba* et notamment l'extrait EGb 761®, principe actif de Tanakan®. Ces relations entre le Groupe et Schwabe ont été contractualisées dans le cadre de la convention de coopération conclue le 27 juillet 2005 relative (i) à l'approvisionnement et à la fourniture de feuilles de *Ginkgo biloba*, (ii) à la fabrication d'extraits de *Ginkgo biloba* et en particulier de l'extrait EGb 761®; (iii) aux brevets, savoir-faire et marque EGb 761® et aux médicaments contenant l'extrait EGb 761® et (iv) aux activités de recherche et développement sur l'extrait EGb 761® et aux médicaments contenant l'extrait EGb 761®. Ce contrat de coopération prend acte du fait que le Groupe et Schwabe détiennent des participations communes dans les sociétés suivantes, qui constituent la chaîne de fabrication soit de l'extrait EGb 761®, soit d'autres extraits végétaux :

- **les sociétés agricoles :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50 % du capital social de deux sociétés, Saint-Jean-d'Illac et Garnay, situées respectivement en France et aux États-Unis, qui cultivent des arbres de *Ginkgo biloba* afin de récolter et sécher les feuilles de ces arbres (desquelles est extrait l'EGb 761®) ;
- Schwabe et le Groupe détiennent chacun un pourcentage égal (37,5 % ou 35,75 %, selon le cas) du capital social de deux sociétés situées dans les provinces du Shangdon et du Jiangsu en Chine, dont l'activité consiste dans l'achat et le séchage des feuilles vertes de *Ginkgo biloba* vendues à Cara Partners (décrite ci-dessous) ou à Schwabe ;

- **les sociétés irlandaises :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50 % des parts d'associés dans Wallingstown Company Limited, située à Cork en République d'Irlande et intervenant dans la fabrication de l'EGb 761® ;
- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50 % des droits indivis dans Cara Partners, située à Cork en République d'Irlande qui fabrique et vend l'EGb 761®. Le contrat d'association (*partnership deed*) relatif à Cara Partners a été renouvelé avec effet en février 2003. Après cette date, l'association sera réputée conclue pour une durée

indéterminée, chacun des associés pouvant y mettre un terme en respectant un préavis de six mois ; et

- **Linnea :**

- Schwabe et le Groupe détiennent chacun 50 % du capital social de Linnea, société de droit suisse située à Locarno, en Suisse, et dont l'activité consiste à fabriquer et à vendre des extraits de *Ginkgo biloba* autres que l'extrait EGb 761®, et d'autres extraits végétaux.

L'accord de coopération prévoit un approvisionnement exclusif du Groupe en feuilles de *Ginkgo biloba* et extraits EGb 761® auprès des sociétés visées ci-dessus. Conformément à ce contrat, le Groupe et Schwabe sont convenus de la constitution d'un comité de pilotage des politiques (i) d'achat de feuilles de *Ginkgo biloba* par les sociétés irlandaises et Linnea auprès des sociétés agricoles, (ii) de fabrication et de fourniture d'extrait EGb 761® par les sociétés irlandaises au Groupe et à Schwabe exclusivement et (iii) de stockage des feuilles et d'extraits de *Ginkgo biloba*.

Parallèlement, Schwabe, qui est propriétaire de brevets d'invention couvrant l'extrait EGb 761® et sa méthode de fabrication, d'une part, s'est réservé le droit de fabriquer l'extrait EGb 761® pour ses besoins sur le marché allemand et, d'autre part, a consenti (i) aux sociétés irlandaises, la licence gratuite de ses brevets (sans droit d'accorder des sous-licences) pour fabriquer l'extrait EGb 761® et le vendre exclusivement au Groupe et à Schwabe et (ii) au Groupe, la licence gratuite de ses brevets (avec droit d'accorder des sous-licences à des tiers) pour fabriquer et vendre des médicaments à base d'extrait EGb 761®. Cette licence est exclusive pour la France au profit du Groupe et Schwabe s'est réservé l'exclusivité d'exploitation des médicaments à base d'extrait EGb 761® en Allemagne.

Par ailleurs, en vertu des stipulations de ce contrat de coopération, le Groupe et Schwabe se sont réciproquement et gratuitement consentis, sous certaines conditions, le droit d'utiliser la marque EGb 761® et le droit d'en concéder des sous-licences à des tiers sur tous les territoires où cette marque est enregistrée, en relation avec des médicaments à base d'extrait EGb 761®. Enfin, ce contrat de coopération est conclu pour la durée du contrat d'association (*partnership deed*) relatif à Cara Partners.

22.2.2 Novartis (Bâle, Suisse), Sanofi-Aventis (Strasbourg, France)

En novembre 1997, Sanofi-Aventis a conclu un accord avec Novartis pour commercialiser Nisis[®], la marque utilisée pour commercialiser valsartan (un antagoniste de l'angiotensine II) et Nisisco[®], la marque utilisée pour commercialiser une combinaison fixe de valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Sanofi-Aventis détenait les marques pour les deux produits et avait obtenu les autorisations de mise sur le marché pour la distribution, la vente et l'administration de ces produits en France. En mars 2003, le Groupe a conclu un accord avec Novartis et Sanofi-Aventis en vertu duquel Sanofi-Aventis a accepté, d'une part, de résilier son accord avec Novartis et, d'autre part, de céder au Groupe les marques Nisis[®] et Nisisco[®] et leurs autorisations de mise sur le marché. À la même date, le Groupe a conclu un contrat de cession de marques et un accord transitoire de coopération avec Sanofi-Aventis.

Dans le cadre de ces accords, Sanofi-Aventis a accepté de céder au Groupe la propriété des marques Nisis[®] et Nisisco[®], ainsi que sa clientèle et son savoir-faire relatifs à ces produits. Conformément au contrat de cession de marques, le Groupe a versé à Sanofi-Aventis certains montants relatifs à la cession des marques lors de la signature des accords connexes décrits

ci-dessous et lors de la cession au Groupe des autorisations de mise sur le marché de Nisis[®] et Nisisco[®], de la clientèle et du savoir-faire de Sanofi-Aventis. La réalisation de la cession des autorisations de mise sur le marché de Nisis[®] et Nisisco[®] est intervenue le 30 avril 2003.

En mars 2003, le Groupe a également conclu avec Novartis un accord de distribution de Nisis[®] et Nisisco[®]. Conformément à cet accord, le Groupe bénéficie d'un droit co-exclusif (avec Novartis qui conserve son droit d'utiliser les produits à son profit) pour commercialiser et distribuer Nisis[®], Nisisco[®] et toute amélioration apportée à ces produits en France, en Andorre et à Monaco. Le Groupe s'est engagé à acheter certaines quantités de Nisis[®] et Nisisco[®] à Novartis à des prix qui varient en fonction du dosage et à réaliser des minima de ventes révisés annuellement. Si les ventes s'établissent en dessous d'un seuil établi, Novartis aura le droit de résilier l'accord en respectant un préavis de 90 jours. Novartis pourra aussi résilier l'accord, sous réserve du respect d'un délai de préavis de 60 jours, en cas de changement de contrôle du Groupe. L'accord de distribution se poursuivra jusqu'à l'expiration du brevet pour valsartan en mai 2011.

