

diaxonhit

Specialty Diagnostic Solutions

Société anonyme au capital de 987.146,11 euros
Siège social : 63-65 boulevard Masséna – 75013 Paris
414 488 171 RCS Paris

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 8 septembre 2014 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Des exemplaires du document de référence sont disponibles sans frais auprès de Diaxonhit, 63-65 boulevard Masséna, 75013 Paris, ainsi que sur les sites Internet de Diaxonhit (<http://www.diaxonhit.com>) et de l'Autorité des marchés financiers (<http://www.amf-france.org>)

Sommaire

CHAPITRE 1 PRESENTATION DU GROUPE DIAXONHIT

1.1 Informations financières clés.....	5
1.2 Histoire et organisation du groupe	8
1.3 Présentation générale de l'activité	13
1.4 Propriétés immobilières, laboratoires et équipements.....	23

CHAPITRE 2 DESCRIPTION DES ACTIVITES

2.1 Le diagnostic <i>in vitro</i>	26
2.2 La stratégie de la Société.....	30
2.3 Plateforme technologique.....	32
2.4 Les produits de Diaxonhit.....	41
2.5 Aspects réglementaires.....	60
2.6 Remboursement des produits de diagnostic	63
2.7 La concurrence dans le domaine du diagnostic	64
2.8 Recherche et développement, brevets et licences.....	65

CHAPITRE 3 FACTEURS DE RISQUES

3.1 Risques liés à l'activité de la société	70
3.2 Risques liés à la propriété intellectuelle.....	78
3.3 Risques industriels et liés à l'environnement	80
3.4 Risques financiers	81
3.5 Procédures judiciaires et d'arbitrage	84
3.6 Assurance et couverture des risques	84

CHAPITRE 4 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.1 Code de référence.....	87
4.2 Composition et fonctionnement du Directoire	87
4.3 Fonctionnement et Composition du Comité de Direction	89
4.4 Composition et fonctionnement du Conseil de surveillance	90
4.5 Rémunérations et avantages.....	96
4.6 Comités spécialisés	102
4.7 Conflits d'intérêts et opérations avec les apparentés	105
4.8 Déclarations concernant les organes de direction et de surveillance.....	107

CHAPITRE 5 COMMENTAIRES SUR L'ACTIVITE DE L'EXERCICE

5.1 Examen de la situation financière de l'exercice 2013.....	109
5.2 Informations sur les participations	115
5.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	116
5.4 Perspectives et tendances.....	116
5.5 Politique de distribution des dividendes	117
5.6 Effectifs du groupe.....	118
5.7 Contrats importants.....	119

CHAPITRE 6 COMPTES CONSOLIDES DE LA SOCIETE

6.1 Bilan consolidés au 31 décembre 2013	126
6.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2013	127
6.3 Tableau de variations des capitaux propre consolidés au 31 décembre 2013	128
6.4 Tableau des flux de trésorerie consolidés au 31 décembre 2013.....	129
6.5 Notes annexes aux comptes consolidés au 31 décembre 2013	130
6.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2013...159	

CHAPITRE 7 INFORMATIONS SUR LA SOCIETE ET SON CAPITAL

7.1 Capital social	162
7.2 Principaux actionnaires.....	181
7.3 Nantissements d'actions de la Société	182
7.4 Acte constitutif et statuts.....	182

CHAPITRE 8 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

8.1 Attestation de la personne responsable du document de référence	190
8.2 Contrôleurs légaux des comptes.....	191
8.3 Informations provenant de tiers.....	192
8.4 Documents incorporés par référence.....	192
8.5 Documents accessibles au public.....	193
8.6 Glossaire	194
8.7 Table de concordance avec le schéma de l'annexe I du règlement (CE) n°809/2004 du 24 avril 2004	200

Chapitre 1 Présentation du groupe Diaxonhit

1.1 Informations financières clés	5
1.1.1 Comptes consolidés audités des trois derniers exercices	5
1.1.2 Comptes pro-forma au 31 décembre 2012	7
1.2 Histoire et organisation du groupe	8
1.2.1 Dénomination sociale et siège social	8
1.2.2 Historique de la Société	8
1.2.3 Organisation du groupe	11
1.2.4 Principales filiales de l'émetteur	11
1.3 Présentation générale de l'activité	13
1.3.1 Activités commerciales.....	13
1.3.2 Savoir-faire et plateformes technologiques.....	14
1.3.3 Développement et portefeuille de produits	14
1.3.4 Evénements marquants intervenus depuis le début de l'année 2013	16
1.4 Propriétés immobilières, laboratoires et équipements	23
1.4.1 Propriétés immobilières louées	23
1.4.2 Investissements	23

Chapitre 1 Présentation du groupe Diaxonhit

Dans le présent document de référence, l'expression « **Diaxonhit** » ou la « **Société** » désigne la société DIAXONHIT et l'expression le « **Groupe** » désigne la société DIAXONHIT et ses filiales.

1.1 Informations financières clés

Le tableau ci-dessous présente un résumé des résultats financiers des comptes consolidés audités au titre des exercices clos le 31 décembre 2011, 2012 et 2013. Ces comptes ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France.

Ces données doivent être lues en conjonction avec le chapitre 6 du présent document de référence et avec les comptes audités et les notes annexes qui s'y rattachent.

Acquisition d'InGen BioSciences et comptes pro-forma au 31 décembre 2012

Les informations présentées ci-après ne sont pas complètement représentatives des performances du Groupe dans la mesure où l'ensemble des sociétés InGen BioSciences, InGen et Gamma (ci-après le « **Groupe IBS** ») n'a été acquis qu'au 14 décembre 2012. Ainsi, les comptes consolidés audités au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 intègrent les informations du Groupe IBS sur une année pleine et les données issues des états financiers présentés au 31 décembre 2012 intègrent donc le Groupe IBS acquis avant la fin de l'exercice de la manière suivante :

- au niveau du compte de résultat : les produits et les charges encourus par le Groupe IBS entre le 15 et le 31 décembre 2012 se cumulent aux produits et charges comptabilisés par Diaxonhit et sa filiale américaine entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012 ;
- au niveau du bilan : l'évolution des postes du bilan consolidé du Groupe IBS entre le 15 décembre et le 31 décembre 2012 s'ajoute aux variations constatées chez Diaxonhit et sa filiale américaine entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012.

Néanmoins les données pro-forma présentées au chapitre 1.1.2 du présent document de référence intègrent les éléments du Groupe IBS sur un exercice social complet, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2012.

Collaboration avec Allergan

Par ailleurs, la collaboration entre la Société et Allergan s'achèvera progressivement au cours de l'année 2014, Allergan finançant les derniers travaux pour un montant total de 2,5 millions de dollars. En conséquence, la Société ne percevra plus les revenus correspondants à ce partenariat à partir du 1^{er} janvier 2015.

1.1.1 Comptes consolidés audités des trois derniers exercices

Comptes de résultat consolidés

Eléments de comptes de résultat consolidés	31 décembre (audité)		
	2011	2012	2013
	(en milliers d'Euros)		
Ventes de produits de diagnostic in vitro	-	691	26.326
Produits de recherche et développement	4.978	4.375	4.174
<i>Dont produits récurrents</i>	4.978	4.375	4.174
<i>Dont produits non récurrents</i>	-	-	-
Autres produits	11	16	248
Subventions de recherche et développement	3	305	468
Total des produits	4.993	5.387	31.216

Dépenses de recherche et développement	(7.717)	(6.983)	(7.346)
<i>Dont charges récurrentes</i>	(7.717)	(6.983)	(7.346)
<i>Dont charges non récurrentes</i>	-	-	-
Frais marketing et commerciaux	(1.508)	(898)	(7.932)
<i>Dont amortissements des actifs incorporels issus d'acquisition</i>	-	-	(1.340)
Frais généraux et administratifs	(3.863)	(3.531)	(6.495)
Total des dépenses opérationnelles	(13.088)	(11.412)	(21.774)
Résultat opérationnel	(8.095)	(6.474)	(6.775)
Produits (frais) financiers (net)	157	16	40
Gain (perte) de change	227	(184)	(124)
Produits (charges) exceptionnels (net)	(491) ¹	-	(21)
Résultat avant impôt	(8.202)	(6.643)	(6.881)
Produits (charge) d'impôts	1.103	943	1.137
Dotations aux amortissements des écarts d'acquisition	-	(71)	(250)
Résultat net	(7.099)	(5.770)	(5.994)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	33.670.511	35.941.997	56.922.318
Résultat net de base par action (en euro)	(0,21)	(0,16)	(0,11)
Résultat net dilué par action (en euro)	(0,21)	(0,16)	(0,11)

¹ Ce montant correspondant à des charges non récurrentes liées à la réorganisation de la filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc. (voir la note 24 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2011). Par ailleurs, une provision pour restructuration pour un montant de 121 milliers d'euros (correspondant aux indemnités à verser aux salariés) ainsi qu'une provision pour risques et charges pour un montant de 193 milliers d'euros (correspondant aux loyers jusqu'à la fin du bail) ont été comptabilisées au bilan (voir la note 4 f de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2011).

Bilans consolidés

Eléments de bilans consolidés	31 décembre (audité)		
	2011	2012	2013
	(en milliers d'Euros)		
<i>Eléments d'actif</i>			
Ecart d'acquisition net ¹	-	16.850	2.757
Disponibilités et valeurs mobilières de placement ²	12.925	9.802	5.693
Total de l'actif	17.603	38.494	33.414
<i>Eléments de passif</i>			
Total dettes à court terme	3.404	11.299	10.526
Total dettes à long terme (part à plus d'un an)	-	2.125	1.523
Obligations convertibles	-	-	-
Provision pour remboursement des obligations convertibles	-	-	-
Total des capitaux propres	13.567	23.658	19.565

¹ Au 31 décembre 2012, l'affectation de l'écart d'acquisition n'a pas été réalisé du fait de la proximité entre la date de clôture de l'exercice et l'acquisition du groupe InGen Biosciences au 31 décembre 2012. Depuis l'acquisition le Groupe a procédé à des analyses complémentaires en vue d'apprécier de façon définitive la valeur des actifs et passifs identifiés de la société acquise. Ainsi le poste « Immobilisations Incorporables » a été réévalué de 12.863 milliers d'euros au titre des contrats de distribution et relation client, et de 979 milliers d'euros au titre des développements en cours, ramenant l'écart d'acquisition d'InGen Biosciences à 3.078 milliers d'euros dans les comptes consolidés au 31 décembre 2013 (voir chapitre 6 du présent document de référence).

² Le 18 juin 2014, Diaxonhit a procédé à une émission d'OCABSA pour un montant total de 10 millions d'euros (voir chapitre 7.1.4.2 du présent document de référence) qui modifie la structure financière de la Société. Ce montant vient renforcer la trésorerie disponible à l'actif, et apparaît en dette sous forme d'obligations convertibles au passif.

Flux de trésorerie consolidée

Eléments de tableau de variation des flux de trésoreries	31 décembre (audité)		
	2011	2012	2013
	(en milliers d'Euros)		
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6.023)	(4.447)	(4.901)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(72)	(5.746)	(213)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	(6.670)	7.123	1.127

1.1.2 Comptes pro-forma au 31 décembre 2012

Comptes de résultat pro-forma

Eléments de comptes de résultat pro-forma (montants en milliers d'euros)	Diaxonhit	InGen BioSciences	Pro-forma
	2012 (audités)	du 01/01/12 au 14/12/12	2012
Ventes de produits de diagnostic in vitro	691	23 125	23 781
Produits de recherche et développement	4 375	-	4 375
Autres produits	16	736	16
Subventions de recherche et développement	305	-	449
Total des produits	5 387	23 861	28 620
Coût d'achat des marchandises	(449)	(13 783)	(14 195)
Dépenses de recherche et développement	(6 983)	(442)	(7 978)
Frais marketing et commerciaux	(898)	(5 428)	(7 658)
Frais généraux et administratifs	(3 531)	(3 940)	(6 113)
Total des dépenses opérationnelles	(11 412)	(9 810)	(21 749)
Résultat opérationnel	(6 474)	268	(7 323)
Produits (frais) financiers (net)	16	(25)	(23)
Gain (perte) de change	(184)	249	102
Produits (charges) exceptionnels (net)	-	26	179
Résultat avant impôt	(6 642)	518	(7 065)
Produits (charge) d'impôts	943	-	1 139
Dotation aux amortissements des écarts d'acquisition	(71)	(56)	(308)
Résultat net	(5 770)	461	(6 235)

Une information détaillée des comptes pro forma 2012 et le rapport établi par les contrôleurs légaux sur lesdits comptes figurent dans le document de référence enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro R.14-011 en pages 155 à 158 et sont intégrés par référence au présent document de référence conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809-2004.

1.2 Histoire et organisation du groupe

1.2.1 Dénomination sociale et siège social

La dénomination sociale de la Société est Diaxonhit. Le siège social de la Société se situe à Paris, 63-65 boulevard Masséna, 75013.

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 414 488 171. Son code NAF est le 731 Z. Il correspond à l'activité de Recherche – Développement en sciences physiques et naturelles.

La Société a été constituée sous la forme d'une société anonyme à Conseil d'administration le 15 octobre 1997. L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 27 juillet 2000 a modifié le mode d'administration et de direction de la Société et a opté pour la forme d'une société à Directoire et Conseil de surveillance, soumise notamment aux articles L. 225-57 à L. 225-93 du Code de commerce.

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 20 novembre 1997 pour une durée maximale de 99 ans à compter de cette date, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 14 décembre 2012, a modifié la dénomination sociale de la Société en « Diaxonhit » au lieu de « Exonhit S.A. ».

Elle est régie par le droit français.

L'exercice social commence le 1^{er} janvier et se clôture le 31 décembre de chaque année.

1.2.2 Historique de la Société

Les dates clé de l'évolution de la Société sont rappelées ci-dessous :

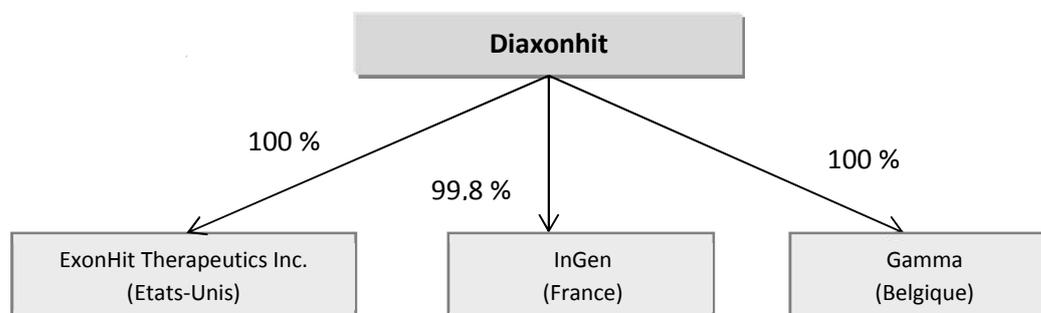
- 1997 • Création d'ExonHit Therapeutics sous la forme d'une société anonyme de droit français et immatriculation en novembre 1997
- 1998 • Premiers brevets revendiquant les méthodes et les produits permettant d'évaluer l'expression du génome dans toute sa diversité
- 2000 • Création d'une filiale aux Etats-Unis dans l'Etat du Maryland
- Signature d'un accord de recherche avec bioMérieux
- 2002 • Signature d'un accord de collaboration avec la société pharmaceutique américaine Allergan
- 2005 • Signature d'un accord de collaboration stratégique avec bioMérieux dans le domaine du diagnostic des cancers du sein et du côlon
- Signature d'accords de fabrication et de distribution de biopuces avec Agilent et Affymetrix, les deux sociétés les plus importantes sur ce marché
- Les actions ExonHit Therapeutics sont introduites sur Alternext le 17 novembre 2005.
- 2006 • ExonHit Therapeutics et Agilent étendent leur collaboration : Agilent prend en charge la promotion et la vente directe des biopuces SpliceArray™ dans le monde entier
- Production d'une nouvelle carte de l'expression du génome humain et des outils pour son étude
- Concession à Merck d'une licence de son brevet sur les biopuces à contenu d'épissage
- Cession de titres par les actionnaires historiques pour un montant de 6,5 millions d'euros
- Attribution gratuite de bons de souscription d'actions (« **BSA** »)
- Emission d'obligations convertibles pour un montant de plus de 13,5 millions d'euros
- Mise en place d'un Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options (« **PACEO** »)
- 2007 • bioMérieux et ExonHit Therapeutics initient leur troisième programme diagnostique : dépistage sanguin des cancers de la prostate
- Identification d'un panel de gènes pour le diagnostic sanguin d'Alzheimer
- Lancement des biopuces SpliceArray™ permettant d'analyser l'intégralité des variants du génome humain

- Entrée en essais cliniques de Phase I de la première molécule issue de la collaboration avec Allergan
 - Obtention de l'accord des autorités réglementaires pour initier une étude de phase II de la molécule EHT 0202 dans la maladie d'Alzheimer
 - Levée de 3,2 millions d'euros à la suite à l'exercice partiel des BSA attribués en 2006
 - Levée de 6,3 millions d'euros dans le cadre du tirage de deux tranches du PACEO mis en place en 2006
- 2008
- Lancement des produits SpliceArray™ rat et souris
 - D^r Loïc Maurel est nommé Président du Directoire d'ExonHit Therapeutics
- 2009
- Partenariat exclusif avec Xentech dans le domaine des services de profilage moléculaire
 - Renouvellement et extension du contrat de collaboration avec Allergan
 - Résultats prometteurs de l'étude Alzheimer de phase IIA pour EHT 0202.
 - Levée de 1,45 million d'euros par exercice des BSA attribués en 2008
 - Accord de licence pour EHT Dx14, un nouveau test diagnostique du cancer du sein découvert par l'Institut Gustave Roussy grâce à l'utilisation des produits SpliceArray™
 - Mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Natixis Securities
 - Achèvement des études de phase I pour EHT / AGN 0001
 - Annonce du lancement du test AclarusDx™ Alzheimer (anciennement EHT Dx21) fin 2009
 - Nomination de Hervé Duchesne de Lamotte à la fonction de directeur administratif et financier
 - Levée de 15,6 millions d'euros par voie d'émission d'actions nouvelles
- 2010
- Exonhit Therapeutics choisie pour faire partie du consortium européen « Initiative Médicaments Innovants » sur la maladie d'Alzheimer
 - Addition d'un nouveau programme thérapeutique à sa collaboration avec Allergan
 - Signature d'un accord de licence entre Allergan et Bristol-Myers Squibb pour EHT / AGN 0001
 - Arrêt des travaux avec bioMérieux dans le cancer du côlon
 - Obtention du label « Entreprise Innovante » d'OSEO
 - Signature d'un accord avec Genmab sur de nouveaux variants d'épissage dans le cancer du sein
 - Levée de 1,43 million d'euros dans le cadre d'une augmentation de capital réservée
 - Finalisation et résiliation d'un accord en vue d'acquiescer la société RedPath Integrated Pathology Inc.
- 2011
- Obtention de deux subventions du Gouvernement Fédéral américain
 - Obtention du marquage CE d'AclarusDx®
 - Changement de dénomination sociale de « ExonHit Therapeutics » en « Exonhit »
 - Signature d'un accord avec Almac Diagnostics Limited, laboratoire de référence pour l'analyse des échantillons testés avec AclarusDx®
 - Succès de la validation clinique d'EHT Dx14
 - Réussite d'un projet de séquençage haut débit en partenariat avec BGI
 - Levée de 1,49 million d'euros d'une augmentation de capital réservée dans le cadre de la Loi TEPA
 - Lancement d'une seconde augmentation de capital réservée dans le cadre de la Loi TEPA
 - Avancées significatives sur l'EHT/AGN 0001 développé en collaboration avec Allergan ainsi que sur l'AclarusDx® et l'EHT Dx14
 - Signature d'un accord de recherche avec Pfizer pour l'identification de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer
 - Approbation aux Etats-Unis de l'essai clinique destiné à évaluer AclarusDx®
 - Renouvellement de la collaboration stratégique avec Allergan
 - Remboursement de l'emprunt obligataire convertible émis en novembre 2006
 - Démarrage de l'étude observationnelle en France sur l'AclarusDx®
- 2012
- Obtention d'une subvention de la Communauté Européenne dans le cadre du consortium Responsify
 - Levée de 0,45 million d'euros par voie d'une augmentation de capital réservée dans le cadre de la Loi TEPA
- Obtention d'OSEO d'une aide de 1,93 million d'euros dans le cadre du projet TEDAC de médecine personnalisée dans le cancer