22.2.3 Indena (Milan, Italie)

Outre le brevet de Schwabe relatif aux extraits de *Ginkgo biloba* visé ci-dessus, il existe un brevet pour la fabrication d'extraits de *Ginkgo biloba* contenant l'EGb 761[®] et de produits contenant des extraits de *Ginkgo biloba* détenu par Indena. En vertu de l'accord de licence qu'il a conclu avec Indena en juillet 1996, le Groupe bénéficie d'un droit exclusif pour fabriquer, utiliser et vendre des extraits de *Ginkgo biloba*, en ce compris l'EGb 761[®], pour une utilisation dans des médicaments, dans le cadre du brevet d'Indena et avec le savoir-faire de celle-ci au sein de l'Union européenne.

Indena conserve, pour ce qui la concerne, le droit de vendre des extraits de *Ginkgo biloba* aux clients situés au Royaume-Uni, au Danemark, en Suède et en Finlande, mais

exclusivement pour une utilisation dans des produits finis non-pharmaceutiques (tels que des aliments diététiques, des compléments alimentaires et des produits cosmétiques). L'accord se poursuit jusqu'à la date à laquelle expirera le brevet au sein de l'Union européenne, soit en 2009. Le Groupe a accepté de payer à Indena une redevance calculée en fonction des ventes nettes dans chaque pays concerné, pour autant (i) que le brevet concerné soit valable dans le pays concerné et (ii) que le savoir-faire d'Indena demeure confidentiel dans le pays concerné mais dans ce dernier cas, au plus tard jusqu'au 4 juillet 2006.

22.2.4 Merck Sharp & Dohme Ltd (Hoddesdon, United Kingdom)

Le Groupe a conclu en janvier 2007 un accord de co-marketing en France d'Adrovanse[®], une association fixe d'alendronate monosodique et de colecalciférol indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque d'insuffisance en vitamine D. Conformément aux stipulations

de ce contrat d'une durée de 10 ans, le Groupe assurera le marketing et la commercialisation de ce produit sous le nom d'Adrovanse[®] en France qu'il achètera exclusivement auprès de Merck Sharp & Dohme Ltd.

22.2.5 GTF (Boulogne-Billancourt, France)

En août 2007, le Groupe a cédé au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort[®] pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1^{er} janvier 2008. Le Groupe accorde également au groupe GTF une licence exclusive des marques correspondantes avec possibilité de transfert de propriété

de ces marques à l'issue de la licence. Le Groupe fournira la produit fini à GTF pour une période initiale de cinq ans, avec un possible renouvellement, et continuera à commercialiser le produit en dehors de la France, Monaco et Andorre.

22.3 AUTRES ACCORDS

22.3.1 Bayer (Leverkusen, Allemagne)

Conformément à l'accord de redevances conclu par le Groupe en janvier 1985, celui-ci a concédé à Bayer une licence exclusive pour l'utilisation et la vente de produits dont l'activité biologique et la structure chimique sont semblables à celles de protéines procoagulantes du facteur VIII humain dans le monde entier, à l'exception du continent américain, du Japon, de Taïwan, de la Corée du Sud, de Hong Kong, de l'Indonésie, des Philippines, de la Thaïlande, de Singapour, de la Malaisie, de l'Australie, de l'Allemagne, de l'Autriche et de la Suisse. Cet accord régit notamment l'utilisation et la vente par Bayer de Kogenate®, un produit du facteur VIII humain qui a été à l'origine développé à la suite d'une collaboration entre Genentech et les laboratoires Speywood (acquis par le Groupe en 1994). Conformément à l'accord de partenariat conclu avec Genentech, le Groupe a bénéficié du droit exclusif d'utiliser et de vendre des produits du facteur VIII humain, en ce compris Kogenate®, dans le monde entier, à l'exception des territoires exclus mentionnés ci-dessus dans

lesquels Genentech dispose du droit d'utiliser et de vendre Kogenate®.

À titre indicatif, il est précisé que les montants des redevances perçues par le Groupe à ce titre ont été de 42 millions d'euros en 2005, de 38,7 millions d'euros en 2006 et de 47,6 millions d'euros en 2007. Pour les raisons indiquées ci-dessus, le Groupe ne dispose pas et ne peut pas disposer de certitudes sur le montant des redevances qu'il percevra dans le futur, celles-ci étant susceptibles de varier, à la hausse comme à la baisse, le cas échéant de manière significative.

Cet accord s'achèvera à la plus tardive des deux dates suivantes : (i) quinze ans à partir de la date de mise sur le marché d'un produit du facteur VIII humain concerné ou (ii) la date d'expiration du dernier des brevets relatif à un tel produit. Kogenate® a été mis sur le marché au cours du second semestre 1994 et le dernier des brevets pour Kogenate® expire en avril 2009.

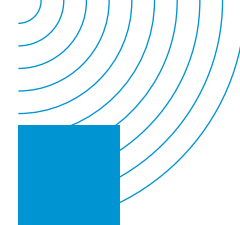
22.3.2 Octagen et Université Emory (Atlanta, États-Unis)

En septembre 1998, le Groupe a acquis une participation dans le capital de la société Octagen, société américaine de biotechnologie. Au 31 décembre 2006, cette participation était de 21,45 %. L'accord conclu par le Groupe avec Octagen, qui inclut une collaboration avec l'Université Emory, lui permet de mettre à profit la collaboration d'experts de réputation internationale dans le domaine de l'ingénierie des protéines. Dans le cadre de cet accord, l'Université Emory, qui détient les brevets concédés en licence à Octagen et qui est également l'un des actionnaires de cette société, mène des recherches dont l'objectif est l'identification de nouveaux produits de biotechnologie destinés au traitement de l'hémophilie. Octagen assure le développement préclinique et clinique de ces produits et le Groupe est responsable de la gestion de projets particuliers et de la fabrication.