- Levée de 4,4 millions d'euros par voie d'une augmentation de capital réservée dans le cadre d'un placement privé
 - Levée complémentaire de 1,7 million d'euros par voie d'une seconde augmentation de capital réservée dans le cadre d'un placement privé
 - Acquisition du groupe InGen BioSicences, premier distributeur indépendant de diagnostics *in-vitro* sur le marché français et naissance du groupe Diaxonhit, acteur intégré français du diagnostic *in-vitro*
 - Changement de dénomination sociale de « Exonhit » en « Diaxonhit »
- 2013
- Mise en place d'un Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options (« PACEO ») avec la Société Générale
 - Diaxonhit est informée par Allergan de la décision de Bristol-Myers Squibb d'arrêter le développement de l'EHT/AGN 0001
 - Attribution par l'Etablissement Français du Sang de quatre appels d'offres publics nationaux à InGen
 - Diaxonhit remporte un appel d'offre public lancé par l'Assistance Public – Hôpitaux de Paris
 - Diaxonhit va commercialiser en Europe le test AlloMap® de CareDx (anciennement XDx Inc.) dans la transplantation cardiaque après finalisation d'un accord de licence exclusif
 - Croissance des revenus semestriels de Diaxonhit à 15,9 millions d'euros
 - Diaxonhit renforce son offre dans le domaine du contrôle qualité des laboratoires d'analyse biologique
 - Diaxonhit signe un accord de partenariat exclusif avec le groupe japonais TOSOH pour la commercialisation d'automates d'immunoanalyse
 - Diaxonhit réoriente sa R&D et poursuit son recentrage vers le diagnostic de spécialités
- 2014
- Diaxonhit signe un accord de distribution avec SAMSUNG Division « Health Medical Equipment » pour la commercialisation de tests diagnostic délocalisé
 - Croissance du chiffre d'affaires 2013 à 30,5 millions d'euros, augmentation de 11% des ventes de diagnostics *in vitro*
 - Diaxonhit répond aux conditions d'éligibilité du PEA-PME
 - Diaxonhit reçoit de Bpifrance un financement de 1,73 million d'euros pour développer le diagnostic compagnon d'un vaccin thérapeutique contre le Sida dans le cadre du projet PROTHEVIH
 - Diaxonhit et CareDx présentent de nouvelles publications sur AlloMap® au congrès annuel de l'ISHLT à San Diego
 - Diaxonhit réalise une émission d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions par voie d'offre au public pour un montant d'emprunt total d'environ 10 millions d'euros
 - Diaxonhit annonce la première commercialisation européenne du test AlloMap réalisé dans le laboratoire de référence de CareDx pour un patient allemand

1.2.3 Organisation du groupe

A la date d'établissement du présent document de référence, l'organigramme du Groupe Diaxonhit se présente comme suit :



1.2.4 Principales filiales de l'émetteur

Le tableau ci-dessous présente les filiales et participations au 31 décembre 2013 :

FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants exprimés en euros)	CAPITAL SOCIAL	RESERVES ET REPORTS A NOUVEAUX	QUOTE PART DU CAPITAL DETENUE (en %)	CHIFFRE D'AFFAIRE DU DERNIER EXERCICE CLOS	RESULTAT DU DERNIER EXERCICE CLOS	VALEUR DES TITRES		PREIS ET AVANCES	
						Brute	Nette	Brut	Net
RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS									
Filiales (Plus de 50 % du capital détenu)									
- EXONHIT THERAPEUTICS INC	7	(3 165 435)	100%	305 264	(191 931)	6 262 294	-	5 372 719	2 022 458
- INGEN	38 112	2 937 311	100%	26 217 139	1 483 512	5 030 781	-	-	-
- GAMMA	393 845	(393 978)	100%	566 558	28 375	304 583	-	217 087	217 087

Le 14 décembre 2012, la Société a acquis 100% des actions de la société InGen BioSciences, société anonyme de droit français à directoire et Conseil de surveillance au capital social de 965.472 euros, immatriculée depuis le 22 mai 2003 au registre du commerce et des sociétés d'Evry sous le numéro 440 153 237. La société InGen BioSciences détenait 100% du capital des sociétés InGen et Gamma.

Afin de renforcer les synergies entre les activités et les équipes des deux sociétés et dans une optique de simplification de l'organigramme du Groupe, Diaxonhit, en sa qualité d'actionnaire unique, a procédé le 29 novembre 2013 à la dissolution sans liquidation d'InGen BioSciences emportant transmission universelle de son patrimoine à la Société. En conséquence, les sociétés InGen et Gamma, décrites ci-dessous, sont devenues filiales à 100% de la Société. Cette opération a été réalisée juridiquement le 31 décembre 2013 à l'issue du délai d'opposition des créanciers.

1.2.4.1 InGen

Diaxonhit est l'actionnaire majoritaire de la société International Genetic Technologies InGen, société anonyme de droit français à Conseil d'administration au capital social de 38.112,25 euros, immatriculée depuis le 17 janvier 2007 au registre du commerce et des sociétés d'Evry sous le numéro 389 318 023.

Créée en 1993, InGen est devenue l'un des leaders du marché du diagnostic in vitro français, reconnue en particulier dans les domaines des maladies infectieuses et de l'immunologie. La qualité de son offre de produits et de son support contribue à la réputation de la société auprès de ses clients.

L'offre de produits couvre un large panel de pathologies dans le but d'apporter des solutions « clés en main » aux équipes médicales dans les domaines suivants :

- Bactériologie
- Virologie
- Parasitologie
- Mycologie
- Auto-immunité
- Hormonologie
- Contrôle de qualité
- Transplantation
- Maladies génétiques

En 2006, InGen a été acquise par la société ABAG, renommée InGen BioSciences en 2008. Elle fait aujourd'hui partie du groupe Diaxonhit.

InGen a poursuivi son développement sur l'exercice 2013, affichant un chiffre d'affaires de 26.217 milliers d'euros contre un chiffre d'affaires de 23.686 milliers d'euros l'année précédente. Elle a enregistré un bénéfice net de 1.484 milliers d'euros, contre un bénéfice net de 1.600 milliers d'euros en 2012. Le montant total de ses fonds propres s'élève à 4.459 milliers d'euros au 31 décembre 2013 contre 2.975 milliers d'euros au 31 décembre 2012.

Diaxonhit et sa filiale InGen sont liées par une série d'accords de services et de prix de transferts.

1.2.4.2 Gamma

En juin 2011, InGen Biosciences a fait l'acquisition de la société belge Gamma, poursuivant ainsi son objectif d'apporter des solutions concrètes au corps médical et de renforcer sa présence à l'international.

Gamma est l'entité productrice du test propriétaire Tétanos Quick Stick® ("TQS") qu'elle livre à InGen dans le cadre de la commercialisation en France. La fabrication du TQS étant sous-traitée, Gamma n'a pas de collaborateurs en propre et son fonctionnement est assuré par des collaborateurs du groupe.

Diaxonhit et sa filiale à 100% Gamma sont liées par une série d'accords de services et de prix de transferts.

1.2.4.3 Exonhit Therapeutics Inc.

La Société possède une filiale détenue à 100%, Exonhit Therapeutics Inc., société américaine enregistrée dans l'Etat du Maryland (Etats-Unis).

Pour adapter l'organisation du groupe Diaxonhit à sa stratégie, les activités de laboratoire ont été regroupées sur un seul site à Paris. Dans ce cadre, l'entité américaine du Groupe a fait spécifiquement l'objet d'une réorganisation en juillet 2011 qui s'est traduite par la fermeture de ses laboratoires.

L'activité de cette filiale située à Rockville, Maryland, consiste essentiellement à gérer les aspects bioinformatiques des développements du groupe, en particulier le développement et la mise en œuvre des outils informatiques nécessaires à la conception du contenu des biopuces GWSA fabriquées Affymetrix, Inc. et des biopuces propriétaires fabriquées par Agilent Technologies, Inc., ainsi qu'à l'exploitation des données recueillies avec ces biopuces.

Exonhit Therapeutics Inc. a enregistré une perte nette de 255 milliers de dollars US au cours de l'exercice 2013, contre une perte de 327 milliers de dollars US en 2012. Le total des capitaux propres ressort à (4.620) milliers de dollars US au 31 décembre 2013 contre (4.300) milliers de dollars au 31 décembre 2012.

Diaxonhit et sa filiale à 100% Exonhit Therapeutics Inc. sont liées par une série d'accords de services et de prix de transferts.

1.3 Présentation générale de l'activité

Le groupe Diaxonhit est un acteur intégré français du Diagnostic In-Vitro, intervenant de la recherche à la commercialisation de produits diagnostiques de spécialités.

Avec ses nombreux partenariats et sa forte présence hospitalière, Diaxonhit a un réseau étendu de distribution. A travers sa filiale InGen, il commercialise et assure le service après-vente, principalement sous contrats d'exclusivité, de kits de diagnostic in vitro et d'automates de pointe, essentiellement dans les domaines de la transplantation, des maladies infectieuses et de l'auto-immunité, de produits de contrôle de qualité et de tests rapides, parmi lesquels Tétanos Quick Stick®, son produit propriétaire. InGen est notamment le leader en France de la commercialisation des tests HLA de Thermo-Fisher/One Lambda dont elle est le premier distributeur au niveau mondial.

Le groupe possède également un portefeuille diversifié de produits en développement, incluant à la fois des diagnostics innovants moléculaires et non-moléculaires, répartis sur trois grands domaines de spécialités : la transplantation, l'immuno-infectieux, et le cancer.

Diaxonhit a également deux contrats de R&D thérapeutique avec Allergan dans le domaine de l'ophtalmologie, de la douleur, et de la neurodégénérescence, et avec Boeringher-Ingelheim dans le domaine du cancer.

Diaxonhit est cotée sur NYSE Euronext Paris (Alternext : ALEHT/code ISIN : FR0004054427) depuis 2005 et fait partie de l'indice NYSE Alternext OSEO Innovation. La Société a également le label « Société Innovante » délivré par BPI France.

Basée à Paris avec sa filiale InGen localisée à Chilly-Mazarin (91), Diaxonhit possède également une filiale américaine à Gaithersburg dans le Maryland.

La société emploie un peu moins de 100 collaborateurs, dont une trentaine de scientifiques en R&D.

1.3.1 Activités commerciales

Par l'intermédiaire de sa filiale InGen, société établie en 1993, Diaxonhit est un des leaders du marché du diagnostic in-vitro français, reconnu en particulier dans le domaine de la transplantation.

L'offre de produits couvre un large panel de pathologies dans le but d'apporter des solutions « clés en main » aux équipes médicales dans le domaine de la transplantation, la micro-biologie, l'auto-immunité et le contrôle de qualité.

Diaxonhit est le leader en France des tests du HLA (Human Leucocyte Antigen - antigènes des leucocytes humains) qui permettent d'évaluer la compatibilité entre donneurs et receveurs dans le cadre de greffes d'organes et de moelle, ainsi que dans le monitoring de ces transplantations. Ces tests de diagnostic sont distribués en exclusivité pour One Lambda, leader mondial du HLA et filiale du groupe américain Thermo-Fischer Scientific, dont InGen est le plus gros distributeur au niveau mondial. Le contrat de distribution de ces tests arrive à échéance en fin d'année 2014, et Diaxonhit est actuellement en cours de discussion avec Thermo-Fisher/One Lambda pour le renouveler sur les prochaines années.

La Société distribue également des tests d'immuno-analyse pour des partenaires européens et américains et vend son test propriétaire, Tétanos Quick Stick® ("TQS"), test rapide utilisé en service d'urgence pour l'évaluation de la protection immunitaire des patients contre le tétanos. TQS est produit par Gamma, la filiale belge de Diaxonhit. Actuellement, les activités commerciales de la société sont essentiellement réalisées dans le cadre des activités de distribution, les ventes de produits propriétaires représentant moins de 5% du chiffre d'affaires.

En complément de la commercialisation de kits et réactifs, Diaxonhit met généralement à disposition de ses clients les équipements nécessaires pour effectuer les tests. La Société peut également vendre ou louer ces équipements à ses clients, auquel cas les kits et réactifs sont vendus à un prix moins élevé. La vente ou location d'équipement ne concerne qu'environ un tiers du parc d'automates installés et représente moins de 2% du chiffre d'affaires qui reste donc essentiellement récurrent. Dans le cadre de la mise à disposition, la Société loue les équipements nécessaires. Diaxonhit assure également le service après-vente de cette importante base d'automates, en particulier des équipements développés par Luminex et installés dans les laboratoires hospitaliers, les centres de transfusion sanguine (EFS) et les laboratoires d'analyses privés de biologie médicale.

Récemment, Diaxonhit a acquis une licence exclusive pour la commercialisation en Europe d'Allomap, un test moléculaire pour faciliter le suivi des greffés cardiaques développé par la société californienne CareDx qui le commercialise actuellement aux Etats-Unis. La réalisation même du test sera effectuée dans un laboratoire centralisé vers lequel seront envoyés les échantillons sanguins des patients. Le lancement d'Allomap intervient au cours de l'année 2014, et un premier patient allemand a déjà été testé en juin.

1.3.2 Savoir-faire et plateformes technologiques

La Société a mis au point des technologies propriétaires permettant d'exploiter des processus biologiques génomiques qui jouent un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la Société de construire une plateforme moléculaire de découverte de diagnostics innovants et de nouveaux médicaments.

La Société utilise ainsi des biopuces dont le contenu est propriétaire et qui sont intégrées à sa plateforme de découverte. Celle-ci, combinée au savoir-faire de Diaxonhit pour identifier les séquences d'événements moléculaires et cellulaires associées aux maladies (difficilement détectables au moyen d'autres technologies) permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux biomarqueurs. Aujourd'hui, cette plateforme est utilisée uniquement pour le développement de certains tests de diagnostic par sa capacité à permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs.

Par ailleurs, une activité de développement protéomique est mise en œuvre à travers une plateforme technique permettant l'identification de protéines jusqu'à leur sélection et utilisation dans un test de diagnostic. Cette plateforme permet l'identification de protéines bactériennes, le clonage des gènes d'intérêt, la production, la purification et l'évaluation des protéines identifiées.

Des brevets portant à la fois sur la plateforme génomique et ses applications sont déjà accordés aux Etats-Unis et en Europe. Ces brevets couvrent non seulement la mise au point et la conception d'outils de recherche, notamment des biopuces, mais aussi leurs applications dans des domaines aussi fondamentaux que les diagnostics, les traitements médicamenteux personnalisés ou la détection d'effets indésirables.

1.3.3 Développement et portefeuille de produits

Diaxonhit possède une solide expertise dans le développement de tests de diagnostic in vitro depuis l'étape de définition des futurs produits jusqu'à leur industrialisation et enregistrement réglementaire. La Société exploite également son savoir-faire et sa propriété intellectuelle dans le domaine thérapeutique.

Cette exploitation est réalisée, d'une part, en menant ses propres développements dans le domaine des cancers et des maladies infectieuses et, d'autre part, dans le cadre de consortium et d'accords de collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie et des instituts de recherche comme Allergan, Boehringer Ingelheim, Erytech, InnaVirVax et l'Institut Gustave Roussy. Ces développements sont réalisés à l'aide de la plateforme propriétaire de la société (voir chapitre 1.3.2 du présent document de référence), ou avec d'autres technologies développées par des tiers.

Dans le cadre de ces développements, la Société a une politique active de gestion de sa propriété industrielle, et dépose des brevets couvrant spécifiquement ses tests et leur signature.

A ce jour, Diaxonhit développe principalement les diagnostics suivants :

- EHT Dx15, un test tissulaire pour le cancer de la thyroïde, également développé en propre. L'objectif de ce test est de permettre d'identifier le caractère malin ou bénin d'un nodule thyroïdien indéterminé, à partir d'un échantillon prélevé par cytoponction à l'aiguille fine. Après avoir validé auprès des experts le besoin clinique et le positionnement du test, une étude pilote de faisabilité a été conclue avec succès. L'étude d'identification de la signature est en cours ;
- BJI Inoplex, un test pour la détection sérologique des infections à staphylocoques chez des porteurs de prothèse de hanche ou de genou. La première génération de ce test a déjà obtenu le marquage CE. Une deuxième génération, incluant une couverture plus large des organismes infectieux ciblés, est en cours de développement dans le cadre d'une étude clinique de validation.

Dans le domaine thérapeutique, Diaxonhit poursuit ses travaux en collaboration avec Allergan, moyennant une rémunération annuelle fixe à laquelle s'ajoute la facturation de prestations spécifiques. Diaxonhit et Allergan ont d'ores et déjà convenu que cette collaboration s'achèverait fin 2014, Allergan concentrant ses efforts de développement sur les molécules déjà issues de ces travaux. Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir des paiements d'étape au fur et à mesure de l'avancement avec succès de ces développements, et des redevances si ces molécules sont commercialisées.

Le tableau ci-après résume l'ensemble du portefeuille de produits en cours de développement et commercialisés.

R&D en collaboration		
Allergan	Ophthalmologie, douleur, neurodégénérescence	Clinique, Pré-clinique Fin : décembre 2014
Boeringher Ingelheim	Cancer	Pré-clinique Fin : juin 2014
Développements propriétaires Diagnostic		
BJI Inoplex	Infections liées aux prothèses articulaires	Etude de validation Marquage CE: fin 2014
Dx15	Cancer de la thyroïde	Validation de la signature Démarrage étude : 2014
Développements en consortium Diagnostic		
Responsify (CE)	Test compagnon cancer du sein	Définition de la signature
TEDAC (BPI France PISI)	Test compagnon traitement enzymatique anti-cancer Erytech Test dosage enzymatique	Etude de biomarqueurs
PROTHEVIH (BPI France PISI)	Test compagnon vaccin VIH InnaVirVax Test prédictif évolution maladie	Etude de biomarqueurs
Commercialisation Diagnostic		
Allomap (licence exclusive Europe)	Suivi transplantations cardiaques	Lancement 2014
TQS (propriétaire)	Test rapide immunité tétanos	Fr, Be, Ch
HLA (distribution)	Transplantation	Fr, Be, Ch
Divers (distribution)	Microbiologie, immuno-analyse, contrôle qualité	Fr, Be, Ch

Notes :

- Les brevets pour chaque produit développé par la Société sont présentés au chapitre 2.8.2 du présent document de référence.
- Les avancées relatives au portefeuille de produits depuis le début de l'année 2013 sont présentées au chapitre 1.3.4 du présent document de référence.
- La collaboration avec Allergan s'achèvera progressivement au cours de l'année 2014.

1.3.4 Événements marquants intervenus depuis le début de l'année 2013

Depuis le début de l'année 2013, les principales avancées réalisées sur le portefeuille de produits sont décrites ci-dessous :

Information par Allergan de la décision de Bristol-Myers Squibb d'arrêter le développement de l'EHT/AGN 0001

Le 6 février 2013, BristolMyers Squibb (BMS) a notifié sa décision de ne pas poursuivre ses travaux de développement de l'EHT/AGN 0001, une molécule issue de la collaboration avec Allergan dans le traitement de la douleur neuropathique, et de rendre ce programme à Allergan. Les raisons de cette décision n'ont pas été communiquées à la Société.

Pour la Société, cet épisode périphérique n'a aucune incidence sur les fondamentaux du Groupe, en particulier il n'aura pas d'impact sur son chiffre d'affaires récurrent et sur son activité principale dans le diagnostic. Ce type d'aléa propre à toute R&D thérapeutique ne remet pas en cause la longue collaboration scientifique avec Allergan, notamment la poursuite des projets de développement.

Commercialisation en Europe du test AlloMap® de la société XDx Inc. dans la transplantation cardiaque après finalisation d'un accord de licence exclusif

Le 20 juin 2013, le Groupe Diaxonhit et XDx Inc, une société américaine de diagnostics moléculaires spécialisée dans le développement de tests non invasifs dans les domaines de la transplantation et des maladies auto-immunes, ont signé un accord exclusif de licence et de commercialisation pour la vente et la réalisation du test d'expression moléculaire AlloMap® en Europe.

Les actionnaires de Diaxonhit ont approuvé l'émission de bons de souscription d'actions en faveur de XDx au cours de l'assemblée annuelle qui s'est tenue le 20 Juin 2013, finalisant ainsi la dernière étape nécessaire pour l'entrée en vigueur de l'accord.

Diaxonhit commercialisera de façon exclusive AlloMap en Europe par l'intermédiaire de sa filiale InGen, leader en France pour la commercialisation de tests liés à la transplantation et à l'histocompatibilité.

En Europe, le test AlloMap sera effectué de façon centralisée par le laboratoire « Jean Dausset », un laboratoire de référence dirigé par le Professeur Dominique Charron, un scientifique de premier plan dans le domaine de l'histocompatibilité et de l'immunogénétique. Ce laboratoire appartient à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et est situé au sein de l'hôpital Saint-Louis à Paris. Tous les prélèvements sanguins effectués sur les greffés cardiaques européens seront envoyés au laboratoire « Jean Dausset » où le test sera réalisé. Le laboratoire délivrera le résultat du test directement aux médecins prescripteurs.

Pour les patients européens, AlloMap devrait être disponible en 2014 dans certains pays.

Diaxonhit signe un contrat de recherche avec Boehringer Ingelheim pour la découverte de nouveaux épitopes dans le cancer

Le 3 septembre 2013, la Société a annoncé avoir conclu un contrat de services de recherche avec Boehringer Ingelheim pour la découverte et la caractérisation de nouveaux variants d'épissage qui auraient le potentiel d'être des cibles thérapeutiques en oncologie. Dans le cadre de cet accord, Boehringer Ingelheim a également pris une option pour acquérir les droits de recherche, développement et commercialisation de produits thérapeutiques visant les cibles qui auront été identifiées grâce à la plateforme de découverte SpliceArray™ brevetée par Diaxonhit. Boehringer Ingelheim continue ainsi à faire croître son portefeuille de programmes de recherche et développement de médicaments innovants dans le domaine du cancer.

Diaxonhit utilisera son expertise et sa plate-forme de découverte de cibles pour identifier les variants d'épissage qui sont exprimés dans les tissus cancéreux grâce à sa technologie SpliceArray qui couvre l'intégralité du génome humain. Ces variants seront analysés à l'aide d'une méthode originale, développée pour rapidement identifier et caractériser de nouveaux épitopes qui seraient susceptibles de constituer des cibles appropriées pour le développement d'anticancéreux à base d'anticorps.

Les détails financiers de l'accord n'ont pas été communiqués.

Diaxonhit renforce son offre dans le domaine du contrôle qualité des laboratoires d'analyse biologique

Le 25 septembre 2013, la Société a annoncé renforcer son offre dans le domaine du contrôle qualité des laboratoires d'analyse biologique grâce à la signature par sa filiale de commercialisation InGen, d'un accord exclusif pour la France avec la société belge CODASY, spécialiste des logiciels à destination des laboratoires d'analyse biologique privés et publics.

Actuellement en discussion au Parlement, la réforme de la biologie médicale impose déjà à l'ensemble des laboratoires de nouvelles exigences réglementaires en termes de qualité des analyses. En particulier, les laboratoires de biologie médicale devront obtenir l'accréditation ISO-15189 pour pouvoir opérer avec les qualifications requises par les normes de qualité.

L'obtention et le maintien de cette accréditation nécessitent l'utilisation au quotidien de contrôles de qualité indépendants pour valider les résultats d'analyses biologiques réalisées chaque jour en France dans près de 2.000 laboratoires. La mise en œuvre de ces contrôles est complexe, et les laboratoires ne disposent pas nécessairement de l'expertise et des ressources nécessaires. De nombreux établissements sont donc à la recherche de solutions simplifiant la mise en œuvre et la gestion des contrôles qualités, tout en limitant le nombre d'intervenants nécessaires.

La Société propose déjà une offre de tests et réactifs de contrôles aux laboratoires de biologie médicale en France en commercialisant des produits de partenaires dans le domaine des infections virales et bactériennes, de l'immunoanalyse, de la toxicologie et des tests d'urgence. Fort de ce nouveau partenariat exclusif avec CODASY qui lui permet de mettre en œuvre le logiciel QC Connect, Diaxonhit dispose désormais d'une offre intégrée à destination des laboratoires d'analyse médicale pour la mise en œuvre et la gestion de la qualité. QC Connect permet de suivre quotidiennement et de façon intégrée les contrôles de qualité effectués sur les automates d'analyse, de mesurer les écarts par rapport aux standards attendus, d'alerter les opérateurs en cas d'anomalie et de fournir les documents réglementaires relatifs aux contrôles et au suivi. Avec l'intégration de ce nouveau logiciel à son offre de tests de contrôle, Diaxonhit permet aux laboratoires de respecter plus facilement les exigences liées à leur qualification ISO-15189 en faisant appel à un seul fournisseur pour couvrir l'ensemble de leurs besoins.

Le chiffre d'affaires de la Société dans le domaine du contrôle de qualité, qui représentaient 4% de ses ventes totales, a augmenté de plus de 14% en 2012. Le premier semestre 2013 confirme cette tendance avec une croissance de 17% par rapport au premier semestre 2012. Avec cette nouvelle offre intégrée, Diaxonhit répond encore mieux aux attentes de ses clients, et compte ainsi accélérer sa pénétration sur ce secteur très porteur.

Diaxonhit signe un accord de partenariat exclusif avec le groupe japonais TOSOH pour la commercialisation d'automates d'immunoanalyse

Le 16 octobre 2013, la Société a annoncé le renforcement de son offre dans le domaine de l'immunoanalyse pour les laboratoires d'analyse biologique grâce à la signature par sa filiale de commercialisation InGen, d'un accord de partenariat avec le groupe Japonais Tosoh Europe NV pour la commercialisation d'automates d'immunoanalyse en France métropolitaine et dans les Dom-Tom. Diaxonhit est déjà actif sur le secteur de l'immunoanalyse qui représentait environ 12% de son chiffre d'affaires au 30 juin 2013.

Avec cet accord, le Groupe va pouvoir proposer aux laboratoires d'analyse biologique deux systèmes automatisés de haute performance produits par Tosoh, les AIA360 et AIA900. Ces automates aux cadences élevées, respectivement de 36 et 90 tests/heure, proposent un choix de 44 paramètres différents avec une fiabilité de fonctionnement reconnue. La capacité de ces équipements à faciliter l'obtention et le maintien des accréditations qualité est également un atout majeur.

En France, avec la forte concentration des laboratoires d'analyse médicale privés lié à la réforme en cours de la biologie médicale, le marché s'oriente vers la mise en œuvre de plateformes centralisées de tests au sein desquels la demande en automates de haute performance, à la fois en termes de cadence, de paramètres et de qualité, est forte. La nouvelle offre de Diaxonhit s'inscrit directement dans ce contexte.

En étroite collaboration avec les équipes de Tosoh Bioscience France, Diaxonhit apporte à ce partenariat son savoir-faire en immunoanalyse auprès des biologistes hospitaliers, tels que ceux de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et de Marseille et ceux du secteur privé. Cet accord permet aux deux sociétés de leur apporter des solutions personnalisées répondant encore mieux aux évolutions actuelles du métier de la biologie médicale.

Diaxonhit réoriente sa R&D et poursuit son recentrage vers le diagnostic de spécialités

Le 23 décembre 2013, la Société redéfinit ses programmes de recherche et développement et de commercialisation de produits propriétaires dans le cadre de sa stratégie de concentration sur le domaine du diagnostic et d'atteinte de l'équilibre financier.

Depuis 2002, Diaxonhit collabore avec le laboratoire pharmaceutique Allergan dans le cadre de l'identification de cibles et de la synthèse initiale de molécules thérapeutiques dans le domaine des maladies neurodégénératives, de la douleur et de l'ophtalmologie. Cette collaboration très fructueuse, renouvelée cinq fois en 12 ans, a été un véritable succès.

Après avoir caractérisé plusieurs dizaines de cibles biologiques pertinentes, Diaxonhit a ainsi livré plusieurs familles de molécules dont Allergan complète le développement pré-clinique avant d'en assurer les essais cliniques et la commercialisation.

Sur la base de ce portefeuille prometteur, les deux partenaires ont décidé de ne plus lancer de nouveaux programmes de recherche, et d'exploiter au mieux les molécules existantes. Pour Diaxonhit, la collaboration s'achèvera donc progressivement au cours de l'année 2014, Allergan finançant les derniers travaux pour un montant total de 2,5 millions de dollars. Pour les années à venir, Allergan poursuivra seule le développement des molécules.

Conformément aux termes du contrat de collaboration, Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir Des paiements forfaitaires liés au franchissement de certaines étapes de développement, et des redevances liées aux ventes si les produits sont commercialisés.

Le programme AclarusDx mené par Diaxonhit depuis 2011 dans la maladie d'Alzheimer ne sera pas poursuivi en 2014. Les coûts nécessaires à la poursuite de ce programme s'avèrent trop élevés face à un potentiel d'adoption très incertain dans le contexte actuel de la maladie.

Au cours de l'année 2013, de nouveaux échecs de développement de traitements de la maladie d'Alzheimer (100 échecs au cours des 13 dernières années) ont amené l'industrie pharmaceutique à se désengager un peu plus de cette indication. Le relais est ainsi repassé aux équipes de recherche universitaire afin de mieux comprendre l'origine et la physiopathologie de cette maladie sur laquelle les connaissances actuelles semblent totalement insuffisantes.

Dans ce cadre toujours caractérisé par l'absence de traitement thérapeutique, l'adoption par le corps médical d'un nouveau test venant en complément des tests existants nécessite un rapport performance/coût élevé. Avec AclarusDx, Diaxonhit n'a pas réussi à atteindre la performance nécessaire pour justifier le coût de plusieurs centaines d'euros au minimum d'un tel test moléculaire. Dans l'environnement actuel de la maladie d'Alzheimer, les investissements encore exigés en terme de développement et ceux nécessaires au lancement commercial apparaissent aujourd'hui excessifs par rapport au potentiel d'adoption de ce test, et amènent la société à arrêter ce développement pour se concentrer sur ses programmes les plus prometteurs et Dx15 en particulier.

Dx15 est un test de diagnostic tissulaire pour le cancer de la thyroïde, dont l'objectif est de permettre d'identifier à partir d'un échantillon prélevé par cytoponction à l'aiguille fine, le caractère bénin ou malin d'un nodule thyroïdien lorsque son analyse cytopathologique s'est avérée indéterminée. Après avoir validé auprès des experts le besoin clinique et le positionnement du test, une étude pilote de faisabilité a été conclue avec succès en 2012.

L'étude d'identification de la signature définitive du test avait été lancée au cours de l'année 2013. Réalisée par l'équipe de développement de Diaxonhit, elle a permis d'identifier des marqueurs caractéristiques du statut malin ou bénin d'échantillons prélevés dans une cohorte de 60 patients présentant des nodules thyroïdiens dont l'analyse cytopathologique était indéterminée. Sur cette base, la société a mis au point une signature transcriptomique présentant une très bonne performance et permettant de différencier nettement Dx15 des tests de ses concurrents américains.

La troisième et dernière étape de développement du test va maintenant consister à réaliser une étude de validation de la performance de la signature identifiée. Dans le cadre de la mise en place de cette étude, une communication plus détaillée sera prochainement consacrée à Dx15.

Dans le cadre d'une revue stratégique de ses activités de R&D entreprise à la suite de l'intégration réussie de la société InGen BioSciences acquise en décembre 2012, Diaxonhit a décidé de recentrer l'ensemble de ses efforts humains et financiers sur son nouveau cœur de métier, le diagnostic de spécialités.

Avec la fin du programme Allergan, l'activité de recherche est restructurée avec un arrêt des investissements et une réduction des ressources allouées à l'activité thérapeutique.

Les futurs investissements en R&D et en commercialisation cibleront désormais intégralement le domaine diagnostic dans lequel les efforts seront concentrés sur les programmes les plus prometteurs dans les domaines suivants :

- la transplantation avec l'accord de licence exclusive pour la commercialisation en Europe du test d'expression moléculaire Allomap®, dont le lancement commercial est prévu en 2014 ;
- les maladies infectieuses avec Inoplex, un test pour la détection sérologique des infections chez les porteurs de prothèses, qui fait actuellement l'objet d'une étude clinique de validation préalable à son lancement ;
- le cancer avec Dx15, un test tissulaire pour le cancer de la thyroïde, pour lequel l'identification de la signature vient d'être réalisée avec des résultats prometteurs et sera suivie d'une étude de validation qui sera lancée au premier semestre 2014.

La réallocation des ressources dont dispose le Groupe Diaxonhit sur le cœur de métier, associée à la réorganisation des équipes de R&D, va lui permettre de se concentrer sur le développement des programmes les plus opérationnels tout en maintenant l'objectif d'atteinte de l'équilibre financier.

Diaxonhit signe un accord de distribution avec SAMSUNG Division « Health Medical Equipment » pour la commercialisation de tests de diagnostic délocalisé

Le 13 janvier 2014, la Société annonce le renforcement son offre dans le domaine de l'immunoanalyse et des tests de proximité (« point of care » ou « POC ») pour les laboratoires d'analyses médicales privés et hospitaliers et les services d'urgence grâce à la signature, par sa filiale de commercialisation InGen, d'un accord de distribution avec le groupe Sud-Coréen SAMSUNG (Département Diagnostic In Vitro de Samsung Electronics France) pour la commercialisation des équipements des types IB10, PT10 et HC10 ainsi que les réactifs associés, en France métropolitaine et dans les Dom-Tom.

Diaxonhit est déjà très présent sur le secteur de l'immunoanalyse et des unités d'urgence avec son test propriétaire Tétanos Quick Stick (« TQS®»), et le système SOFIA de la Société Quidel dont elle assure la distribution. Avec ce nouvel accord, le Groupe va pouvoir proposer aux 800 laboratoires hospitaliers et aux 600 services d'urgence, trois nouveaux instruments novateurs de diagnostic à proximité des patients (diagnostic délocalisé). Ces automates ainsi que leurs consommables spécifiques couvrent les domaines des marqueurs cardiaques (IB10), de la biochimie (PT10) et des formules sanguines (HC10).

Ces matériels et réactifs associés, regroupés au sein de la gamme LABGEO, permettent d'obtenir des résultats d'analyse plus rapidement à partir d'un simple échantillon de sang mélangé à un anticoagulant (sang total hépariné) sans centrifugation préalable. L'IB10 et le PT10 fonctionnent à l'aide de consommables autonomes et à usage unique. Ils permettent d'assurer une traçabilité optimale des tests réalisés et de gérer directement 5.000 dossiers patients.

SAMSUNG associe à cette gamme tout son savoir-faire dans l'électronique grand-public. Les appareils sont ainsi équipés d'un écran tactile avec une interface intuitive. Ils disposent également de plusieurs interfaces de connexion externe, par réseau filaire (3 protocoles de connexion aux systèmes informatiques des laboratoires) ou via l'application LABGEO Mobile qui permet l'envoi de sms cryptés, compatibles avec la gamme de tablettes et smartphones GALAXY.

Cette gamme d'instruments et de réactifs est marquée CE-IVD et peut être intégrée dans le périmètre de la norme ISO 22870 relative aux analyses de biologie délocalisée.

Lors des Journées Internationales de Biologie qui se sont tenues à Paris en Novembre 2013, SAMSUNG a reçu le trophée « Biologie d'urgence et biologie délocalisée » pour l'IB10 qui permet de mesurer un ou plusieurs biomarqueurs cardiaques en urgence (troponine, Nt-proBNP, D-Dimères).

Avec l'offre IB10, la Société se positionne sur le marché croissant du diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. Les caractéristiques de dernière génération de cet équipement et sa taille réduite lui permettent d'être embarqué à bord des véhicules des structures mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) pour que le médecin urgentiste puisse effectuer un diagnostic et un choix de traitement plus précoce, augmentant ainsi les chances de survie du patient.

Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, il a été observé que la mortalité pouvait être réduite de 50% avec un traitement effectué au cours de la première heure après l'apparition des douleurs thoraciques, et de 30% au cours de la deuxième heure. D'autre part, compte-tenu des délais inévitables de prise en charge des patients, il a également été observé que l'administration de traitements avant l'arrivée à l'hôpital, permettait de réduire la mortalité de 15% environ. Ces observations justifient l'utilité d'un diagnostic très précoce, rendu possible par l'embarquement de matériels IB10 à bord des véhicules d'urgence.

En France, les maladies coronariennes sont la deuxième cause de mortalité avec environ 100 000 infarctus du myocarde et 46 000 décès par an. L'activité cardiologique à elle seule représente en moyenne 20 à 40% de l'activité des SMUR.

En étroite collaboration avec les équipes de SAMSUNG, la Société apporte à ce partenariat son savoir-faire en immunoanalyse et sa connaissance reconnue des unités d'urgence. Cet accord permet aux deux sociétés de proposer des solutions personnalisées de nouvelle génération, répondant encore mieux aux évolutions actuelles du métier de la biologie médicale. La Société renforce ainsi avec un partenaire prestigieux son offre dans le domaine des urgences dont les besoins s'accroissent régulièrement.

Diaxonhit reçoit de Bpifrance un financement pour développer le diagnostic compagnon d'un vaccin thérapeutique contre le Sida

Le 28 avril 2014, la Société annonce l'obtention d'une aide financière de 1,728 million d'euros de Bpifrance, dans le cadre de sa participation au consortium de recherche mené par InnaVirVax et financé sous l'égide du programme « Innovation Stratégique Industrielle ».