En mai 1998, Octagen a conclu un accord mondial exclusif de licence avec l'Université Emory. Cet accord porte sur le savoir-faire et les brevets de cette dernière et autorise Octagen à utiliser, vendre et fabriquer des produits de faible antigénicité (LAP) et de basse immunogénicité (LIP), dont notamment les gènes qui correspondent aux molécules des LAP et LIP dans la thérapie génique et l'infusion de protéines. Cet accord prendra fin à la date d'expiration des brevets correspondants, soit au plus tôt en 2021 (sous réserve d'extension de brevet). Dans le cadre de cet accord, Octagen a émis des actions ordinaires au bénéfice de l'Université Emory. Octagen est convenu de verser des paiements échelonnés à l'Université Emory et des redevances variables basées sur le chiffre d'affaires, avec des redevances annuelles minimales. Octagen s'est en outre engagé à verser à l'Université Emory une partie de toutes redevances payées à Octagen par des sous-licenciés. Dans le cadre de cet accord, l'Université Emory a accepté de mener des recherches permanentes sur les LAP et les LIP afin d'identifier de nouveaux produits de biotechnologie pour le traitement de l'hémophilie. Ces recherches sont financées par Octagen.

En septembre 1998, Octagen a signé à son tour un accord exclusif mondial de sous-licence avec le Groupe, qui permet à celui-ci d'utiliser, de vendre et de fabriquer des produits intégrant des LAP et LIP. Cet accord prendra fin trois ans après la date d'expiration des brevets correspondants, soit, dans la plupart des pays, en 2024 (hors extension de brevet). Dans le cadre de cet accord, le Groupe a accepté d'effectuer au bénéfice d'Octagen certains paiements échelonnés et notamment des paiements liés aux demandes informationnelles de produits nouveaux (IND), aux débuts des phases d'essais cliniques et à l'enregistrement par la FDA aux États-Unis. En vertu de cet accord, le Groupe verse également des redevances variables basées sur le chiffre d'affaires, avec une réduction des redevances si le chiffre d'affaires n'atteint pas un seuil minimal. Le Groupe a le droit de mettre fin à l'accord à tout moment et pour toute raison, sous réserve de respecter un délai de préavis d'un an à l'issue duquel Octagen conserve tout droit afférent aux données générées dans le cadre de cet accord. Conformément à cet accord, Octagen a accepté de mener des essais précliniques et cliniques financés par Octagen. En vertu de cet accord, le Groupe a accepté de financer certaines activités de recherche sur les LAP et les LIP pour une période de temps limitée, qui est dorénavant échue. L'accord stipule que le Groupe gèrera tout projet et dossier (en ce compris le paiement des coûts liés au dépôt) et sera propriétaire de tout dossier d'enregistrement et approbation réglementaire.

Dans le cadre de la relation entre le Groupe et Octagen et des accords de licence et de sous-licence correspondants, le Groupe a finalisé des travaux cliniques de phase II sur une molécule dénommée OBI-1.



23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Pendant la durée de validité du présent document de référence, les statuts, les rapports des Commissaires aux comptes et les états financiers des trois derniers exercices, ainsi que tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques de la Société et de ses filiales des trois derniers exercices, évaluations et déclarations établis par un expert, lorsque ces documents sont prévus par la loi et tout autre document prévu par la loi, peuvent être consultés au siège social de la Société.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès d'Ipsen (42, rue du Docteur Blanche, 75016 Paris – Tél. : +33.1.44.30.43.43) ainsi que sur les sites Internet d'Ipsen (www.ipсен.com) et de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les participations de la Société ne concernent que des sociétés du Groupe. Elles sont décrites dans le chapitre 7 « Structure juridique du Groupe » et leurs impacts financiers figurent dans les annexes aux comptes consolidés de la Société figurant au Chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de référence.

26

DOCUMENTS PRÉSENTÉS OU SOUMIS À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DES ACTIONNAIRES DU 4 JUIN 2008

26.1	PRÉSENTATION DU RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE	266
26.1.1	Éléments du rapport du Conseil d'administration inclus dans le document de référence	266
26.1.2	Rapport du Conseil d'administration sur l'ordre du jour de l'Assemblée générale mixte du 4 juin 2008	267
26.2	ORDRE DU JOUR ET TEXTE DES RÉSOLUTIONS PROPOSÉES PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION	269
26.2.1	Ordre du jour	269
26.2.2	Texte intégral des résolutions proposées par le Conseil d'administration	269
26.3	COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007	272
26.4	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS	272
26.5	COMPTES CONSOLIDÉS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007	272
26.6	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS	272
26.7	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES	273
26.8	TABLEAU DES CINQ DERNIERS EXERCICES	273
26.9	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LA RÉDUCTION DE CAPITAL PAR ANNULATION D'ACTIONS (RÉSOLUTION À CARACTÈRE EXTRAORDINAIRE)	273
26.10	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE CONTRÔLE INTERNE	274
26.11	RAPPORT SPÉCIAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE PROGRAMME DE RACHAT D'ACTIONS	274

26.1 PRÉSENTATION DU RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Le Conseil d'administration convoque les actionnaires en Assemblée Générale Mixte le 4 juin 2008, afin de rendre compte de l'activité de la Société au cours de l'exercice social ouvert le 1^{er} janvier 2007 et clos le 31 décembre 2007, et soumettre à leur approbation les comptes annuels et consolidés de cet exercice. Les actionnaires sont également réunis à l'effet notamment (i) de renouveler le mandat des membres du Conseil d'administration, et (ii) de renouveler certaines autorisations financières.

26.1.1 Éléments du rapport du Conseil d'administration inclus dans le document de référence

Le tableau thématique suivant permet d'identifier et de situer les mentions obligatoires du rapport du Conseil à l'Assemblée générale dans le présent document de référence.

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
1. ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE EN 2007	
Situation de la Société durant l'exercice écoulé	
• <i>Information relative au Groupe</i>	3 - 9
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Évolution prévisible – Perspectives d'avenir	
• <i>Information relative au Groupe</i>	12 - 13
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Résultats de la Société et des filiales	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9.2 - 20
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises consolidées, notamment de sa situation d'endettement, au regard du volume et de la complexité des affaires, comportant, le cas échéant, des indicateurs clés de performance de nature financière ou non ayant trait à l'activité spécifique de la Société et des entreprises consolidées notamment relatives aux questions d'environnement et de personnel	
• <i>Information relative au Groupe</i>	3 - 9 - 10.2 - 17
Informations environnementales et sociales	
• <i>Information relative au Groupe</i>	8.2 - 17
Activité en matière de recherche et de développement	
• <i>Information relative au Groupe</i>	6 - 11
Progrès réalisés - Difficultés rencontrées	
• <i>Information relative au Groupe</i>	9.1
Facteurs de risque	
• <i>Information relative au Groupe</i>	4