Autour d'InnaVirVax, chef de file, ce consortium rassemble Diaxonhit, et deux unités Inserm, l'Université Paris-Sud (CESP - U1018 - Hôpital Kremlin Bicêtre) et l'Université de Bordeaux (ISPED - UMR 897 - Université Bordeaux Segalen). Le projet PROTHEVIH a pour but de mettre au point un vaccin thérapeutique innovant (VAC-3S) pour traiter les malades atteints du Sida, et de développer des tests diagnostiques permettant une prise en charge personnalisée des patients. Ce projet se déroulera sur 56 mois. La subvention totale accordée au consortium s'élève à plus de 9 millions d'euros, versés en plusieurs étapes au cours du projet

Diaxonhit a été choisie pour sa compétence à développer des tests diagnostiques dans le domaine des maladies infectieuses. La Société sera responsable du développement :

- d'un test compagnon (CO-3S) détectant le taux d'anticorps anti-3S chez les patients traités par VAC-3S. Chez les patients vaccinés, ce test permettra de mesurer la réponse du système immunitaire à la thérapie vaccinale, et d'ajuster celle-ci en fonction de la réponse observée ;
- d'un test diagnostique (DIAG-3S) détectant les anticorps anti-3S sécrétés naturellement par les patients infectés par le VIH-1. En partenariat avec l'Inserm et l'Université de Bordeaux, l'objectif est de valider que le taux d'anticorps naturels anti-3S, mesuré par ce second test, peut être utilisé comme marqueur précoce de l'évolution de la maladie, permettant ainsi d'optimiser la prise en charge des patients infectés par le VIH-1.

Diaxonhit et CareDx présentent de nouvelles publications sur AlloMap® au congrès annuel de l'ISHLT à San Diego

Le 5 mai 2014, la Société a organisé avec la société CareDx Inc. (anciennement dénommée « XDX Inc. ») le premier symposium conjoint sur AlloMap au cours du congrès annuel de la Société Internationale de Transplantation Cœur-Poumon (ISHLT) qui s'est tenu du 10 au 13 avril 2014 à San Diego en Californie.

AlloMap, le produit phare de CareDx, est un nouveau test sanguin d'expression génomique dont Diaxonhit a obtenu la licence exclusive pour l'Europe. Après une greffe cardiaque, ce test permet la surveillance régulière et non-invasive du rejet cellulaire aigu, contribuant ainsi à l'optimisation de la prise en charge thérapeutique. AlloMap permet d'obtenir des données spécifiques relatives à la réponse immunitaire des patients au cœur greffé, sous forme d'un score numérique objectif.

Au cours de ce symposium présidé par les Docteurs Ulrich Jorde, Université de Columbia (Etats-Unis) et Paul Mohacsy, Université de Berne (Suisse), plusieurs présentations ont été effectuées par des praticiens européens et américains :

- besoins médicaux non satisfaits à court et long terme dans la transplantation cardiaque par le Docteur Jorg Stypmann de l'Université de Münsteren Allemagne ;
- les meilleures pratiques de surveillance des greffes cardiaques par le Docteur Sean Pinney de l'hôpital Mount Sinai à New York ;
- HLA et AlloMap en immunité cardiaque par le Professeur Dominique Charron et le Docteur Caroline Suberbielle de l'hôpital Saint Louis à Paris ;
- l'utilisation d'AlloMap en pratique courante par le Docteur Shelley Hall du Baylor College of Medicine à Houston.

En parallèle de ce symposium, quatre présentations relatives à l'utilité clinique d'AlloMap étaient effectuées au cours des sessions scientifiques du congrès de l'ISHLT, mettant en évidence la croissance de l'utilisation d'AlloMap aux Etats-Unis en tant qu'outil clinique pour la surveillance des transplantés cardiaques :

- utilité comparée de la variabilité des scores AlloMap, de la biopsie et de l'échographie pour prédire l'évolution clinique d'une greffe cardiaque, un poster du Professeur Mario Deng, David Geffen School of Medicine, UCLA à Los Angeles ;
- utilisation de la variabilité des scores AlloMap pour identifier les patients à risque de graves dysfonctionnements, un poster du Docteur Jorg Stypmann de l'Université de Münster en Allemagne ;
- caractéristiques de la variabilité des scores AlloMap, une analyse de 49 836 tests chez 12 177 transplantés cardiaques, par le Docteur Andrew Kao du St Luke's Mid America Heart Institute à Kansas City ;
- score AlloMap et résultats de transplantation de patients ayant bénéficié au préalable d'un support circulatoire mécanique par le Docteur Nir Uriel, Université de Chicago à Chicago.

Diaxonhit réalise une émission d'OCABSA par voie d'offre ouverte au public

Le 18 juin 2014, Diaxonhit annonce la réalisation de son émission d'obligations convertibles en actions (les « **OCA** ») assorties de bons de souscription d'actions (les « **BSA** »), (les OCA et les BSA ensemble, les « **OCABSA** »), pour un montant total de 10.044.000 euros.

Cette émission a pour objectif de permettre à la Société de renforcer sa structure financière, de diversifier ses sources de financement et de lui donner les moyens de renforcer ses fonds propres. Ainsi, les fonds recueillis dans le cadre de cette émission permettront à la Société de financer son activité opérationnelle et de saisir des opportunités de croissance.

Au final, la totalité des 93 OCABSA d'une valeur nominale unitaire de 108.000 euros ont été souscrites dans le cadre d'une émission ouverte au public avec suppression du droit préférentiel de souscription conformément à la 11e résolution approuvée lors de l'assemblée générale extraordinaire du 2 mai 2012.

Les caractéristiques définitives des OCA et des BSA sont décrits dans le chapitre 7.1.4.2 du présent document de référence.

Diaxonhit annonce la première commercialisation européenne du test AlloMap réalisé dans le laboratoire de référence de CareDx pour un patient allemand

Le 1er juillet 2014, CareDx, Inc., une société de diagnostics moléculaires spécialisée dans la recherche, le développement, et la commercialisation de tests cliniques différenciés et à forte valeur ajoutée pour le monitoring non-invasifs des patients transplantés, et Diaxonhit, un acteur intégré français, leader dans le domaine du diagnostic in vitro de spécialités, annoncent que CareDx a testé avec succès le premier prélèvement sanguin d'un patient européen avec AlloMap dans un cadre commercial. Ce prélèvement a été transporté directement depuis le Transplantationszentrum München, un des principaux centres hospitaliers de transplantation à Munich, vers le laboratoire clinique de CareDx à Brisbane en Californie.

Par l'intermédiaire de Diaxonhit, partenaire commercial européen de CareDx, un réseau exclusif de distribution a été mis en place dans l'Union Européenne, et les résultats du test qui viennent d'être rendus correspondent à la première commercialisation d'AlloMap en Europe. CareDx et Diaxonhit sont actuellement en train de mettre en place les éléments nécessaires pour que le test AlloMap puisse être directement effectué en Europe dans un laboratoire centralisé exclusif.

Pour information, indépendamment des avancées technologiques détaillées ci-dessus, un récapitulatif des publications sur la technologie et le domaine d'activité de la Société dans les revues scientifiques de premier plan est disponible sur le site Internet www.diaxonhit.com à la rubrique « Technologie » sous-rubrique « Références scientifiques ».

1.4 Propriétés immobilières, laboratoires et équipements

1.4.1 Propriétés immobilières louées

Le siège social de la Société est situé 63-65 boulevard Masséna (Paris 13^{ème}). La Société y est locataire de locaux situés sur plusieurs étages d'un hôtel d'entreprise d'une surface totale de 1.962 m², et titulaire de droits de baux commerciaux conclus avec la SAGI depuis février 1998, résiliables tous les trois ans. Une surface de 567 m² est utilisée pour les services administratifs et la direction générale et 1.244 m² sont occupés par les laboratoires de la Société et ceux d'InGen BioSciences. La Société loue également des parkings dans le même immeuble. Le montant total des loyers hors charges et taxes sur les bureaux payés par la Société au cours de son dernier exercice comptable 2013 s'élève à environ 333 milliers d'euros.

Pour sa filiale ExonHit Therapeutics Inc., la Société est locataire de locaux situés à Rockville dans le Maryland.

La société InGen, filiale du groupe, est détentrice d'un bail commercial de neuf années conclu avec Atout Pierre Diversification le 1^{er} décembre 2006, relatif à des locaux administratifs et de laboratoires situés au 17 Avenue du Parc, Parc Technopolis, 91380 Chilly Mazarin. Ce bail a fait l'objet d'un avenant n° 1 du 3 décembre 2009 augmentant la surface totale louée qui est d'environ 1.577 m². Une surface d'environ 543 m² est dédiée aux activités de laboratoire et aux activités commerciales, alors qu'environ 1.034 m² sont à usage administratif. Le bail inclut la location d'emplacement de parkings à l'extérieur de l'immeuble. Le montant total des loyers hors charges payés par InGen au cours de son dernier exercice comptable 2013 s'élève à environ 204 milliers d'euros

A la connaissance de la Société, aucun facteur de nature environnementale n'a eu, ou n'est susceptible d'influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, les opérations de la Société.

La réglementation concernant l'environnement est décrite au chapitre 2.5.4 du présent document de référence.

1.4.2 Investissements

1.4.2.1 Principaux investissements réalisés durant la période couverte

En milliers d'euros	31/12/2011 Information financière (norme française) 12 mois	31/12/2012 Information financière (norme française) 12 mois	31/12/2013 Information financière (norme française) 12 mois
Investissements incorporels	7	11	13.285
Investissements en cours	26	3	979
Investissements corporels	90	91	558
Investissements financiers	-	-	
TOTAL	123	105	14.822

1.4.2.2 Principaux investissements réalisés en 2012 et 2013

Les principaux investissements réalisés au cours des exercices clos le 31 décembre 2012 et le 31 décembre 2013, correspondent principalement à des licences, du matériel informatique et du matériel de laboratoire.

1.4.2.3 Politique future d'investissements

Les investissements futurs auront pour objectif de fournir aux équipes de marketing et de vente tous les outils nécessaires afin de développer les ventes de produits de la Société, et d'offrir aux scientifiques des outils et équipements de pointe pour continuer à innover et faire progresser les différents programmes en cours.

A la date du présent document de référence, aucun engagement ferme n'a été pris par les organes sociaux en vue de la réalisation d'investissements futurs.

Chapitre 2 Description des activités

2.1 Le diagnostic <i>in vitro</i>	26
2.1.1 Présentation générale	26
2.1.2 La médecine personnalisée basée sur des tests de diagnostic	27
2.1.3 Le diagnostic moléculaire	28
2.1.4 Le marché du diagnostic <i>in vitro</i>	28
2.2 La stratégie de la Société	30
2.3 Plateforme technologique	32
2.3.1 Deux domaines d'expertise	32
2.3.2 Le transcriptome pour identifier la signature moléculaire d'une maladie	32
2.3.3 L'épissage alternatif.....	33
2.3.4 Les biopuces GWSA	33
2.3.5 Développement d'une biopuce commerciale	34
2.3.6 Développement de signature moléculaire d'une maladie avec la hGWSA.....	35
2.3.7 Les plateformes utilisées en recherche et développement protéomique	36
2.3.8 Les plateformes proposées en commercialisation	37
2.4 Les produits de Diaxonhit	41
2.4.1 Les produits propriétaires dans le diagnostic.....	41
2.4.2 Les développements en collaboration avec des partenaires	49
2.4.3 Les produits commercialisés	53
2.5 Aspects réglementaires	60
2.5.1 Introduction	60
2.5.2 Présentation de la réglementation dans le domaine du diagnostic	60
2.5.3 Présentation de la réglementation dans le domaine du thérapeutique.....	62
2.5.4 Réglementation concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité	62
2.6 Remboursement des produits de diagnostic	63
2.7 La concurrence dans le domaine du diagnostic	64
2.8 Recherche et développement, brevets et licences	65
2.8.1 Recherche et développement	65
2.8.2 Propriété intellectuelle	66

Chapitre 2 Description des activités

Le groupe Diaxonhit est un acteur intégré français du Diagnostic *In Vitro*, intervenant de la recherche à la commercialisation de produits diagnostiques de spécialités.

Avec ses nombreux partenariats et sa forte présence hospitalière, Diaxonhit a un réseau étendu de distribution. A travers sa filiale InGen, il commercialise et assure le service après-vente, principalement sous contrats d'exclusivité, de kits de diagnostic *in vitro* et d'automates de pointe, essentiellement dans les domaines de la transplantation, des maladies infectieuses et de l'auto-immunité, de produits de contrôle de qualité et de tests rapides, parmi lesquels Tétanos Quick Stick®, son produit propriétaire. InGen est notamment le leader en France de la commercialisation des tests HLA de Thermo-Fisher/One Lambda dont elle est le premier distributeur au niveau mondial (voir le chapitre 5.7.1 du présent document de référence). Aujourd'hui l'activité commerciale de Diaxonhit, qui représente plus de 80% de son chiffre d'affaires et implique directement 45 personnes, correspond essentiellement à des activités de distribution.

Le groupe possède également un portefeuille diversifié de produits en développement et en sous-licence, incluant à la fois des diagnostics innovants moléculaires et non-moléculaires, répartis sur trois grands domaines de spécialités : la transplantation, l'immuno-infectieux, et le cancer. Les tests moléculaires sont développés avec une plateforme technologique propriétaire basée sur l'analyse de l'ARN et mise au point en interne.

Diaxonhit a également deux contrats de R&D thérapeutique avec Allergan dans le domaine de l'ophtalmologie, de la douleur, et de la neurodégénérescence, et avec Boeringher-Ingelheim dans le domaine du cancer. Cette activité historique est amenée à disparaître à terme.

2.1 Le diagnostic *in vitro*

2.1.1 Présentation générale

L'industrie du diagnostic *in vitro* fait partie du secteur de la santé. C'est un domaine qui est distinct de la pharmacie même si depuis quelques années certains industriels s'impliquent dans les deux activités. En particulier, son environnement réglementaire est très différent de celui qui concerne les produits pharmaceutiques.

Ce secteur est constitué de sociétés concevant, fabriquant et distribuant des tests qui permettent d'obtenir une information médicale à partir d'échantillons prélevés sur des patients (sang, urine, selles, biopsies, ...). Ces tests sont pratiqués en dehors du corps des patients (*in vitro*) et apportent des informations pertinentes aux médecins pour le suivi clinique des patients. Ils permettent entre autre de :

- poser le bon diagnostic,
- trouver l'origine d'une pathologie,
- améliorer la stratégie thérapeutique et définir le bon traitement,
- surveiller les conséquences des traitements engagés,
- surveiller l'évolution d'une pathologie,
- éviter des complications coûteuses.

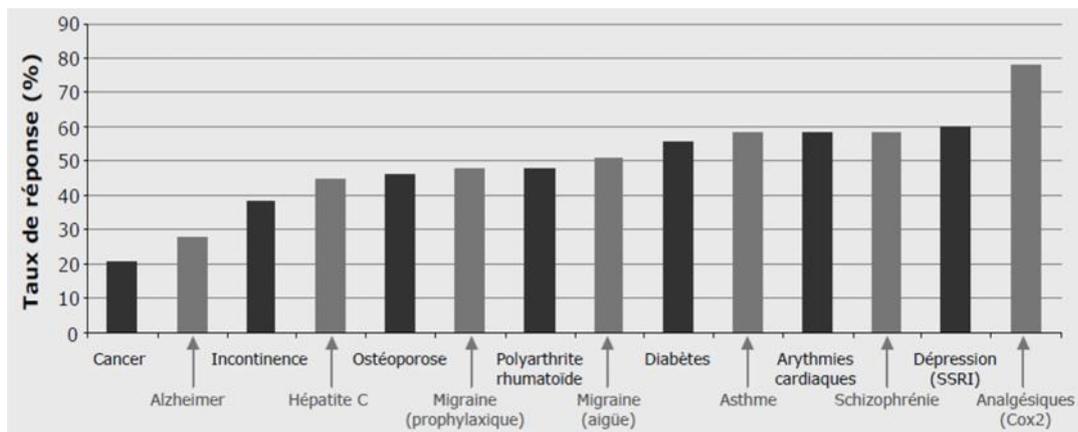
En France, les tests de diagnostic *in vitro* sont principalement réalisés au sein de laboratoires de biologie médicale privés et hospitaliers, des établissements français du sang, des cabinets médicaux et parfois des centres de recherche anticancéreux. Ils peuvent aussi être effectués par les patients eux-mêmes, comme dans le cas de la mesure de glycémie chez les diabétiques. En dehors de France, des tests complexes tels que certains tests de diagnostic moléculaires (voir le chapitre 2.1.3 du présent document de référence) peuvent être réalisés de façon centralisée dans le laboratoire même du fabricant.

A l'exception de certains tests « tout-en-un » tels que les tests de grossesse, la plupart des tests sont vendus sous forme de kits de réactifs spécifiques pour une analyse et un instrument de mesure donnés. Les gammes d'instruments s'étendent des grands automates réalisant plusieurs centaines de tests par heure aux petits appareils permettant d'effectuer un test particulier directement chez le médecin ou au pied du lit du malade. Le marché de ces derniers tests dits de proximité est en pleine croissance à l'heure actuelle. Lorsque les tests sont centralisés chez le fabricant, c'est le résultat de l'analyse qui est directement vendu.

Les tests de diagnostics *in vitro* sont caractérisés par leur performance (fiabilité et précision du résultat) et leur reproductibilité (stabilité de la performance quel que soit le laboratoire). Si des moyens importants sont engagés par les sociétés de diagnostics pour mettre au point des réactifs et des instruments permettant de réaliser des tests de plus en plus précis et rapides, les laboratoires réalisant les tests doivent également mettre en place des systèmes de contrôle de qualité rigoureux pour assurer la fiabilité des résultats qu'ils renvoient aux patients et médecins. La mise en œuvre d'un équipement spécifique est donc un investissement important car il engage fabricants et laboratoires pendant plusieurs années en terme de service après-vente, connexion au système central de gestion des données du laboratoire et contrôle de qualité. Les contrats signés entre les entreprises du diagnostic *in vitro* et leurs clients sont par conséquent des marchés annuels ou pluriannuels, et font généralement l'objet d'un appel d'offre.

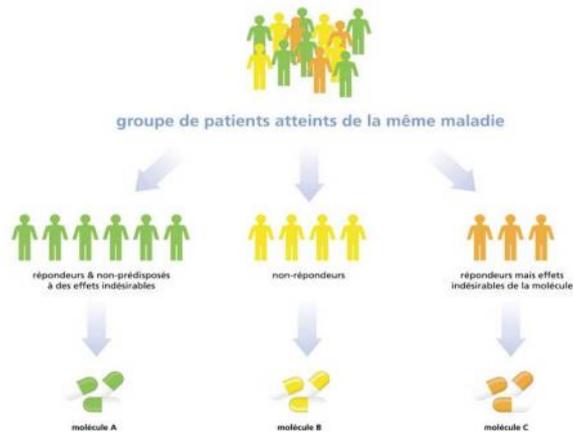
2.1.2 La médecine personnalisée basée sur des tests de diagnostic

Depuis plusieurs années, le concept du médicament unique permettant de soigner tous les malades atteints d'une maladie donnée est en perte de vitesse. En effet, il a été observé de façon assez systématique que les médicaments ne présentent pas la même efficacité chez tous les malades atteints d'une même pathologie. Dans certaines indications, comme les cancers ou la maladie d'Alzheimer, le pourcentage de patients répondants de manière optimale aux traitements reste même assez faible (voir graphique ci-dessous).



Taux de réponse moyen aux traitements par famille de pathologies
 Source : Analyse Bionest Partners, EDMA, SFRL, bioMérieux, Frost&Sullivan

Le principe de la médecine personnalisée consiste à tester pour chaque patient sa capacité à répondre favorablement à un traitement donné avant son administration. En fonction du résultat du test, le patient sera classé comme répondeur et pourra recevoir le traitement, ou comme non-répondeur, auquel cas un autre traitement plus efficace pourra être administré (voir schéma ci-dessous). Les tests mis en œuvre sont généralement des tests de diagnostic moléculaire (voir le chapitre 2.1.3 du présent document de référence) qui mesurent des informations complexes comme le niveau d'expression de certains gènes. Ces tests étant liés spécifiquement à un traitement donné, ils sont appelés « diagnostics compagnons ». Grâce à ces tests, les thérapies administrées deviennent plus ciblées et personnalisées car la complexité et l'hétérogénéité des maladies et des malades est prise en compte.



Les diagnostics compagnons devraient représenter une part croissante des diagnostics *in vitro* puisqu'une proportion importante des nouvelles molécules en cours de développement par l'industrie pharmaceutique ou des biotechnologies font également l'objet d'une mise au point en parallèle d'un test compagnon spécifique.

2.1.3 Le diagnostic moléculaire

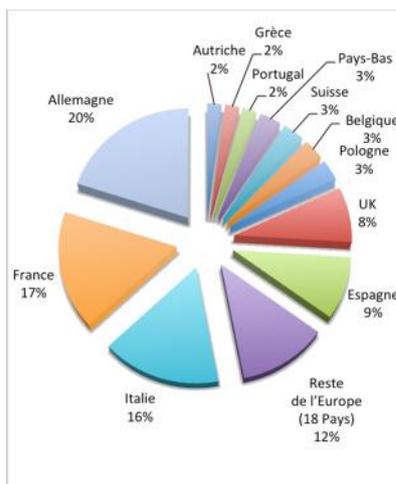
Le diagnostic moléculaire est un sous-groupe de l'ensemble du diagnostic *in vitro* qui utilise des techniques de biologie moléculaire, la discipline consacrée à l'étude des molécules porteuses du message héréditaire (ADN, ARN), de leur structure, leur synthèse, et de leurs altérations (mutations). La mise en œuvre de tests de diagnostic moléculaire fait appel à des techniques sophistiquées parmi lesquelles on trouve l'utilisation de biopuces pour l'analyse de l'expression des gènes. Plus de 75% des tests de diagnostic moléculaire concernent les domaines de la bactériologie et de la virologie, et 12% ciblent l'oncologie.

Le secteur du diagnostic *in vitro* est dominé aujourd'hui par une poignée d'acteurs importants tels Roche et Abbott qui, contrairement à la plupart des sociétés pharmaceutiques, ont des divisions distinctes consacrées uniquement aux activités de diagnostic. La plupart des efforts de recherche portent sur l'identification de biomarqueurs pour la découverte de nouvelles thérapies et la réalisation de tests de diagnostic moléculaire. L'utilisation de biomarqueurs comme critère d'inclusion dans les études cliniques reste encore peu utilisée.

Avec l'essor de la médecine personnalisée et des diagnostics compagnons, l'oncologie reste le secteur le plus dynamique, le taux moyen de réponse aux traitements classiques de 20% étant l'un des plus faibles. Les maladies du système nerveux central constituent également un domaine à fort potentiel, principalement afin de diminuer le risque associé au développement de nouvelles thérapies car les durées de développement y sont les plus longues (10 ans) et le taux d'échec un des plus importants. Plus généralement, afin d'améliorer leurs programmes de développement de médicaments, la plupart des groupes pharmaceutiques forment aujourd'hui des partenariats avec les leaders du marché du diagnostic et les sociétés de biotechnologie pour identifier des biomarqueurs et développer des tests de diagnostic compagnon grâce aux technologies innovantes développées par ces sociétés.

2.1.4 Le marché du diagnostic *in vitro*

En 2012, le marché mondial du diagnostic *in vitro* était d'environ 37 milliards d'euros pour les applications cliniques. Approximativement 74% de ce chiffre d'affaires était réalisé dans les pays développés (Amérique du Nord pour 40%, Europe pour 31% et Japon). La répartition en Europe est résumée dans le graphique ci-dessous.



Répartition du marché européen (Données 2011) – Source : EDMA

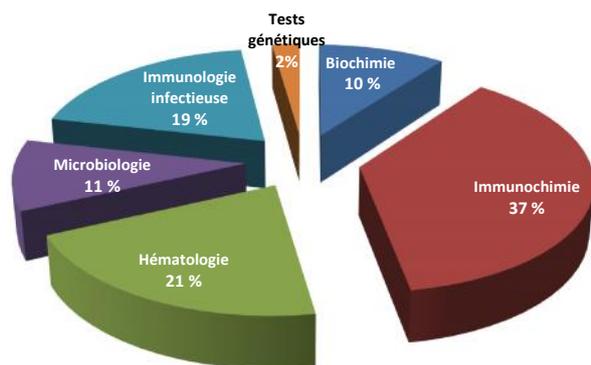
Depuis la fin des années 90, le marché du diagnostic clinique *in vitro* connaît une période de croissance en raison d'une reconnaissance accrue du rôle du diagnostic dans le choix et le suivi des traitements, de l'émergence de nouveaux pathogènes, d'avancées technologiques importantes qui ont ouvert de nouveaux champs d'application et de l'expansion géographique du marché. Ce marché qui représentait 6 milliards d'euros en 1980, a ainsi quintuplé. Toutefois, à cause des efforts de réduction des dépenses de santé, on observe une stagnation dans certains pays, particulièrement en Europe, alors que les chiffres progressent fortement dans d'autres zones comme l'Asie.

Au sein du marché du diagnostic *in vitro*, le marché mondial du diagnostic moléculaire, dont le montant était de 4 milliards de dollars en 2010, représente environ 9% du marché global. A cause du caractère spécialisé de ces tests et de la sophistication des technologies mises en œuvre, le nombre de tests pratiqués est encore faible, mais par contre le prix est plus élevé que celui des tests classiques (\$100-\$4.000).

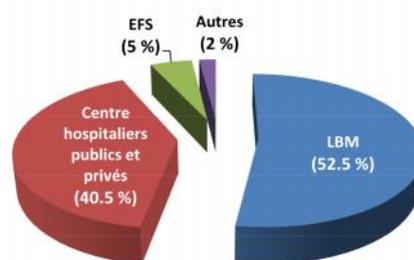
Le marché des tests de diagnostic moléculaire est très dynamique, avec un taux de croissance annuelle moyen attendu de 14% pour la période 2010-2015. Cette croissance est tirée principalement par l'oncologie avec un taux moyen de croissance de 18% jusqu'à 2015. Le développement de ce marché est très rapide aux Etats-Unis où la prise en charge et le remboursement des tests sont plus favorables. Le marché mondial du diagnostic moléculaire devrait ainsi représenter plus de 6 milliards de dollars en 2015, dont 60% pour le marché US et 20% pour l'Europe (Source : Business Insights Ltd 2010).

En France, le marché du diagnostic *in vitro* était de 1,76 milliard d'euros en 2012. Il se divise en deux grandes catégories, le marché de l'auto-surveillance glycémique des diabétiques (18%) et celui du diagnostic *in vitro* des laboratoires (82%). Ce dernier se divise à son tour en deux catégories, le marché des réactifs (85%) et celui des instruments (15%). Les deux graphiques ci-dessous montrent respectivement la répartition en France du marché des réactifs par type d'indication et par type de client (Source : Chiffres 2012 de l'industrie du diagnostic *in vitro* France – SIDIV).

REPARTITION DU MARCHÉ DES REACTIFS



STRUCTURE DU MARCHÉ PAR CATÉGORIE DE CLIENTÈLE



La catégorie « autres », comprend les produits vendus pour la médecine du travail, ainsi que pour l'enseignement et la recherche.

2.2 La stratégie de la Société

En tant qu'acteur intégré, la Société capitalise sur sa propriété intellectuelle et son savoir-faire de développement ainsi que sur ses capacités commerciales reconnues pour croître et devenir un leader européen du diagnostic *in vitro* de spécialité. Diaxonhit va poursuivre ce développement à la fois par croissance organique et par croissance externe, tout en diversifiant ses sources de revenus.

Aujourd'hui le chiffre d'affaires du groupe est principalement dérivé de ventes de produits de diagnostic de tiers dans le cadre de contrats de distribution. L'objectif parallèle au développement est de diversifier ces sources de revenus, en particulier par une répartition plus équilibrée des ventes de produits propriétaires ou sous licence par rapport aux produits en distribution.

Croissance interne

La croissance organique de l'entreprise repose sur deux piliers, ses programmes de recherche et développement (ci-après « **R&D** ») et ses activités commerciales.

R&D

Les objectifs actuels de la Société dans le cadre de sa R&D sont les suivants :

- **Continuer le développement de ses produits de diagnostic actuels pour atteindre rapidement la commercialisation.**
 - *EHT Dx15*. Le test EHT Dx15, a pour objectif de différencier avec la technologie hGWSA de Diaxonhit les kystes bénins de la thyroïde des kystes malins, à partir d'échantillons prélevés par cytoponction lorsque leur analyse par un cytopathologiste ne permet pas de conclure. Une étude de faisabilité dont le résultat était positif a été réalisée au cours de l'année 2012. La définition de la signature moléculaire EHT Dx15 a été complétée fin 2013, et l'étude clinique de validation est en cours de mise en place.
 - *BJI Inoplex*. Le test BJI Inoplex a pour objectif de faciliter le diagnostic des infections sur prothèses ostéo-articulaires (IPOA). Il est réalisé sur une plateforme Luminex et est actuellement en cours d'étude de validation dont l'objectif est d'en confirmer la performance. Cette étude se termine en 2014 et devrait permettre le marquage CE du test au cours du quatrième trimestre de l'année.

- **Valoriser sa technologie unique et son expertise en développant et commercialisant de nouveaux produits sur le marché croissant de la Médecine Personnalisée.**

La Société exploite ses connaissances uniques des domaines diagnostique et thérapeutique, acquises grâce aux efforts de recherche et développement déjà réalisés, pour développer de nouveaux tests répondant aux besoins croissants de l'industrie pharmaceutique afin de permettre une meilleure sélection des patients répondant le mieux à un traitement donné (diagnostic compagnon). Ces développements se feront principalement en nouant de nouveaux partenariats. Aujourd'hui, deux programmes sont en cours dans le cadre de consortium :

- *Responsify*. La Société évalue actuellement le développement d'un nouveau diagnostic compagnon pour le traitement des cancers du sein avec les molécules Avastin® et Herceptin® dans le cadre du consortium européen Responsify.
- *TEDAC*. La Société travaille actuellement au développement d'un diagnostic compagnon de thérapies enzymatiques développées par la société de biotechnologie Erytech dans le cancer, et d'un test de suivi de l'action de ces thérapies.
- *PROTHEVIH*. La Société travaille actuellement au développement d'un diagnostic compagnon d'un vaccin développé par la société de biotechnologie InnaVirVax pour lutter contre le VIH, et d'un test prédictif de l'évolution de cette maladie.
- **Achever les derniers partenariats en cours dans le domaine thérapeutique, afin de concentrer l'activité R&D sur le domaine du diagnostic :**
 - *Allergan*. Travaux d'identification de cibles thérapeutiques avec la plateforme hGWSA et développement de molécules en ophtalmologie, douleur et maladies neurodégénératives.
 - *Boehringer-Ingelheim*. Travaux d'identification de cibles thérapeutiques avec la plateforme hGWSA dans le domaine du cancer.

Activités commerciales

Dans le cadre de ses activités commerciales, Diaxonhit cherche à se développer en étendant les gammes de produits de partenaires vendus tout en restant dans la biologie de spécialité et notamment le domaine de la transplantation. Ce développement sera réalisé de préférence en signant de nouveaux contrats de licence et de distribution. L'objectif fixé est une répartition équilibrée d'ici 5 ans entre le chiffre d'affaires généré par la distribution et celui provenant des ventes de produits propriétaires ou sous licence.

Croissance externe

Pour mener à bien sa stratégie de développement, le Groupe envisage également de procéder à des acquisitions ou des rapprochements qui permettraient d'accélérer sa croissance pour devenir plus rapidement un leader européen dans le domaine du diagnostic *in vitro*, et atteindre plus vite l'équilibre financier.

Un certain nombre de critères ont été établis par Diaxonhit pour faciliter l'atteinte des objectifs visés dans le cadre de telles opérations d'acquisition ou de rapprochement. Ils incluent des critères sur :

- le portefeuille produits avec des produits propriétaires, complémentaires de ceux de la Société ;
- les marchés. Le chiffre d'affaires doit être en progression ;
- la rentabilité. La marge nette de l'entreprise ciblée doit être positive ;
- la situation géographique. Une cible européenne, hors France, a l'avantage d'offrir de fortes synergies en terme de réseau de commercialisation.

Le secteur du diagnostic *in vitro* fait aujourd'hui l'objet d'un fort mouvement de concentration, similaire à celui qui a concerné l'industrie pharmaceutique dans les années 1980-1990. Ce mouvement représente une véritable opportunité pour Diaxonhit car il devrait lui permettre de réaliser des opérations plus favorables avec des cibles répondant mieux aux critères de sélection choisis.

2.3 Plateforme technologique

2.3.1 Deux domaines d'expertise

Les organismes biologiques sont constitués d'un nombre plus ou moins important de cellules individuelles qui sont caractérisées par leurs fonctions propres ainsi que leur façon de communiquer entre elles. Ces caractéristiques sont déterminées par environ 100.000 à 150.000 molécules différentes, appelées « protéines », qui sont synthétisées au sein même des cellules et sont étudiées dans le cadre de la protéomique.

Les instructions biologiques nécessaires pour permettre la synthèse de ces protéines sont conservées sous forme compactée dans le génome (ADN) qui, chez l'homme, est divisé en environ 25.000 à 30.000 sections appelées gènes. Une copie du génome est présente dans chaque cellule sous forme de 46 chromosomes qui constituent le support de l'hérédité. La génomique recouvre l'étude de l'ADN et du génome.

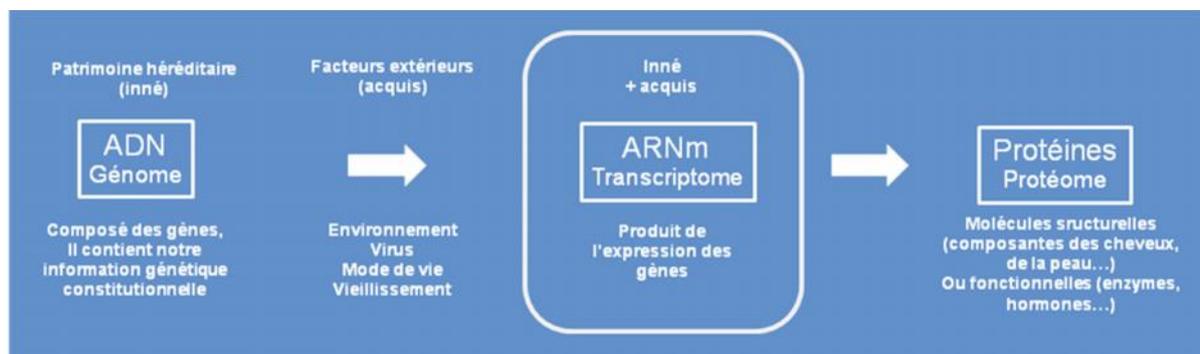
La synthèse des protéines se déroule en deux étapes : l'ADN est d'abord transcrit en ARN messager (ARNm) et chaque ARN messager est traduit en protéine. L'ensemble des ARN messagers, appelé transcriptome, constitue l'expression d'une partie du génome puisque la cellule ne synthétise à partir du code génétique que les protéines dont elle a besoin. La caractérisation et la quantification du transcriptome d'un tissu ou d'une cellule dans des conditions données permettent d'identifier les gènes actifs, de déterminer les mécanismes de régulation d'expression des gènes et de définir les niveaux d'expression des gènes. Ces mécanismes intermédiaires entre le génome et les protéines constituent l'expression génomique.

Les activités de R&D de Diaxonhit reposent sur deux domaines d'expertise, l'expression génomique et la protéomique.

Dans chacune de ces spécialités la Société utilise des plateformes technologiques différentes. Pour l'expression génomique, elle utilise en particulier une plateforme propriétaire sur laquelle elle détient des brevets. La technologie liée à cette plateforme est décrite plus en détail dans les sections qui suivent (2.3.2 à 2.3.5)

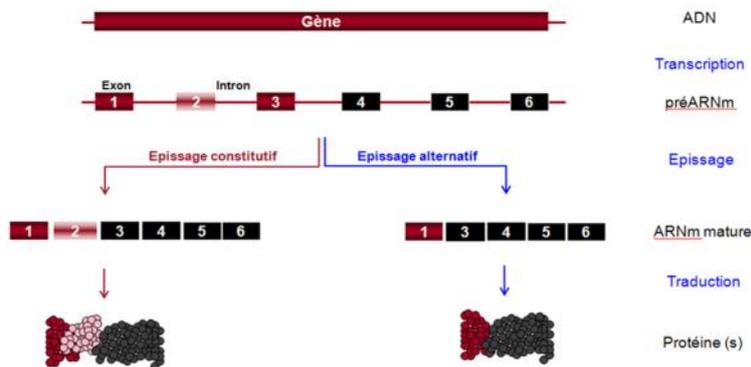
2.3.2 Le transcriptome pour identifier la signature moléculaire d'une maladie

De nombreux facteurs (environnement, mode de vie...) peuvent modifier la synthèse des protéines. Ces modifications peuvent être repérées par une analyse de l'expression des gènes. Une pathologie peut ainsi être caractérisée par des modifications des ARN messagers. L'utilisation de biopuces permet de comparer les ARN messagers de cellules saines et de cellules malades. Grâce à l'information fournie par ces biopuces, il est possible d'élaborer une signature caractéristique d'une maladie, et donc de développer un outil potentiel de diagnostic ou de définir une nouvelle cible thérapeutique.



2.3.3 L'épissage alternatif

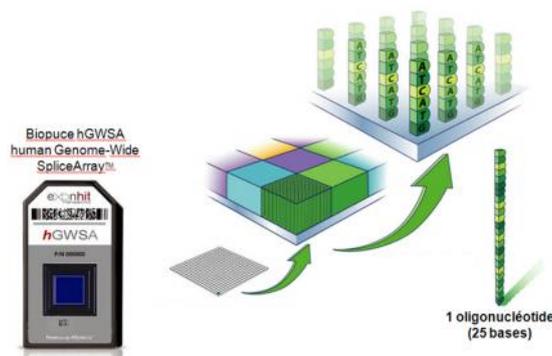
L'ADN est constitué de parties dites codantes appelées exons et de parties non-codantes appelées introns. Lors de la transcription, l'ADN est transformé en ARN pré-messager toujours constitué d'introns et d'exons. Un mécanisme appelé épissage consiste à éliminer les introns et certains exons. Comme le montre la figure ci-dessous, l'épissage constitutif élimine les introns. L'épissage alternatif s'exprime sous de nombreuses formes. Dans la figure, le cas le plus simple où certains exons sont supprimés, est représenté. Mais l'épissage alternatif peut s'exprimer au travers d'autres formes (rétention partielle d'introns, création de nouveaux exons ou élimination d'une partie d'un exon). Un même ARN pré-messager peut donc conduire à plusieurs ARN messagers. Sur la figure, seul l'exon 2 différencie les 2 transcrits. 60 à 90% des quelque 21.000 gènes qui composent le génome humain subissent un épissage alternatif. En moyenne, un gène donne donc naissance à entre 4 et 7 évènements d'épissage qui vont permettre de générer environ 100.000 protéines différentes.



L'épissage alternatif peut être dérégulé et donner naissance à des protéines dont les propriétés sont altérées. Dans certaines situations, ces altérations peuvent être associées à des situations pathologiques. L'analyse des altérations de l'épissage alternatif représente donc une étape clé dans la détection ou le développement de traitements dans certaines pathologies.