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
Évènements importants survenus depuis la date de clôture	
• <i>Information relative au Groupe</i>	20.1.5 Note 31
Activité par branches d'activité	
• <i>Information relative au Groupe</i>	6 - 9
Prise de participation de 5, 10, 20, 33.33, 50, 66.66 % du capital ou des droits de vote, ou prise de contrôle	
• <i>Information relative au Groupe</i>	7
Modifications intervenues dans la présentation des comptes annuels et dans les méthodes d'évaluation retenues	
• <i>Information relative au Groupe</i>	NA
Dividendes distribués au titre des trois derniers exercices	
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	26.2.2.3
Charges non déductibles fiscalement	
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	20.2
Injonctions ou sanctions pécuniaires prononcées par le Conseil de la concurrence pour des pratiques anti concurrentielles	
• <i>Information relative à la Société Ipsen</i>	NA
2. INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ IPSEN	
Identité des personnes détenant directement ou indirectement plus de 5, 10, 15, 20, 25, 33.33, 50, 66.66, 90 ou 95 % du capital ou des droits de vote. Modifications pendant l'exercice dans cette liste	
• <i>Information relative au Groupe</i>	18.1
État de la participation des salariés au capital	
• <i>Information relative au Groupe</i>	18.1
Accords d'actionnaires portant sur des titres composant le capital de la société (Mention des engagements de conservations loi Dutreil)	
• <i>Information relative au Groupe</i>	15.4 - 18.3
Identités des sociétés contrôlées détenant des titres de la société et part du capital détenue	
• <i>Information relative au Groupe</i>	NA

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
Avis de détention de plus de 10 % du capital d'une autre société par actions. Aliénation de participations croisées	NA
Éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique	18.5
Nombre d'actions achetées et vendues au cours de l'exercice dans le cadre de L 225-209 c.com avec mentions des cours moyens des achats et des ventes, du montant des frais de négociation, du nombre des actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice, leur valeur évaluée au cours d'achat, leur valeur nominale et les motifs des acquisitions effectuées et la fraction du capital qu'elles représentent	27.1.1
Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases d'exercice des options de souscription et d'achat d'actions en cas d'achat par la Société de ses propres actions à un prix supérieur au cours de bourse.	NA
Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital en cas d'achat par la Société de ses propres actions à un prix supérieur au cours de bourse.	NA

INFORMATIONS	DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
3. MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ IPSEN	
Rémunérations	15
Liste des mandats	14.1.1
Opérations sur titres des dirigeants	14.4
Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la Direction générale en cas de modification	NA
Choix du Conseil relatif aux modalités de conservation par les mandataires des actions attribuées gratuitement et/ou des actions issues d'exercice de stock-options	15.2
4. DOCUMENTS JOINTS	
Rapport du Président sur le contrôle interne	16.4
Tableau des résultats des 5 derniers exercices de la Société Ipsen	26.8
Tableau récapitulatif des délégations en matière d'augmentation de capital en cours de validité et utilisation faite de ces délégations pendant l'exercice au niveau de la société Ipsen	21.1.8

26.1.2. Rapport du Conseil d'administration sur l'ordre du jour de l'Assemblée générale mixte du 4 juin 2008

26.1.2.1 Proposition d'approbation des comptes sociaux (1^{ère} résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration rappelle que les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007 se soldent par un bénéfice de 26 359 000,50 euros et propose à l'Assemblée générale d'approuver les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

26.1.2.2 Proposition d'approbation des comptes consolidés (2^{ème} résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration rappelle que les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007 se soldent par un bénéfice de 150 611 337,03 euros (part du Groupe) et propose à l'Assemblée générale d'approuver les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

26.1.2.3 Proposition d'affectation du résultat (3^{ème} résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de distribuer un dividende d'un montant total de 55 468 500,78 euros.

Ce dividende pourrait être prélevé de la manière suivante :

- sur le bénéfice de l'exercice à hauteur de 26 359 000,50 euros ;
- sur le poste « Autres Réserves » à hauteur de 29 109 500,28 euros. Le poste « Autres Réserves » sera ramené de 244 996 103,18 euros à 215 886 602,90 €.

Le dividende global revenant à chaque action serait ainsi fixé à 0,66 euro par action, en hausse de 10 % par rapport à 2007.

Lorsqu'il est versé à des personnes physiques fiscalement domiciliées en France, le dividende est éligible à l'abattement de 40 % prévu à l'article 158-3-2° du Code général des impôts.

Pour les dividendes perçus à compter du 1^{er} janvier 2008, cet abattement ne sera pas applicable dès lors que le bénéficiaire aura opté pour le prélèvement libératoire forfaitaire prévu à l'article 117 quater du Code général des impôts.

En raison des nouvelles dispositions du règlement général d'Euronext, le paiement du dividende pourrait intervenir le 11 juin 2008, avec une date de détachement du dividende au 6 juin 2008.

Par ailleurs, si lors de la mise en paiement de ces dividendes, la Société détient certaines de ses propres actions, les sommes correspondant aux dividendes non versés à raison de ces actions seraient affectées au report à nouveau.

26.1.2.4 Engagement pris au bénéfice du Président-Directeur général en cas de cessation de ses fonctions (4^{ème} résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration rappelle qu'il a approuvé, préalablement à la cotation des titres de la Société, le bénéfice de compléments de retraite et l'indemnité de départ allouée au Président-Directeur général. Cette indemnité de départ est équivalente à trente mois de rémunération au titre du mandat

social ainsi que du salaire, en sus de l'indemnité prévue par la convention collective de l'entreprise.

Conformément à l'article L.225-42-1 du Code de commerce, le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 12 décembre 2007 a décidé d'appliquer à l'octroi de l'indemnité de départ la condition de performance suivante : le maintien à 10 % minimum du taux de marge opérationnelle récurrente du Groupe sur les trois dernières années précédant le départ du Président-Directeur général.

Le Conseil propose à l'Assemblée générale d'approuver cette convention, telle que mentionnée dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes figurant au chapitre 20.2.4 du présent document de référence.

26.1.2.5 Conventions réglementées (5^{ème} résolution ordinaire)

Le Conseil d'administration a adressé aux Commissaires aux comptes l'état récapitulatif des conventions entrant dans le champ d'application des articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce, conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ou conclues antérieurement mais dont les effets se sont poursuivis pendant ledit exercice.

Le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale d'approuver lesdites conventions mentionnées dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes figurant au chapitre 20.2.4 du présent document de référence.

26.1.2.6 Renouvellement des mandats des administrateurs (6^{ème} à 16^{ème} résolutions ordinaires)

L'ensemble des mandats des administrateurs arrive à échéance à l'issue de la prochaine Assemblée annuelle. Aussi, sur recommandation du comité des nominations et de la gouvernance, le Conseil d'administration a décidé, lors de sa réunion du 12 décembre 2007, de proposer à l'Assemblée générale le renouvellement des mandats de l'ensemble des administrateurs pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Les informations relatives à chaque administrateur figurent aux paragraphes 14.1.1 et 14.3 du document de référence.

26.1.2.7 Autorisation à l'effet de mettre en place un nouveau programme de rachat d'actions (17^{ème} résolution ordinaire)

L'autorisation accordée au Conseil d'administration pour la mise en œuvre d'un programme de rachat d'actions expirera le 6 décembre 2008.

En conséquence, le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de conférer au Conseil une nouvelle autorisation pour une période de dix-huit mois pour procéder, en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10 % du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation mettrait fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale du 6 juin 2007.

Les acquisitions pourraient être effectuées en vue de :

- Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de l'AFEI admise par l'AMF.
- Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la Société.
- Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions.
- Assurer la couverture des valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur.
- Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, sous réserve de l'autorisation à conférer par l'Assemblée générale des actionnaires dans sa dix-huitième résolution à caractère extraordinaire.

Le Conseil propose à l'Assemblée générale de fixer le prix maximum d'achat à 75 € par action et en conséquence le montant maximal de l'opération à 630 323 872,50 euros.

Ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'administration appréciera. La Société se réserve le droit d'utiliser des produits dérivés dans le cadre de la réglementation applicable.

En cas d'offre publique sur les titres de la Société, la Société pourra poursuivre l'exécution de son programme de rachat d'actions dans le respect de l'article 232-17 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers, et uniquement si, d'une part, l'offre d'achat des titres de la Société est réglée intégralement en numéraire et si, d'autre part, les opérations de rachat sont réalisées dans le cadre de la poursuite d'un programme en cours et ne sont pas susceptibles de faire échouer l'offre.

26.1.2.8 Autorisation en vue de réduire le capital par annulation des actions (18^{ème} résolution extraordinaire)

En conséquence de l'objectif d'annulation des actions proposée au paragraphe ci-dessus, le Conseil d'administration propose à l'Assemblée générale de bien vouloir l'autoriser, pour une durée de vingt-quatre mois, à annuler, sur ses seules décisions, en une ou plusieurs fois et dans la limite de 10 % du capital le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée de l'autorisation, les actions que la Société détient ou pourra détenir par suite des rachats réalisés dans le cadre de son programme de rachat et de réduire le capital social à due concurrence conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

26.2 ORDRE DU JOUR ET TEXTE DES RÉSOLUTIONS PROPOSÉES PAR LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

26.2.1. Ordre du jour

L'Assemblée générale des actionnaires convoquée pour le 4 juin 2008 sera appelée à délibérer sur l'ordre du jour suivant :

À caractère ordinaire :

- Examen du rapport de gestion du Conseil d'administration incluant le rapport de gestion Groupe et le rapport sur le développement durable, du rapport du Président, des rapports généraux et spécial des Commissaires aux comptes ;
- Approbation des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ;
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ;
- Affectation du résultat ;
- Approbation de l'engagement pris au bénéfice de M. Jean-Luc Bélingard en cas de cessation de ses fonctions ;
- Approbation des conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Jean-Luc Bélingard ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de Mme Anne Beaufour ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Henri Beaufour ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Alain Béguin ;

- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Hervé Couffin ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Antoine Flochel ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Gérard Hauser ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Pierre Martinet ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. René Merkt ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Yves Rambaud ;
- Renouvellement du mandat d'administrateur de M. Klaus-Peter Schwabe ;
- Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de faire racheter ses propres actions.

À caractère extraordinaire :

- Examen du rapport spécial des Commissaires aux comptes sur la délégation de réduction du capital par annulation d'actions propres ;
- Délégation à donner au Conseil d'administration en vue de réduire le capital par annulation des actions rachetées par la Société dans le cadre du dispositif de l'article L. 225-209 du Code de commerce ;
- Pouvoirs pour les formalités.

26.2.2. Texte intégral des résolutions proposées par le Conseil d'administration

RÉSOLUTIONS DE LA COMPÉTENCE D'UNE ASSEMBLÉE ORDINAIRE

26.2.2.1 Approbation des comptes sociaux (1^{ère} résolution)

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance des rapports du Conseil d'administration, du Président du Conseil et des Commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2007 approuve, tels qu'ils ont été présentés, les comptes annuels arrêtés à cette date se soldant par un bénéfice de 26 359 000,50 euros.

26.2.2.2 Approbation des comptes consolidés (2^{ème} résolution)

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance des rapports du Conseil d'administration, et des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2007 approuve ces comptes tels qu'ils ont été présentés se soldant par un bénéfice de 150 611 337,03 euros (part du Groupe).

26.2.2.3 Affectation du résultat (3^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de distribuer aux actionnaires à titre de dividendes la somme de 55 468 500,78 € par prélèvement sur :

- la totalité du bénéfice de l'exercice soit 26 359 000,50 euros
- le poste « Autres Réserves » à hauteur de 29 109 500,28 euros. Le poste « Autre Réserves » est ainsi ramené de 244 996 103,18 € à 215 886 602,90 euros.

L'Assemblée générale constate que le dividende global revenant à chaque action est fixé à 0,66 euros.

Ce dividende ouvre droit à un abattement de 40 % applicable aux personnes physiques résidentes fiscales en France.

Le dividende sera mis en paiement le 11 juin 2008. Il est précisé qu'au cas où, lors de la mise en paiement de ces dividendes, la Société détiendrait certaines de ses propres actions, les sommes correspondant aux dividendes non versés à raison de ces actions seraient affectées au report à nouveau.

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code Général des Impôts, l'Assemblée constate qu'au cours des

trois derniers exercices les distributions de dividendes ont été les suivantes :

Au titre de l'exercice	Revenus éligibles à la refaction		Revenus non éligibles à la refaction
	Dividendes	Autres revenus distribués	
2004	29 302 500,00 €	Néant	Néant
2005	50 414 809,80 €	Néant	Néant
2006	50 414 809,80 €	Néant	Néant

26.2.2.4 Approbation de l'engagement pris au bénéfice du Président directeur général en cas de cessation de ses fonctions (4^{ème} résolution)

Statuant sur le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions visées par les articles L. 225-42-1 et L.225-22-1 du Code de commerce qui lui a été présenté, l'Assemblée générale approuve l'engagement pris par la société au bénéfice de M. Bélingard, Président-Directeur général, correspondant à des indemnités susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions.

26.2.2.5 Approbation des conventions réglementées (5^{ème} résolution)

Statuant sur le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions des articles L.225-38 et suivants du Code de commerce qui lui a été présenté, l'Assemblée générale approuve les conventions qui y sont mentionnées.