2.3.4 Les biopuces GWSA

Diagonhit a développé une famille de biopuces appelée GWSA, Genome-Wide Splice Array qui couvre entièrement le transcriptome et permet d'analyser très finement l'expression des gènes et en particulier les évènements d'épissage alternatif. Plusieurs versions ont été développées pour les transcriptomes humain, de souris et de rat. La version permettant d'analyser le transcriptome humain est appelée hGWSA, human Genome-Wide Splice Array. Ces biopuces sont constituées d'un support solide sur lequel sont greffées 6 millions de sondes d'acides nucléiques. Ces sondes sont mises en contact avec des extraits d'ARN d'échantillons biologiques (sang, tissus, cellules, biopsies...) et une carte détaillée des signaux résultants est produite puis analysée, permettant la caractérisation des ARN messagers présents ou exprimés dans ces échantillons.



La technologie hGWSA pour l'étude du transcriptome humain

Les biopuces développées par Diaxonhit possèdent des sondes particulières, appelées sondes de jonction, pouvant détecter spécifiquement tous les évènements d'épissage alternatif théoriquement possibles et donc permettre d'identifier les anomalies qui en découlent. La biopuce hGWSA constitue l'état de l'art des biopuces pour l'analyse de l'expression des gènes. Ses caractéristiques uniques par rapport aux autres biopuces commerciales en font un outil de choix pour l'analyse du transcriptome.

Les biopuces hGWSA dont le contenu est propriétaire, sont fabriquées exclusivement pour Diaxonhit.

Une première version de la biopuce a été mise au point en 2007, sur la base de la description du génome humain de 2004 et en utilisant les outils informatiques disponibles à cette époque. Au cours du temps, l'amélioration de la connaissance du génome, l'accroissement de la précision des descriptions de séquences et de gènes, ainsi que l'amélioration des outils informatiques, ont poussé la Société à entreprendre le développement d'une nouvelle version de la hGWSA. En se basant entre autre sur la description du génome de septembre 2011, cette deuxième version dont les premiers prototypes viennent d'être testés avec succès est plus complète et plus robuste que l'ancienne version.

La configuration des biopuces hGWSA est protégée par un brevet américain, un brevet européen ainsi que d'autres brevets délivrés ou en cours d'instruction dans le monde entier. D'autre part, les outils d'analyse qui ont été mis au point par la Société pour caractériser de façon très fine les ARN à partir des nombreuses données fournies par les biopuces, constituent un savoir-faire unique et sont un élément majeur de sa technologie.

Cette technologie clé est utilisée aujourd'hui pour les programmes de recherche diagnostique de la Société et est également mise en œuvre de façon sélective dans le cadre des collaborations, lorsque les tests développés sont de type moléculaires.

2.3.5 Développement d'une biopuce commerciale

La plateforme Affymetrix, utilisée pour la biopuce hGWSA, est une plateforme de référence pour la Recherche, mettant en œuvre des biopuces ayant la densité la plus élevée du marché (6 millions de sondes). Elle est la seule plateforme offrant la possibilité d'analyser l'expression du génome dans sa totalité selon la configuration des sondes qui a été définie par Diaxonhit pour sa biopuce propriétaire. Cet avantage constitue cependant une limitation dans son utilisation pour une diffusion commerciale de tests de diagnostic moléculaires. Diaxonhit a donc réalisé un transfert technologique de signatures moléculaires pour passer sur une plateforme Agilent qui permet une diffusion commerciale plus large et à un coût plus attractif.

Les technologies Affymetrix et Agilent se distinguent sur de nombreux aspects. Dans une première phase, Diaxonhit a identifié les conditions techniques optimales permettant de reproduire sur les biopuces Agilent les résultats obtenus sur la plateforme Affymetrix, et a atteint, pour les signatures moléculaires sélectionnées, des résultats de sensibilité et de spécificité similaires entre les deux plateformes.

Cette première étape étant un succès, Diaxonhit a décidé de procéder à l'identification de nouvelles signatures moléculaires directement avec une biopuce Agilent d'une densité de 1 million de sondes (contre 6 millions pour la technologie Affymetrix) dans le but d'optimiser le développement R&D de nouvelles signatures moléculaires et d'en faciliter la commercialisation. La deuxième phase a consisté à développer cette biopuce appelée DXD.

Le développement de la biopuce Agilent DXD est basé sur celui de la nouvelle version de la biopuce de recherche hGWSA. Compte tenu des différences de densité proposées par les deux fabricants, une sélection de 1 million de sondes a dû être réalisée parmi les 6 millions de la hGWSA. Cette sélection des meilleures sondes a été effectuée de façon expérimentale en se basant sur la robustesse du signal obtenu avec chaque sonde sur un ensemble d'échantillons testés. Avec la biopuce DXD ainsi définie, Diaxonhit a ensuite pu répliquer les résultats de sensibilité et de spécificité obtenus avec la plateforme Affymetrix, entre autre avec la signature du test Dx14.

L'utilisation de la nouvelle biopuce DXD pour développer directement de nouvelles signatures permet donc aujourd'hui de :

- diminuer les coûts R&D (biopuces et réactifs),
- diminuer les risques de sous-optimisations successives lors du transfert des signatures entre les deux plateformes,
- réduire le risque de continuité d'activité, le service après-vente d'Affymetrix étant plus adapté pour des activités de R&D,
- diffuser plus facilement les nouveaux tests dans les milieux hospitaliers où les plateformes Agilent sont déjà répandues, ce qui devrait en faciliter l'adoption et le remboursement.

2.3.6 Développement de signature moléculaire d'une maladie avec la hGWSA

La Société met en œuvre sa technologie dans le cadre d'un processus d'analyse différentielle qui permet de concevoir de nouveaux diagnostics ou de nouveaux produits thérapeutiques.

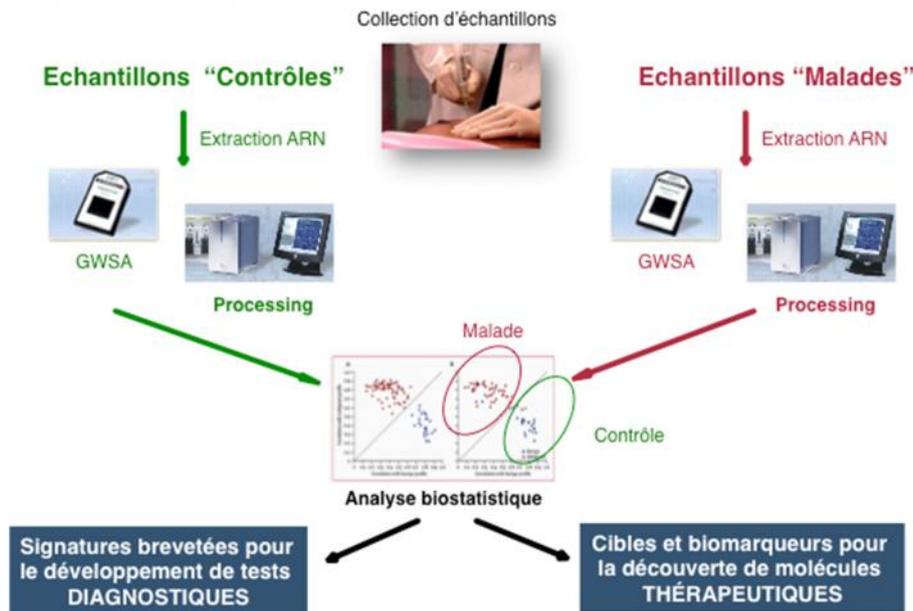
Le processus d'analyse différentielle consiste à établir les cartographies de l'ARN messager de cellules saines et de cellules malades à l'aide de biopuces hGWSA, à comparer ces cartographies, et à en identifier les différences. A l'issue de ce processus au cours duquel plusieurs centaines d'échantillons de patients de chaque type sont cartographiés, la Société est en mesure de définir des caractéristiques de cellules saines et de cellules malades en établissant la liste de certains ARN messagers présents dans un groupe et absents de l'autre ou plus exprimés dans un groupe que dans l'autre. Ce processus, très complexe, constitue un savoir-faire unique basé sur l'expertise en biologie moléculaire, en bioinformatique et en biostatistique de la Société.

L'utilisation d'outils de classification basés sur l'application d'algorithmes mathématiques permet ainsi de concevoir de nouveaux tests de diagnostic. Ces outils permettent d'identifier un ensemble de sondes caractéristiques d'ARN messagers présents dans les cellules saines ou malades. Cet ensemble constitue la « signature » du test diagnostic car il permet de classer un patient dans la catégorie malade ou non-malade. Cette signature fait l'objet de dépôts de brevet.

En fonction de la complexité de la composition de ces signatures, la technologie la plus appropriée est sélectionnée pour son développement et son exploitation. Si la signature rassemble un grand nombre de sondes, les biopuces constitueront l'outil de choix. Par contre, une liste restreinte de sondes dirigera le choix vers des technologies moins complexes et moins coûteuses telles que la FISH ou la QPCR.

Les tests permettant ainsi de distinguer les patients des individus sains servent généralement à confirmer un diagnostic ou éliminer l'hypothèse d'une pathologie. La demande pour de tels tests reste forte et concurrentielle. Toutefois, depuis quelques années un nouveau type de test fait l'objet d'une demande croissante de la part de l'industrie pharmaceutique et des organismes payeurs. Avec l'accroissement du coût des nouveaux médicaments, il devient souhaitable que les soins de santé soient prodigués de façon plus personnalisée. En particulier, dans le cadre d'une pathologie donnée, certains traitements pourraient n'être administrés qu'aux malades susceptibles de répondre favorablement. Il devient donc nécessaire de classer les patients en sous-groupes, en fonction de leur capacité à répondre positivement à un traitement donné. Une telle stratification peut être réalisée avec des tests de diagnostic et permet d'orienter directement le malade vers le traitement le plus efficace. En mettant en œuvre les mêmes principes que ceux décrits ci-dessus, la Société entend également développer de tels tests de diagnostic compagnon.

Dans le cas du développement thérapeutique, la Société exploitait la liste des ARN messagers exprimés ou non dans une situation pathologique donnée afin d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes pour la découverte de nouveaux médicaments. Ces cibles peuvent être intracellulaires, présentes à la surface de la cellule, ou exprimées en dehors de celle-ci. Lorsque la connaissance des ARN messagers caractéristiques de la pathologie permet de préciser la structure moléculaire des protéines produites, les chimistes de la Société pouvaient par exemple synthétiser des molécules susceptibles de contrecarrer l'action négative de telles protéines. D'autres moyens d'intervention sur ces cibles peuvent être la génération d'anticorps ou de séquences antisens bloquant la fonction de la protéine cible ou sa production.



Le processus d'analyse du transcriptome humain avec la plateforme GWSA

Si à ce jour Diaxonhit concentre ses efforts sur les domaines du cancer pour lequel il existe une demande forte de nouveaux tests de diagnostic, la technologie de la Société reste très générale et peut être appliquée à quasiment n'importe quelle autre pathologie. Enfin, même si cette technologie a été utilisée dans le domaine thérapeutique, la Société ne l'utilise plus aujourd'hui que pour développer des tests de diagnostic moléculaire.

2.3.7 Les plateformes utilisées en recherche et développement protéomique

Dans le cadre des activités de développement en protéomique, les savoir-faire techniques des équipes de Diaxonhit sont l'identification, le clonage, la production et l'évaluation de protéines recombinantes uniques. L'activité protéomique est ainsi organisée en quatre plateformes techniques permettant l'identification de protéines d'intérêt jusqu'à leur sélection et utilisation dans un réactif de diagnostic.

- Plateforme d'identification par la technique d'immunoprotéome: le laboratoire est très expérimenté dans l'identification de protéines bactériennes. La séparation des protéines par la technique d'électrophorèse à deux dimensions, couplée à l'identification des protéines en spectrométrie de masse, est la technique de référence pour l'étude de la composition protéique d'un échantillon biologique.
- Plateforme de clonage et de production : les gènes d'intérêt correspondant aux protéines identifiées précédemment sont clonés dans des plasmides et transformés dans des souches bactériennes pour une production en grande quantité.
- Plateforme de purification : une fois produites, les protéines sont extraites de l'hôte bactérien. Différentes étapes de chromatographie s'enchaînent jusqu'à obtenir une protéine dont la pureté dépasse les 95%.
- Plateforme d'évaluation et de développement : cette dernière plateforme prend en charge l'évaluation des protéines et les développements des tests de diagnostic dont les critères sont spécifiés par le département Marketing. Elle est également en charge de tous les tests nécessaires à l'évaluation des performances qui permettront de réaliser les dossiers réglementaires.

D'une façon générale, Diaxonhit s'appuie sur un certain nombre d'équipements fabriqués par des tiers et fréquemment disponibles dans les laboratoires de recherche. Toutefois, pour le développement de son test propriétaire, BJI Inoplex®, la Société a signé un accord de partenariat non-exclusif avec la société américaine Luminex afin de pouvoir développer et commercialiser ce test en utilisant la technologie Multiplex.

La technologie Multiplex repose sur l'utilisation de microsphères (billes) de différentes couleurs sur lesquelles sont fixés des antigènes ou des anticorps spécifiques. Elle s'appuie sur les principes de l'immunochimie, c'est à dire la chimie du système immunitaire et en particulier la faculté des anticorps à venir s'attacher à des molécules, des antigènes spécifiques. En choisissant ainsi un antigène particulier que l'on fixe sur une microsphère de couleur donnée, celle-ci acquiert la capacité d'attirer exclusivement les anticorps correspondant, ce qui permet de détecter leur présence ou absence chez un patient. Les microsphères étant disponibles en 100 couleurs différentes, cette technologie permet de rechercher potentiellement 100 paramètres différents pour chaque échantillon en fixant 100 antigènes ou anticorps différents sur chaque couleur, et réaliser ainsi plus de 9.000 analyses avec une plaque de 96 puits.

Dans une première étape de préparation, les échantillons de sérum prélevés chez les patients sont dilués et mélangés avec les microsphères dans le puit. Ce mélange est laissé en incubation, et certains anticorps spécifiques du patient présents dans le sérum vont se fixer sur les antigènes de la surface des microsphères. Un lavage élimine ensuite les éléments non fixés, et seules les molécules complexes formées par l'assemblage des antigènes et anticorps spécifiques restent à la surface des billes. Pour mesurer la présence des anticorps attachés, un conjugué (ensemble formé par un anticorps dit secondaire et un marqueur fluorescent) est ajouté. Il s'attache à son tour exclusivement aux assemblages anticorps-antigènes à la surface des billes.

Dans une deuxième étape, les microsphères sont acheminées vers une chambre de lecture. L'identification de chaque anticorps recherché se fait par la mesure de la couleur unique de chaque catégorie de microsphères lors de son passage devant un faisceau laser rouge. Une fois identifiée, la quantification est effectuée par passage devant un second faisceau laser vert qui excite la fluorescence des conjugués à la surface de la microsphère. L'intensité de fluorescence détectée est proportionnelle à la quantité d'anticorps fixés. Par ce système, il est donc possible de détecter la présence ou l'absence d'anticorps, et, lorsqu'ils sont présents, d'en quantifier la quantité.

Cette technologie peut être inversée puisqu'en fixant des anticorps spécifiques sur les microsphères, on pourra mesurer la présence et la quantité d'antigènes correspondant chez un patient.

La plateforme Multiplex, développée par Luminex, se compose de trois éléments : un cytomètre en flux, des microsphères (billes) et un logiciel d'acquisition des données. L'intérêt majeur de cette technologie est la possibilité d'analyser simultanément de multiples paramètres, permettant ainsi de réduire significativement les coûts et les durées d'analyse.

Luminex 200

Technologie **MultiPlex xMAP™**
Analyse génétique et protéinique
HLA, maladies infectieuses, allergies, auto-immunité
Analyse rapide
Logiciel simple



Automate d'analyse par la technologie Multiplex proposé par Luminex

2.3.8 Les plateformes proposées en commercialisation

Les activités commerciales de Diaxonhit recouvrent un certain nombre de tests qui se basent sur des technologies diverses. En fonction de la technologie impliquée, la Société commercialise ou met à disposition des appareils d'analyse spécifiques sur lesquels les tests fournis en kits pourront être réalisés. Afin de se démarquer de ses concurrents, la Société assure également le service après-vente de ces appareils ainsi que leur connexion aux systèmes informatiques centralisés des laboratoires dans lesquels ils sont installés. Ces services complémentaires nécessitent de la part des ingénieurs une connaissance très fine des technologies et plateformes proposées.

L'activité commerciale de Diaxonhit consiste aujourd'hui principalement à vendre des kits et des réactifs tout en mettant à disposition de ses clients les automates nécessaires pour réaliser les tests. La Société peut également vendre ou louer ces équipements, auquel cas les kits et réactifs sont vendus à un prix moins élevé. Au total, le parc d'équipements installés inclut actuellement 166 automates dont la durée de vie moyenne est d'environ 6 ans. La vente ou location ne concerne qu'environ 30% du parc et représente moins de 2% du chiffre d'affaires qui reste donc essentiellement récurrent. Dans le cadre de la mise à disposition, la Société loue les équipements nécessaires.

Dans la transplantation, principale franchise du Groupe, les tests HLA commercialisés sont effectués sur la plateforme Luminex décrite précédemment. Les autres tests vendus ont été développés avec des technologies multiples et sont mis en œuvre sur des appareils divers. Trois exemples de technologies couramment utilisées dans les laboratoires d'analyses médicales et pour lesquelles la Société commercialise des équipements, sont décrits ci-après.

La technologie Elisa

La technologie Elisa est utilisée dans le cadre de tests sérologiques, ayant pour but la détermination de la concentration d'un seul anticorps spécifique dans un sérum sanguin. Procédure simplifiée de diagnostic *in vitro*, Elisa est également basée sur les principes de l'immunochimie et se déroule en quatre étapes :

1. des antigènes spécifiques de capture sont fixés au fond de puits (petits réservoirs) dans lesquels sont versés les échantillons (sérum) de patients à tester. Les anticorps correspondants à ces antigènes et présents dans le sérum s'attachent aux antigènes.
2. un rinçage est ensuite effectué. Les autres anticorps contenus dans le sérum et qui ne se sont pas liés aux antigènes spécifiques sont éliminés. Seuls les complexes formés des assemblages antigènes et anticorps demeurent présents.
3. puis un conjugué, formé par un anticorps dit secondaire et lié à une enzyme, est introduit dans les puits. Le conjugué se lie aux assemblages antigènes et anticorps.
4. après un nouveau rinçage permettant d'éliminer les conjugués non fixés, un substrat spécifique de l'enzyme est appliqué. A chaque fois que le conjugué sera présent, le substrat sera converti par l'enzyme et émettra un signal chromogénique. L'intensité de coloration mesurée permet de quantifier le résultat.

DS2

Automate d'ELISA compact
Multitests, Multitechniques
(2 plaques, 100 échantillons)
Traitement de l'échantillon depuis le tube
primaire jusqu'au rendu de résultats
Utilisation d'embouts jetables
Identification des échantillons par lecture
code-barres
Connexion informatique



Exemple d'automate utilisant la technologie ELISA et commercialisé par la Société

La technologie d'Immunofluorescence

Découverte au milieu du 19^e siècle, la molécule de fluorine devient fluorescente quand elle est soumise à des rayons ultra-violet. Ainsi il est possible de rendre fluorescents des molécules variées en leur adjoignant un fluorochrome, substance chimique qui émet de la lumière lorsqu'elle est soumise aux rayons ultra-violet.