26.2.2.6 Renouvellement du mandat de M. Jean-Luc Bélingard (6^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Jean-Luc Bélingard pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Jean-Luc Bélingard a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.7 Renouvellement du mandat de Mme Anne Beaufour (7^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de Mme Anne Beaufour pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Mme Anne Beaufour a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.8 Renouvellement du mandat de M. Henri Beaufour (8^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Henri Beaufour pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Henri Beaufour a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.9 Renouvellement du mandat de M. Alain Béguin (9^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Alain Béguin pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Alain Béguin a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.10 Renouvellement du mandat de M. Hervé Couffin (10^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Hervé Couffin pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Hervé Couffin a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.11 Renouvellement du mandat de M. Antoine Flochel (11^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Antoine Flochel pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Antoine Flochel a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.12 Renouveaulement du mandat de M. Gérard Hauser (12^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Gérard Hauser pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Gérard Hauser a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.13 Renouveaulement du mandat de M. Pierre Martinet (13^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Pierre Martinet pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Pierre Martinet a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.14 Renouveaulement du mandat de M. René Merkt (14^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. René Merkt pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. René Merkt a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.15 Renouveaulement du mandat de M. Yves Rambaud (15^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Yves Rambaud pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Yves Rambaud a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.16 Renouveaulement du mandat de M. Klaus-Peter Schwabe (16^{ème} résolution)

L'Assemblée générale décide de renouveler le mandat d'administrateur de M. Klaus-Peter Schwabe pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale à tenir en 2011 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

M. Klaus-Peter Schwabe a déclaré par avance accepter le renouvellement de son mandat et a précisé ne faire l'objet d'aucune incompatibilité ou interdiction susceptible de l'empêcher d'exercer ce mandat.

26.2.2.17 Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de racheter ses propres actions (17^{ème} résolution)

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, autorise ce dernier, pour une période de dix-huit mois, conformément aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, à procéder, en une ou plusieurs fois aux époques qu'il déterminera, à l'achat d'actions de la Société dans la limite de 10 % du nombre d'actions composant le capital social, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme.

Cette autorisation met fin à l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale ordinaire du 6 juin 2007.

Les acquisitions pourront être effectuées en vue de :

- a) Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AFEI admise par l'AMF ;
- b) Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions ;
- c) Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la Société ;
- d) Assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;
- e) Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, sous réserve de l'autorisation à conférer par la présente Assemblée générale des actionnaires dans sa dix-huitième résolution à caractère extraordinaire.

Ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'administration appréciera. La Société se réserve le droit d'utiliser des produits dérivés dans le cadre de la réglementation applicable.

En cas d'offre publique sur les titres de la Société, la Société pourra poursuivre l'exécution de son programme de rachat d'actions dans le respect de l'article 232-17 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, et uniquement si, d'une part, l'offre d'achat des titres de la Société est réglée intégralement en numéraire et si, d'autre part, les opérations de rachat sont réalisées dans le cadre de la poursuite d'un programme en cours et ne sont pas susceptibles de faire échouer l'offre.

Le prix maximum d'achat est fixé à 75 euros par action. En cas d'opération sur le capital notamment de division ou de regroupement des actions ou d'attribution gratuite d'actions, le montant sus-indiqué sera ajusté dans les mêmes proportions (coefficient multiplicateur égal au rapport entre le nombre d'actions composant le capital avant l'opération et le nombre d'actions après l'opération). Le montant maximal de l'opération est ainsi fixé à 630 323 872,50 euros.

L'Assemblée générale confère tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de procéder à ces opérations, d'en arrêter les conditions et les modalités, de conclure tous accords et d'effectuer toutes formalités.

RÉSOLUTIONS DE LA COMPÉTENCE D'UNE ASSEMBLÉE EXTRAORDINAIRE

26.2.2.18 Délégation à donner au Conseil d'administration en vue de réduire le capital social par annulation des actions rachetées par la Société dans le cadre du dispositif de l'article L. 225-209 du Code de commerce (18^{ème} résolution)

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport des Commissaires aux comptes :

- donne au Conseil d'administration l'autorisation d'annuler, sur ses seules décisions, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10 % du capital, le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée de l'autorisation, les actions que la Société détient ou pourra détenir par suite des rachats réalisés dans

le cadre de l'article L. 225-209 du Code de commerce ainsi que de réduire le capital social à due concurrence conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur ;

- Fixe à 24 mois à compter de la présente Assemblée soit jusqu'au 4 juin 2010, la durée de validité de la présente autorisation ;
- Donne tous pouvoirs au Conseil d'administration pour réaliser les opérations nécessaires à de telles annulations et aux réductions corrélatives du capital social, de modifier en conséquence les statuts de la Société et accomplir toutes les formalités requises.

26.2.2.19 Pouvoirs pour les formalités (19^{ème} résolution)

L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'un exemplaire, d'une copie ou d'un extrait du présent procès-verbal à l'effet d'accomplir toutes les formalités de dépôt et de publicité requises par la loi.

26.3 COMPTES ANNUELS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007 figurent aux chapitres 20.2.1 et 20.2.2 du présent document de référence.

26.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels figure au chapitre 20.1.6 du présent document de référence.

26.5 COMPTES CONSOLIDÉS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007 figurent aux chapitres 20.1.1 à 20.1.5 du présent document de référence.

26.6 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés figure au chapitre 20.2.3 du présent document de référence.

26.7 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Le rapport des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées figure au chapitre 20.2.4 du présent document de référence.

26.8 TABLEAU DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Le tableau des cinq derniers exercices figure au chapitre 20.1.5.11 du présent document de référence.

26.9 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LA RÉDUCTION DE CAPITAL PAR ANNULATION D' ACTIONS (RÉSOLUTION À CARACTÈRE EXTRAORDINAIRE)

Ipsen S.A.

Siège social : 42, rue du Docteur Blanche - 75016 Paris

Capital social : € 84 043 183

Assemblée générale mixte du 4 juin 2008

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaires aux comptes de la société Ipsen S.A. et en exécution de la mission prévue à l'article L. 225-209 du Code de commerce, en cas de réduction du capital par annulation d'actions achetées, nous avons établi le présent rapport destiné à vous faire connaître notre appréciation sur les causes et conditions de la réduction du capital envisagée.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des Commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à examiner si les causes et conditions de la réduction du capital envisagée sont régulières.

Cette opération s'inscrit dans le cadre de l'achat par votre Société, dans la limite de 10 % de son capital, de ses propres actions, dans les conditions prévues à l'article L.225-209 du Code de commerce. Cette autorisation d'achat est proposée par ailleurs à l'approbation de votre Assemblée générale et serait donnée pour une période de 18 mois.

Votre Conseil vous demande de lui déléguer, pour une période de 2 ans, au titre de la mise en œuvre de l'autorisation d'achat par votre Société de ses propres actions, tous pouvoirs pour annuler, dans la limite de 10 % de son capital, par période de 24 mois, les actions ainsi achetées.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur les causes et conditions de la réduction du capital envisagée, étant rappelé que celle-ci ne peut être réalisée que dans la mesure où votre Assemblée approuve au préalable l'opération d'achat, par votre Société, de ses propres actions.