L'immunofluorescence consiste à marquer par un fluorochrome l'anticorps ou l'antigène recherché dans un sérum. Les étapes sont similaires à celles des technologies précédentes. Un anticorps primaire est dirigé contre l'antigène recherché. Après rinçage, un deuxième anticorps (anticorps secondaire) marqué par un fluorochrome et possédant une haute affinité pour l'anticorps primaire, se fixe sur ce dernier. L'analyse de la fluorescence du conjugué permet de confirmer la présence d'un antigène spécifique et d'en mesurer la quantité.

HELMED : automate pour l'Immunofluorescence

Automate préparateur de lames (compact)
Identification des échantillons par code-barres
Utilisation de tubes primaires (100 échantillons)
Logiciel simple et intuitif
Ouvert à tous les types de lames
Connexion possible
Logiciel d'interprétation Helps (option)



Exemple d'automate utilisant la technologie d'Immunofluorescence et commercialisé par la Société

La technologie Immunodot

Les tests rapides Immunodot sont faciles d'utilisation et permettent la lecture visuelle du résultat qualitatif (négatif ou positif) ou quantitatif d'un diagnostic *in vitro* à partir d'un sérum sanguin en 30 minutes. C'est également une technologie de détection immuno-enzymatique des anticorps fixés sur une membrane où des antigènes sont présents. La détection des anticorps fixés aux antigènes est réalisée par un anticorps conjugué sur le même modèle que les technologies précédemment décrites. Cette technique est tout particulièrement destinée à des laboratoires réalisant de faibles volumes de tests, ou à des utilisations délocalisées dans les services d'urgence ou à proximité des patients.

AutoBlot 20

Automatisation des ImmunoBlots
Automatisation possible de toutes les étapes (distribution, incubation, aspiration, agitation, lavage)
Jusqu'à 20 bandelettes
Jusqu'à 6 réactifs utilisables
Dépôt manuel de l'échantillon par l'utilisateur
Logiciel d'interprétation Dr Dot (option)



Exemple d'automate utilisant la technologie Immunodot et commercialisé par la Société

Les tests de proximité

Les tests de diagnostic de proximité (« point of care » ou « POC ») constituent un marché en plein développement. Ce marché de la biologie délocalisée dans le cabinet médical, dans les services spécialisés de l'hôpital ou sur le terrain, progresse grâce à la miniaturisation des équipements qui permet, à coût raisonnable, de mettre en œuvre des tests sur des unités peu encombrantes et mobiles. En incluant des interfaces de communication modernes, ces équipements peuvent également être facilement connectés aux systèmes informatiques centralisés et peuvent communiquer directement les résultats d'analyse aux médecins amenés à prendre des décisions thérapeutiques. Tout en s'intégrant dans les systèmes de qualité imposés par les normes, ils permettent donc un gain de temps important. Ces caractéristiques en font des outils de plus en plus fréquemment utilisés dans les services d'urgence.

Dans ce contexte, Diaxonhit propose entre autre deux équipements particulièrement caractéristiques.

L'analyseur SOFIA de la société Quidel

Cet appareil met en œuvre la technologie d'immunofluorescence décrite précédemment par l'intermédiaire d'une petite cassette à usage unique dans laquelle est déposé l'échantillon prélevé sur le malade. Après migration sur une membrane par capillarité et interaction avec des anticorps spécifiques, le résultat du test est lu par l'analyseur.

Quatre tests unitaires pour le diagnostic rapide des infections respiratoires sont proposés :

- Influenza A+B (15 minutes);
- Virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons (15 minutes) ;
- Legionella (10 minutes);
- Streptocoque A (5 minutes).



L'analyseur LABGEO IB10 de la société Samsung

Cet équipement utilise les technologies les plus récentes. Chaque test unitaire est intégré dans un disque au milieu duquel l'échantillon de sang prélevé sur le malade est déposé. Le disque est ensuite inséré dans l'IB10, et le sang va migrer vers les zones de test par centrifugation. En 20 minutes les résultats sont lus et rendus par l'analyseur qui peut les envoyer directement sur un smartphone ou une tablette. Lors des Journées Internationales de Biologie qui se sont tenues à Paris en Novembre 2013, Samsung a reçu le trophée « Biologie d'urgence et biologie délocalisée » pour l'IB10.



Les tests fournis avec l'IB10 permettent de mesurer un ou plusieurs biomarqueurs cardiaques en urgence :

- *troponine* pour le diagnostic du syndrome coronarien aigu ;
- *Nt-proBNP* pour l'insuffisance cardiaque ;
- *D-dimères* pour les thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

Avec l'offre IB10, Diaxonhit se positionne sur le marché croissant du diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. Les caractéristiques de dernière génération de cet équipement et sa taille réduite lui permettent d'être embarqué à bord des véhicules des structures mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) pour que le médecin urgentiste puisse effectuer un diagnostic et un choix de traitement plus précoce, augmentant ainsi les chances de survie du patient.

Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, il a été observé que la mortalité pouvait être réduite de 50% avec un traitement effectué au cours de la première heure après l'apparition des douleurs thoraciques, et de 30% au cours de la deuxième heure ⁽¹⁾. D'autre part, compte-tenu des délais inévitables de prise en charge des patients, il a également été observé que l'administration de traitements avant l'arrivée à l'hôpital, permettait de réduire la mortalité de 15% environ ⁽¹⁾. Ces observations justifient l'utilité d'un diagnostic très précoce, rendu possible par l'embarquement de matériels IB10 à bord des véhicules d'urgence.

En France, les maladies coronariennes sont la deuxième cause de mortalité avec environ 100.000 infarctus du myocarde et 46.000 décès par an ⁽²⁾. L'activité cardiologique à elle seule représente en moyenne 20 à 40% de l'activité des SMUR ⁽³⁾.

¹ Source : Le syndrome coronarien aigu dans le cadre de l'urgence préhospitalière par P. Goldstein et Al, Samu régional de Lille

² Source : Haute Autorité de Santé

³ Sources : SMUR régionaux

2.4 Les produits de Diaxonhit

Le tableau ci-dessous présente les produits que la Société développe et commercialise actuellement, avec les pathologies concernées, et le stade de développement.

R&D en collaboration		
Allergan	Ophthalmologie, douleur, neurodégénérescence	Clinique, Pré-clinique Fin : décembre 2014
Boeinger Ingelheim	Cancer	Pré-clinique Fin : juin 2014
Développements propriétaires Diagnostic		
BJI Inoplex	Infections liées aux prothèses articulaires	Etude de validation Marquage CE: fin 2014
Dx15	Cancer de la thyroïde	Validation de la signature Démarrage étude : 2014
Développements en consortium Diagnostic		
Responsify (CE)	Test compagnon cancer du sein	Définition de la signature
TEDAC (BPI France PISI)	Test compagnon traitement enzymatique anti-cancer Erytech Test dosage enzymatique	Etude de biomarqueurs
PROTHEVIH (BPI France PISI)	Test compagnon vaccin VIH InnaVirVax Test prédictif évolution maladie	Etude de biomarqueurs
Commercialisation Diagnostic		
Allomap (licence exclusive Europe)	Suivi transplantations cardiaques	Lancement 2014
TQS (propriétaire)	Test rapide immunité tétanos	Fr, Be, Ch
HLA (distribution)	Transplantation	Fr, Be, Ch
Divers (distribution)	Microbiologie, immuno-analyse, contrôle qualité	Fr, Be, Ch

Notes :

- Les brevets pour chaque produit développé par la Société sont présentés au chapitre 2.8.2 du présent document de référence.
- Les avancées relatives au portefeuille de produits depuis le début de l'année 2012 sont présentées au chapitre 1.3.4 du présent document de référence.
- La collaboration avec Allergan s'achèvera progressivement au cours de l'année 2014.

2.4.1 Les produits propriétaires dans le diagnostic

Diaxonhit développe aujourd'hui deux produits en interne qui sont décrits dans les chapitres qui suivent. La Société développait également un test dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, AclarusDx, dont le développement a été arrêté (voir le paragraphe intitulé « Diaxonhit réoriente sa R&D et poursuit son recentrage vers le diagnostic de spécialités » au chapitre 1.3.4 du présent document de référence).

2.4.1.1 BJI Inoplex (test d'aide au diagnostic des infections sur prothèses ostéo-articulaires)

Les infections sur prothèses ostéo-articulaires (IPOA)

Les IPOA constituent aujourd'hui un problème majeur de santé publique. En France, on estime, à ce jour, plus d'un million de porteurs de prothèses articulaires. Environ 200.000 prothèses de hanche (PTH) et 50 000 prothèses de genou (PTG) sont posées chaque année, 730.000 PTH et 380.000 PTG à l'échelle européenne, plus d'un million aux USA et environ 3,5 millions dans le monde. Ces chiffres progressent du fait du vieillissement de la population et de l'incidence croissante des problèmes de surpoids, en particulier dans les pays industrialisés ou des taux de croissance supérieurs à 10% sont observés.

Malgré des progrès considérables enregistrés au cours de ces dernières années, l'IPOA reste une des complications les plus fréquentes, avec des taux de 0,3 à 1,8% pour les PTH et de 0,5 à 5% pour les PTG et sont associées à une très forte morbidité. En effet, elles nécessitent une ou plusieurs ré-interventions associées à une antibiothérapie au long cours, entraînent un handicap fonctionnel important et souvent prolongé ainsi qu'un risque d'amputation voire de décès. Le diagnostic est souvent difficile du fait des caractéristiques du processus infectieux (inflammation modérée, faible charge bactérienne, biofilm à la surface du matériel prothétique dans lequel les bactéries vivent dans un état de quiescence marqué par une faible activité métabolique).

Les méthodes actuelles de diagnostic d'IPOA

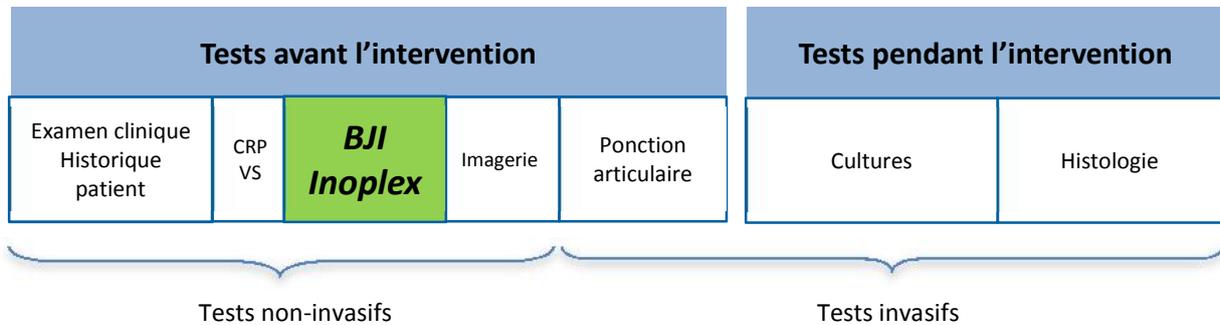
Lors d'un dysfonctionnement de prothèse, le clinicien s'appuie sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques qui lui permettent de suspecter ou non une cause infectieuse. Cependant, ces critères ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques. C'est le cas en particulier des tests biologiques tels que la détermination de la vitesse de sédimentation et l'identification de la présence de CRP (protéine liée à l'inflammation) dont la spécificité est très faible. De plus, le diagnostic des IPOA est trop souvent tardif, ce qui est source de retards thérapeutiques préjudiciables pour le patients et coûteux pour le système de santé. De plus, la faible performance des outils diagnostiques actuels conduit à un excès de gestes invasifs (ponctions articulaires).

Aujourd'hui, le diagnostic « pré-opératoire » d'IPOA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. La symptomatologie clinique suffit rarement à affirmer l'infection (ex. : fistule) et, dans la grande majorité des cas, a comme seul rôle d'alerter et d'amener à initier les examens complémentaires nécessaires au diagnostic. Devant tout dysfonctionnement de prothèse, l'enjeu est de pouvoir différencier une complication septique (un quart à un tiers des cas) d'une complication aseptique, en général mécanique.

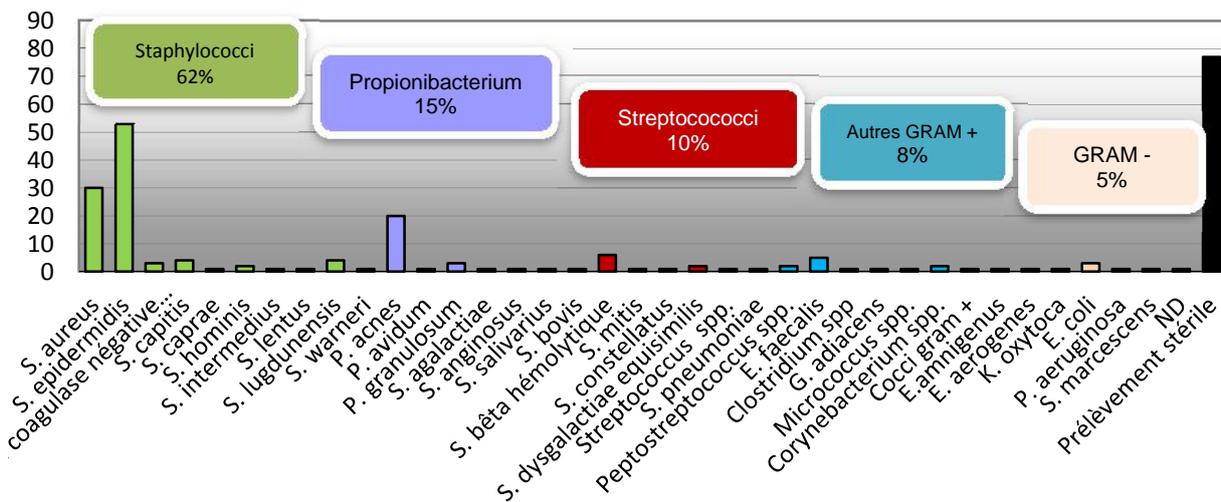
Il existe actuellement certaines recommandations nationales et internationales (American Academy of Orthopaedic Surgeons) qui tentent d'homogénéiser et de rationaliser la prise en charge des patients. Cependant, les critères utilisés et les pratiques médicales sont encore extrêmement hétérogènes selon les équipes à travers le monde. Il existe aujourd'hui un réel besoin de discrimination des patients afin de raccourcir le délai au diagnostic et au traitement tout en limitant les gestes invasifs. En effet, face à la faible spécificité et au caractère tardif des signes cliniques et biologiques, il est de bonne pratique de réaliser au moindre doute – voire à titre systématique pour certaines équipes – une ponction articulaire visant à diagnostiquer l'infection et à identifier le germe en cause. Il s'agit cependant d'un geste invasif non dénué de risque et qui représente un temps opératoire et un coût non négligeable pour le système de santé. De plus, les analyses bactériologiques après ponction ne permettent pas toujours de conclure entre bactérie « infectante » et « contaminante », et la positivité des cultures peut être mise en défaut par la prise d'antibiotiques préalable à la réalisation de la ponction.

Développement d'un nouveau test de diagnostic *in vitro*, BJI Inoplex

Une approche sérologique non-invasive fondée sur la détection chez le patient d'anticorps dirigés contre des antigènes bactériens clés impliqués dans les IPOA pourrait aider au diagnostic en apportant facilement une information complémentaire à celles fournies par les données cliniques, biologiques et radiologiques recueillies au moment de la prise en charge du patient. Par ailleurs, une telle approche permettrait le suivi thérapeutique des patients après la prise en charge d'une IPOA pour repérer une éventuelle rechute signalée par une remontée du taux d'anticorps.



Les bactéries à l'origine des IPOA sont de plusieurs types et correspondent souvent aux souches répertoriées dans les infections nosocomiales. Leurs types sont résumés dans le graphique qui suit.



Dans une première étape, Diaxonhit a tout d'abord obtenu de centres orthopédiques de référence des échantillons de sérums de patients porteurs de prothèses osteo-articulaires. Parmi ceux-ci, 143 patients qui allaient subir une nouvelle intervention avaient été diagnostiqués comme étant infectés, et 78 patients contrôles étaient négatifs. Avec ces sérums, la Société a identifié des antigènes bactériens caractéristiques des staphylocoques et contre lesquels le système immunitaire des patients était susceptible de sécréter des anticorps anti-staphylocoques en réaction à l'infection. Ces antigènes ont ensuite été clonés et purifiés puis sélectionnés en fonction de leur capacité à détecter de tels anticorps par la technologie Elisa. Les candidats les plus prometteurs ont ensuite été portés sur une plateforme Luminex pour finaliser un test commercialisable.

Ainsi, une première version de BJI Inoplex a été développée avec des antigènes spécifiques des IPOA dues aux staphylocoques (50 à 60 % de l'ensemble des IPOA).

Puis le travail d'identification d'antigènes a été étendu de façon à caractériser des antigènes capables de détecter les anticorps dirigés contre les autres bactéries impliquées dans les IPOA, c'est à dire les anticorps anti-streptocoques, anti-P acnes et anti-bactéries à Gram négatif, que l'on retrouve dans 30 à 40% des IPOA. Comme précédemment, le processus de sélection des antigènes les plus prometteurs a été mis en œuvre, et les candidats retenus ont été portés sur la plateforme Luminex. En combinant ces antigènes avec ceux de la première version, la Société a mis au point une nouvelle génération du test BJI Inoplex capable d'identifier les anticorps spécifiques dirigés contre la majeure partie des bactéries impliquées dans les IPOA : Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis, Propionibacterium acnes, Streptocoque du groupe B et bacilles à gram négatif de type entérobactéries, c'est à dire les espèces bactériennes impliquées dans 80% des infections. Nécessitant une très faible quantité de sérum (10 µL), ce test sérologique non-invasif, semi quantitatif et spécifique, permet donc la caractérisation individuelle et simultanée d'anticorps clés dirigés contre ces bactéries.

L'ensemble de ces travaux a donné lieu au dépôt de plusieurs brevets couvrant les antigènes sélectionnés et l'algorithme d'interprétation des mesures effectuées avec la plateforme Luminex.

BJI Inoplex fait actuellement l'objet d'une étude clinique de validation et d'utilité clinique dans plusieurs centres orthopédiques de référence en France: le groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon à Paris et l'hôpital Ambroise Paré à Boulogne. 470 patients ont été inclus dans cette étude, 200 d'entre eux présentent une infection ostéo-articulaire identifiée par analyse biologique des prélèvements articulaires préopératoires, les 270 autres ne présentent pas d'infection. L'analyse des résultats de cette étude est actuellement en cours pour finaliser la performance du test.

Le marquage CE de cette nouvelle version de BJI Inoplex est prévu pour la fin de l'année 2014.

2.4.1.2 Les tests dans le domaine du cancer

Le cancer

25 millions de personnes dans le monde sont aujourd'hui atteintes d'un cancer. En 2008, 12 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués. Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde et à l'origine de 7,6 millions de décès en 2008, soit environ 13% de la mortalité mondiale. D'ici à 2030, il est estimé qu'il y aura plus de 26 millions de cas incidents de cancer chaque année. Le cancer du poumon est le premier cancer avec plus d'un million de nouveaux cas par an, suivi par le cancer du sein et le cancer colorectal (Source : Globocan 2008 cancer, International Agency for Research on Cancer).