Les Commissaires aux comptes

Paris La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 26 février 2008

KPMG Audit

Département de KPMG S.A.

Catherine Porta

Associée

Deloitte & Associés

Christophe Perrau

Associé

26.10 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE CONTRÔLE INTERNE

Le rapport des Commissaires aux comptes sur le contrôle interne figure au chapitre 16.4.2 du présent document de référence.

26.11 RAPPORT SPÉCIAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS

Chers actionnaires,

En application du second alinéa de l'article L 225-2009 du Code de commerce, nous vous indiquons les opérations réalisées dans le cadre de l'autorisation que vous avez consentie au Conseil d'administration dans le cadre de la cinquième résolution de l'Assemblée générale des actionnaires du 6 juin 2007.

Opérations réalisées dans le cadre de l'autorisation du 6 juin 2007 :

Pourcentage de capital autodétenu de manière directe et indirecte ⁽¹⁾ :	0,82 %
Nombre d'actions annulées au cours des 24 derniers mois ⁽²⁾ :	0
Nombre de titres détenus en portefeuille ⁽¹⁾ :	696 307
Valeur comptable du portefeuille ⁽¹⁾ :	27 220 793,06 €
Valeur de marché du portefeuille ⁽¹⁾ :	25 909 583,47 €
⁽¹⁾ À la date du 31 janvier 2008.	
⁽²⁾ Les 24 derniers mois précédant la date du présent rapport.	

Opérations réalisés au titre de la dernière autorisation (du 28 février 2007 au 31 janvier 2008) :

	Animation du titre	Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés	Total
Achats			
Nombre d'actions	983 332	660 000	1 643 332
Prix	38,51 €	37,77 €	38,22 €
Montant total	37 872 516,52 €	24 927 491,79 €	62 800 008,31 €
Volume des actions utilisées	-	-	-
Ventes/transferts			
Nombre d'actions	1 010 554	-	1 010 554
Prix	38,54 €	-	38,54 €
Montant total	38 945 676,31 €	-	38 945 676,31 €

La Société n'a pas utilisé de produits dérivés dans le cadre de ce programme de rachat d'actions.

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune réallocation à d'autres finalités depuis l'autorisation consentie par l'Assemblée générale du 6 juin 2007.

27

AUTRES DOCUMENTS

271	DESCRIPTIF DU PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS	276
27.1.1	Bilan du précédent programme	276
27.1.2	Répartition par objectifs des titres détenus au jour de la publication du présent descriptif	276
27.1.3	Nouveau programme de rachat d' actions	276
272	INFORMATIONS PUBLIÉES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES DOUZE DERNIERS MOIS	277
273	RAPPORT FINANCIER ANNUEL	280
27.3.1	Comptes annuels	280
27.3.2	Comptes consolidés	280
27.3.3	« Rapport de gestion » de l' article 222-3-3° du règlement général de l' AMF	280
27.3.4	Rapports des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et consolidés	280
274	MONTANT DES HONORAIRES VERSÉS À CHACUN DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET AUX MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX	280

Les documents sont intégrés au document de référence pour bénéficier des dispenses de publications séparées prévues par le règlement général de l'AMF.

27.1 DESCRIPTIF DU PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS

27.1.1 Bilan du précédent programme

Déclaration des opérations réalisées sur actions propres du 30 avril 2007 au 31 janvier 2008 :

Pourcentage de capital auto-détenu de manière directe et indirecte ⁽¹⁾	0,82 %
Nombre d'actions annulées au cours des 24 derniers mois ⁽²⁾	0
Nombre de titres détenus en portefeuille ⁽¹⁾	696 307
Valeur comptable du portefeuille ⁽¹⁾	27 220 793,06 euros
Valeur de marché du portefeuille ⁽¹⁾	25 909 583,47 euros

(1) À la date du 31 janvier 2008.

(2) Il s'agit des 24 derniers mois précédant la date de publication du descriptif du programme.

	Flux bruts cumulés ⁽¹⁾	
	Achats	Ventes/Transferts
Nombre de titres	1 643 332	1 010 554
Cours moyen de transaction	38,215 €	38,539 €
Montants	62 800 008,31 €	38 945 676,31 €

(1) La période concernée débute le jour suivant la date à laquelle le bilan du précédent programme a été établi et se termine le 31 janvier 2008.

27.1.2 Répartition par objectifs des titres détenus au jour de la publication du présent descriptif

Nombre de titres détenus de manière directe et indirecte : 696 307 actions représentant 0,82 % du capital de la société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- Animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité AFEI : 36 307
- Opérations de croissance externe : 0
- Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés : 660 000
- Couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions : 0
- Annulation : 0

27.1.3 Nouveau programme de rachat d'actions

- Autorisation du programme : Assemblée générale du 4 juin 2008.
- Titres concernés : actions ordinaires
- Part maximale du capital dont le rachat est autorisé : 10 % du capital social le cas échéant ajusté afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée de l'autorisation. Compte tenu du nombre d'actions déjà détenues s'élevant à 696 307 (soit 0,82 % du capital), le nombre maximum d'actions pouvant être achetées sera de 7 708 011,3 actions (soit 9,18 % du capital) sauf à céder ou à annuler les titres déjà détenus.
- Prix maximum d'achat : 75 euros
- Objectifs :
 - Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action Ipsen par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AFEI admise par l'AMF ;

- Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du Groupe dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de la participation aux résultats de l'entreprise, au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou par attribution gratuite d'actions ;
- Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la société ;
- Assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;
- Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée par l'Assemblée générale du 4 juin 2008 dans sa dix-septième résolution.
- Durée de programme : 18 mois à compter de l'assemblée générale du 4 juin 2008 soit jusqu'au 4 décembre 2009.

27.2 INFORMATIONS PUBLIÉES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES DOUZE DERNIERS MOIS

Date	Objet	Support
02/05/2007	Avis de réunion valant avis de convocation de l'Assemblée générale annuelle du 6 juin 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0704763)
02/05/2007	Modalités de mise à disposition des documents préparatoires à l'Assemblée générale du 6 juin 2007	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
03/05/2007	Déclaration des droits de vote du mois d'avril 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
09/05/2007	Chiffre d'affaires du 1 ^{er} trimestre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0705821)
28/05/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois d'avril 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C0987)
07/06/2007	Déclaration des droits de vote du mois de mai 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
13/06/2007	Comptes sociaux et consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2006	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0708852)
25/06/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de mai 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C1184)
29/06/2007	Statuts Extrait de procès-verbal de l'Assemblée générale du 06/06/2007	Grefe du tribunal de commerce (dépôt n° 57338)
29/06/2007	Comptes sociaux de l'exercice clos le 31/12/2006	Grefe du tribunal de commerce (dépôt n°30997)
29/06/2007	Comptes consolidés de l'exercice clos le 31/12/2006	Grefe du tribunal de commerce (dépôt n°31584)
09/07/2007	Déclaration des droits de vote du mois de juin 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
09/07/2007	Bilan semestriel du contrat de liquidité	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
01/08/2007	Chiffre d'affaires pour le premier semestre 2007 et objectifs financiers pour le second semestre 2007	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/08/2007	Déclaration des droits de vote du mois de juillet 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)

Date	Objet	Support
06/08/2007	Chiffre d'affaires du 2 ^e trimestre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0712403)
09/08/2007	Increlex [®] obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
23/08/2007	Ipsen cède à GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort [®] pour la France, Monaco et Andorre	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
29/08/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de juin 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C1965)
29/08/2007	Résultats du Groupe Ipsen pour le premier semestre 2007 et objectifs financiers pour l'année 2007	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
31/08/2007	Somatuline [®] Depot obtient l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis pour le traitement de l'acromégalie	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
04/09/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de juillet 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C2002)
06/09/2007	Déclaration des transactions sur actions propres réalisées le 04/09/2007	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
12/09/2007	Déclaration des droits de vote du mois d'août 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
17/09/2007	Comptes semestriels de l'exercice 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0714220)
17/09/2007	Un laboratoire pharmaceutique majeur prend une option de licence exclusive sur le BA058, une molécule licenciée par Ipsen à Radius en 2005	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
17/09/2007	bioMérieux et Ipsen signent un accord dans le domaine du théranostic pour développer un test accompagnant un nouveau traitement du cancer du sein	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
01/10/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois d'août 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C2203)
04/10/2007	Déclaration des droits de vote du mois de septembre 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
15/10/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de septembre 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C2291)
17/10/2007	Additif à la publication des comptes semestriels	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0715571)
31/10/2007	Ipsen étend son accord avec Debiopharm pour la commercialisation exclusive de Décapeptyl [®] (triptoréline pamoate) en Europe et certains autres territoires	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/11/2007	Chiffre d'affaires au 30 septembre 2007	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
14/11/2007	Chiffre d'affaires du 3 ^e trimestre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0717295)
19/11/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois d'octobre 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C2557)
20/11/2007	Celera et Ipsen concluent un accord de collaboration pour développer des tests pharmacogénomiques	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
04/12/2007	Nouvelle collaboration entre Ipsen et Erasmus MC dans le domaine de l'endocrinologie	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/12/2007	Ipsen accorde à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport [®] dans les indications esthétiques et dermatologiques au Brésil, en Argentine et au Paraguay	Communiqué de presse www.ipsen.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)

Date	Objet	Support
06/12/2007	Ipsen et Medicis annoncent le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Reloxin® en médecine esthétique auprès de la FDA	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/12/2007	Ipsen dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique auprès des autorités réglementaires américaines dans la dystonie cervicale pour Dysport®	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
20/12/2007	Ipsen annonce son calendrier financier pour 2008	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
21/12/2007	Déclaration des transactions sur actions propres réalisées du 18 au 20 décembre 2007	Communiqué de presse www.ipson.com
26/12/2007	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de novembre 2007	www.amf-france.org (décision n° 207C2870)
28/12/2007	Déclaration des transactions sur actions propres réalisées du 21 au 27 décembre 2007	Communiqué de presse www.ipson.com
03/01/2008	Déclaration des transactions sur actions propres réalisées au mois de Décembre 2007	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
03/01/2008	Deux ans après son introduction en Bourse, Ipsen intègre l'indice SBF 120	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
10/01/2008	Déclaration des droits de vote du mois de décembre 2007	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
11/01/2008	Partenariat stratégique de recherche entre Ipsen et le Salk Institute	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
15/01/2008	Bilan semestriel du contrat de liquidité	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
21/01/2008	Déclaration mensuelle des opérations réalisées par Ipsen sur ses propres titres au cours du mois de décembre 2007	www.amf-france.org (décision n° 208C0131)
31/01/2008	La FDA valide le dépôt de la demande de mise sur le marché de Dysport® aux États-Unis dans la dystonie cervicale	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
31/01/2008	Ipsen : chiffre d'affaires au 31 décembre 2007	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
06/02/2008	Chiffre d'affaires du 4 ^e trimestre 2007	www.balo.journal-officiel.gouv.fr (avis n°0800805)
12/02/2008	Nouveaux résultats cliniques pour la formulation 6-mois de Décapeptyl® dans le traitement du cancer avancé de la prostate	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
15/02/2008	Déclaration des droits de vote du mois de janvier 2008	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
21/02/2008	L'EMA recommande l'autorisation de mise sur le marché du produit d'Ipsen Adenuric® (febuxostat) pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
25/02/2008	Le citrate de torémifène 80 mg satisfait le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires de l'étude clinique de phase III chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé sous hormonothérapie anti-androgénique	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
27/02/2008	Résultats du Groupe Ipsen pour l'année 2007 et prévisions de résultats pour l'année 2008	Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)
07/03/2008	Déclaration des droits de vote du mois de février 2008	Dépôt AMF Communiqué de presse www.ipson.com Diffuseur professionnel (Information réglementée)

27.3 RAPPORT FINANCIER ANNUEL

27.3.1 Comptes annuels

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007 figurent aux chapitres 20.2.1 et 20.2.2 du présent document de référence.

27.3.2 Comptes consolidés

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2007 figurent aux chapitres 20.1.1 à 20.1.5 du présent document de référence.

27.3.3 « Rapport de gestion » de l'article 222-3-3° du règlement général de l'AMF

27.3.3.1 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, du résultat et de la situation financière de la Société et de celles du Groupe qu'elle consolide, ainsi qu'une description de ses principaux risques et incertitudes

Ces informations figurent aux chapitres 3, 4, 6.2 et 9 du présent document de référence.

27.3.3.2 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Ces informations figurent au chapitre 18.5 du présent document de référence.

27.3.3.3 Informations relatives au bilan du fonctionnement du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice

Ces informations figurent au chapitre 27.1.1 du présent document de référence.

27.3.3.4 Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel

Cette déclaration figure au chapitre 1 du présent document de référence.

27.3.4 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes annuels et consolidés

Ces rapports figurent aux chapitres 20.1.6 et 20.2.3 du présent document de référence.

27.4 MONTANT DES HONORAIRES VERSÉS À CHACUN DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET AUX MEMBRES DE LEURS RÉSEAUX

Ces informations figurent au chapitre 2.3 du présent document de référence.



Ipsen
42, rue du Docteur Blanche
75016 Paris

Téléphone : +33 1 44 30 43 43
Télécopie : +33 1 44 30 43 21

www.ipsen.com