En France en 2010, 357.500 nouveaux diagnostics de cancer ont été effectués avec 203.000 chez l'homme et 154.500 chez la femme. Avec 52.600 nouveaux cas en 2010, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avant le cancer colorectal (18.900 cas) et le cancer du poumon (10.000 cas). Chez l'homme, le cancer de la prostate est le plus fréquent avec 71.600 nouveaux cas, suivi du cancer du poumon (26.900 cas) et le cancer colorectal (21.100 cas). En France, les dépenses annuelles de soins pour le cancer représentent 11 Milliards d'euros (Sources : Les chiffres 2010 du cancer, Institut de Veille Sanitaire, et Analyse Économique Des Coûts Du Cancer En France (2007), Institut National du Cancer).

Selon l'American Cancer Society, aux Etats-Unis en 2013, 1.660.000 nouveaux cas de cancer auront été diagnostiqués avec 855.000 cas chez l'homme et 806.000 cas chez la femme. Chez l'homme, le cancer de la prostate est le plus fréquent avec 239.000 nouveaux cas attendus, suivi du cancer du poumon (118.000 cas) et du cancer de la vessie (55.000 cas). Avec 232.000 nouveaux cas prévus en 2013, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avant le cancer du poumon (110.000 cas) et le cancer du colon (52.000 cas). Aux Etats-Unis, les dépenses annuelles de soins pour le cancer s'élèvent à environ 77 milliards de dollars.

Développement d'une preuve de concept dans le cancer du sein, Dx14

Le cancer du sein constitue la première cause de décès chez les femmes atteintes d'un cancer avec 458.000 décès en 2008 dans le monde (*Globocan 2008*). Selon l'OMS, un million de nouveaux cas de cancers du sein sont détectés tous les ans dans le monde, représentant 12% de tous les nouveaux cas de cancer. Selon le rapport 2013 de l'*American Cancer Society*, 234.580 nouveaux cas de cancers devraient être détectés et 40.030 personnes devraient décéder du cancer du sein aux Etats-Unis. Cela représente 29% des cancers diagnostiqués chez la femme.

La détection précoce du cancer du sein augmente de manière significative les chances de survie. L'OMS recommande aujourd'hui que les femmes âgées de plus de 50 ans bénéficient d'un examen de détection une fois tous les deux ans. Cette recommandation est suivie dans de nombreux pays, comme en France. Aux Etats-Unis, le National Cancer Institute recommande lui un examen annuel pour les femmes de 40 ans à 74 ans.

Aujourd'hui, cette détection comprend principalement un examen physique réalisé par le médecin et une mammographie. Dans un second temps, le diagnostic inclut des biopsies ou même une chirurgie à visée exploratoire. En moyenne, la mammographie détecte entre 80 et 90% des cancers du sein chez les femmes ne présentant aucun symptôme. Cependant la fréquence d'utilisation de la mammographie est très inégale d'un pays à l'autre.

Si une anomalie du sein est détectée grâce à la mammographie ou à un examen clinique, l'étape suivante du diagnostic fait appel aux ultrasons ou à d'autres tests d'imagerie. Selon les résultats de ces tests, la patiente fera l'objet d'une cytoponction ou d'une biopsie mammaire afin de confirmer si les modifications des tissus sont malignes ou bénignes. La cytoponction à l'aiguille fine permet d'affirmer un diagnostic de cancer ou non dans 60% à 90% des cas. Chaque année, environ 370.000 cytoponctions mammaires sont réalisées en Europe (*Breast Disease Diagnosis and Therapy Markets 2007 – Life Science Intelligence*). Pour les autres cas, le recours à la biopsie ou à la chirurgie exploratoire est nécessaire afin de poser le diagnostic.

En 2008, l'Institut Gustave Roussy (« **IGR** »), pionnier dans l'utilisation de la cytoponction mammaire de routine en remplacement de la biopsie qui est plus invasive, a approché la Société afin d'utiliser sa technologie dans le but de développer un test visant à apporter une solution au problème posé par l'imprécision de l'analyse cytologique de la ponction à l'aiguille fine. L'objectif de cette collaboration était d'identifier le statut bénin ou malin d'une lésion du sein à partir d'un prélèvement à l'aiguille fine. Cette technique de prélèvement est indolore et rapide. Ce test pourrait être réalisé en complément d'un examen cytologique ou, à terme, se substituer à un examen cytologique.

Des échantillons fournis par l'IGR ont été traités dans les laboratoires de la Société en aveugle. A partir des résultats, l'IGR, en collaboration avec le CNRS, a identifié une nouvelle signature de test sur des cellules de lésions du sein qui permet de différencier les tumeurs malignes des lésions bénignes avec une précision supérieure à 95% grâce à l'utilisation de biopuces hGWSA (*André F et al. (2009) Exonic expression profiling of breast cancer and benign lesions: a retrospective analysis. Lancet Oncology 10 : 381-390*). Ces travaux ont été menés par le D^r Fabrice André et son équipe, à l'IGR.

En mai 2009, la Société a conclu un accord de licence avec l'IGR visant à poursuivre le développement et commercialiser ce nouveau test diagnostique du cancer du sein pour une application recherche. Dans le cadre de cet accord, la Société s'était engagée à poursuivre la validation de la signature identifiée par l'IGR. En retour, l'IGR a concédé à Diaxonhit une licence exclusive et mondiale permettant de développer et de commercialiser un diagnostic moléculaire pour le cancer du sein, et perçu un versement initial. L'IGR pourrait également recevoir des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes futures, si une commercialisation de ce test était envisagée.

La validation clinique de Dx14 s'est effectuée en deux temps : elle a démontré tout d'abord sur une série indépendante d'échantillons de cytoponction malins (47) et bénins (47), issus du Centre de Ressources Biologiques de l'IGR, une spécificité de 91,5% et une sensibilité de 97,9%. Dans un deuxième temps, il a fallu démontrer la valeur ajoutée du test dans la différenciation de 55 échantillons « difficiles » pour lesquels l'analyse cytologique ne permettait pas d'apprécier la nature cancéreuse ou bénigne de la tumeur (échantillons indéterminés). Les résultats obtenus ont montré une spécificité de 81,8% et une sensibilité de 77,30%. Il en résulte que, lorsque l'analyse cytologique d'échantillons de cytoponction est indéterminée, Dx14 est capable de déterminer la nature bénigne ou maligne de la tumeur mammaire dans 78,2% des cas, soit près de 4 cas sur 5. Par projection, en prenant en compte la fréquence attendue des diagnostics incertains dans la population générale, la performance globale ajustée de Dx14 est de 93,40% (analyse en post- hoc), sa spécificité est de 90,7% et sa sensibilité de 96,1%. La performance du test ajustée sur la prévalence à l'IGR est ainsi supérieure à 90%, indiquant ainsi l'excellente performance du test Dx14 sur la population globale de cytoponctions réalisées à l'IGR.

Dx14 peut donc potentiellement être utilisé pour déterminer le statut bénin ou malin d'un kyste chaque fois qu'une cytoponction est réalisée. Toutefois, l'analyse de cellules mammaires tumorales par cytoponction à l'aiguille fine est considérée actuellement comme moins fiable que l'examen anatomo-pathologique qui est ainsi devenu le standard dans le cadre du diagnostic du cancer du sein. Pour cette raison, la Société a décidé de ne pas investir dans le marquage CE et les études d'utilité clinique de Dx14, le marché de ce test étant de plus en plus limité aux quelques centres qui pratiquent encore la cytoponction à l'aiguille fine. Même si Diaxonhit continue à évaluer le potentiel de ce test dans les pays émergents ou les pathologistes sont en nombre insuffisant, la Société considère qu'il représente la première preuve de concept de l'utilisation de la plateforme hGWSA pour développer un test tissulaire de très bonne performance dans le domaine du cancer. C'est en s'appuyant sur le savoir-faire acquis au cours de ce développement que la décision a été prise d'entreprendre de façon autonome le développement d'un nouveau test correspondant à un besoin médical important dans le cancer de la thyroïde.

Développement du test Dx15 dans le cancer de la thyroïde

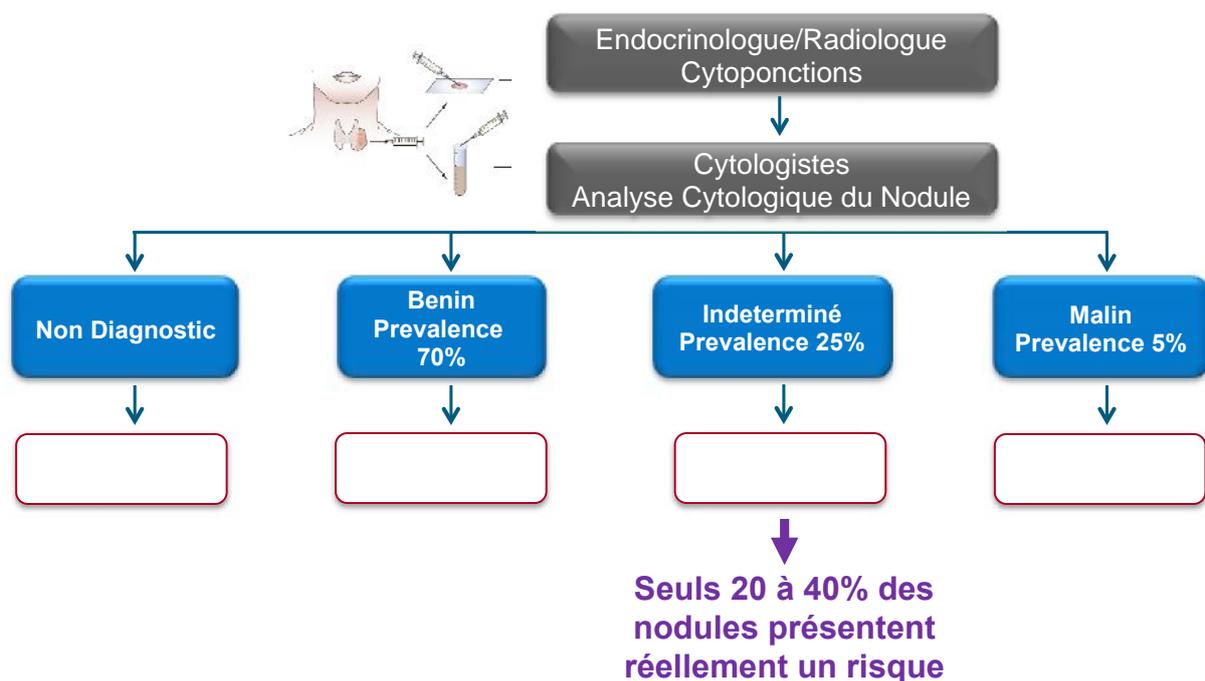
Chaque année, environ 60.000 nouveaux cas de cancer de la thyroïde sont identifiés aux Etats-Unis et environ 9.000 en France. Il existe cinq types de carcinome de la thyroïde tels que décrits dans le tableau ci-dessous. Les carcinomes papillaires et folliculaires sont les plus fréquents et sont associés à un taux de survie à 10 ans supérieur à 90%. La forme médullaire est moins fréquente, elle est associée à un taux de survie à 10 ans supérieur à 60%. Les formes indifférenciées ou faiblement différenciées sont les plus rares et sont plus agressives.

Type de Carcinome	Prévalence (%)	Survie à 10 ans (%)
Papillaire	80 à 85	95 à 98
Folliculaire	10 à 15	90 à 95
Médullaire	3 à 5	60 à 80
Anaplastique (non différencié)	1 à 2	< 10
Faiblement différencié	< 2	≈ 50

Les différents types de carcinome de la thyroïde (Nikiforov *et al*, 2011)

Le diagnostic du cancer de la thyroïde repose toujours sur l'analyse d'une cytoponction à l'aiguille fine dont le nombre s'élève à environ 95.000 par an en France. La chirurgie est le traitement de référence pour le cancer de la thyroïde, et lorsque l'examen cytologique est suspect, une thyroïdectomie partielle ou totale est pratiquée dans la grande majorité des cas, pour un coût moyen variant entre 3.000 et 5.000 euros en France. En cas de thyroïdectomie totale, le patient est placé à vie sous traitement hormonal de substitution. Toutefois, après intervention chirurgicale, l'analyse de la pièce histologique montre que seulement 20% à 30% des lésions suspectes étaient cancéreuses.

Le bilan qui permet d'établir actuellement le diagnostic débute toujours par un examen clinique complet, avec une palpation de la thyroïde et un questionnaire médical sur les antécédents personnels et familiaux de maladies thyroïdiennes. Le bilan thyroïdien est systématiquement demandé par le médecin. Il s'agit d'un ensemble d'analyses biologiques réalisées à partir d'une prise de sang. Il ne permet généralement pas de préjuger de la nature maligne ou bénigne du nodule, mais il permet de savoir si le fonctionnement de la thyroïde est normal ou non. Durant ce bilan, la concentration des différentes hormones thyroïdiennes (T3, T4) et de l'hormone qui les contrôle (TSH notamment) est mesurée. Le taux de calcitonine dans le sang est parfois demandé en complément. Lors de l'échographie, le médecin mesure les dimensions de la thyroïde, le nombre et la forme des nodules, ainsi que la présence éventuelle d'autres anomalies. Lorsque le nodule identifié mesure moins de un centimètre de diamètre, une simple surveillance est souvent préconisée car le risque de cancer est faible. Une nouvelle échographie est alors programmée dans les 6 à 18 mois suivants afin de revérifier la bénignité du nodule. Lorsque le nodule mesure plus d'un centimètre de diamètre et qu'une origine maligne n'est pas écartée par l'échographie, le médecin pratique une cytoponction à l'aide d'une aiguille fine.



Résultats des examens cytologiques de la thyroïde

Dans quelques cas, la qualité du prélèvement ne permet pas au cytologiste de donner un diagnostic, un nouveau prélèvement est donc prescrit. Sur l'ensemble des prélèvements analysables, la répartition est la suivante :

- dans 70% des cas, l'examen permet d'identifier un nodule bénin et le patient est revu dans les 3 à 6 mois qui suivent ;
- dans 5% des cas, le nodule est identifié comme étant malin et le patient subira une thyroïdectomie partielle ou complète ;
- dans 25% des cas, le cytologiste ne peut donner un diagnostic précis, le nodule est simplement considéré comme « suspect ». Le patient est alors généralement conduit vers la chirurgie.

A l'issue des interventions réalisées pour les cas suspects, l'examen de la pièce opératoire montre que seulement 20 à 40 % des nodules étaient cancéreux. Ainsi, 60 à 80 % des chirurgies pour nodule suspect pourraient être évitées, améliorant la vie des patients et permettant une réduction des coûts pour l'assurance maladie, de façon directe en évitant une intervention inutile et de façon indirecte en évitant le traitement hormonal de substitution. L'utilité clinique d'un test complémentaire permettant de diagnostiquer de façon plus précise les nodules suspects est donc très forte.

La classification Bethesda est celle qui est utilisée par les cytopathologistes pour répertorier les résultats de leurs analyses en 5 catégories (voir tableau ci-dessous). Les cytologies suspectes se retrouvent parmi les lésions folliculaires de signification indéterminées, les néoplasmes folliculaires/néoplasmes à cellules de Hürthle et les suspects de malignité (centre du tableau en bleu).

Terminologie Bethesda 2009	Risque de cancer
Diagnostic impossible	?
Bénin	0-3%
Lésion folliculaire de signification indéterminée	5-15%
Néoplasme folliculaire / Néoplasme à cellules de Hürthle	15-30 %
Suspect de malignité	60-75%
Malin	97-99%

Les recommandations de suivi des patients présentant un nodule de cytologie suspecte sont les suivantes :

- dans le cas des lésions folliculaires de signification indéterminées, le patient est suivi tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans ;
- les néoplasmes folliculaires/néoplasmes à cellules de Hürthle sont contrôlés chirurgicalement, le patient subit généralement une lobectomie de la thyroïde. Dans ce cas, 70 à 85% des interventions pourraient être évitées avec un test plus précis ;
- une thyroïdectomie est pratiquée sur les patients pour lesquels les nodules présentent une suspicion de malignité. 25 à 40% des interventions pourraient être évitées avec un test plus précis.

Sur la base du besoin médical important décrit ci-dessus, Diaxonhit a entrepris de développer Dx15, un test moléculaire réflexe pour la détermination du caractère bénin ou malin d'un nodule thyroïdien présentant une cytologie indéterminée. Ce test est basé sur l'identification et la validation d'une signature moléculaire, à partir de l'analyse de l'ARN de prélèvements de nodules thyroïdiens suspects avec les biopuces hGWSA. Le test mesure les expressions de gènes contenus dans la signature qu'il combinera avec un algorithme mathématique propriétaire. Les performances minimales visées correspondent à celles déterminées pour un test similaire par une société américaine, à savoir une spécificité de 52% et une sensibilité de 92% (Alexander *et al*, N.England J Med. 2012). Une excellente sensibilité doit être maintenue car elle est cruciale pour l'adoption clinique du test, la quasi-totalité des cas de cancer devant absolument être identifiés pour éviter de laisser un malade non-traité. Une bonne spécificité facilite le remboursement du produit.

Diaxonhit a défini un plan de développement de la signature thyroïde en trois phases :

- la phase de faisabilité qui a été réalisée en 2012 ;
- la phase de développement de la signature qui s'est terminée début 2014 ;
- la phase de validation de la signature, pour laquelle une étude clinique est en cours de mise en place.

Le but de la phase initiale de faisabilité est de réduire le risque de développement du produit le plus en amont possible. Au cours de cette phase, la Société a tout d'abord évalué les conditions optimales de collecte d'échantillons de cytoponction, en particulier en précisant le volume minimal de prélèvement à l'aiguille fine nécessaire pour en extraire suffisamment d'ARN pour poursuivre l'analyse moléculaire de l'échantillon. Dans un deuxième temps, la faisabilité de la définition d'une signature moléculaire a été évaluée en réalisant une étude pilote à partir d'une cohorte rétrospective dans le cadre d'une collaboration avec le Centre Baclesse de Caen. Seuls ont été retenus les échantillons de cytologie « suspects », c'est à dire correspondant aux catégories II, III et IV de la classification Bethesda. Pour chacun des échantillons, les résultats cytologiques de l'époque et les résultats histologiques consécutifs aux chirurgies étaient disponibles. Après analyse avec la biopuce hGWSA, et étude statistique des résultats, 232 marqueurs ont été identifiés comme statistiquement significatifs d'une différence entre les lésions bénignes et malignes.

Ces résultats ayant permis de lever les incertitudes quant à la faisabilité du développement de Dx15 tout en précisant certains points techniques, la Société a initié la phase de développement de la signature au cours du deuxième semestre de 2012. Cette phase s'est achevée début 2014. Réalisée par l'équipe de développement de Diaxonhit, elle a permis d'identifier des marqueurs caractéristiques du statut malin ou bénin d'échantillons prélevés dans une cohorte de 60 patients présentant des nodules thyroïdiens dont l'analyse cytopathologique était indéterminée. Sur cette base, la société a identifié des signatures transcriptomiques présentant de très bonnes performances et permettant de différencier nettement Dx15 des tests de ses concurrents américains.

La troisième et dernière étape de développement du test va maintenant consister à réaliser une étude de validation de la performance de la signature qui sera retenue. Dans ce but, une étude clinique est en cours de préparation et devrait démarrer au 4^e trimestre 2014. Il s'agit d'une étude diagnostique, prospective et multicentrique visant à valider les performances d'une signature moléculaire permettant de déterminer le caractère malin ou bénin d'un prélèvement par cytoponction de patients présentant au moins un nodule thyroïdien pour lequel l'analyse s'est avérée indéterminée, en s'attachant principalement aux catégories III et IV de Bethesda. L'analyse histologique de la pièce opératoire servira de méthode de référence pour l'obtention du statut malin ou bénin du prélèvement des patients inclus. Pour cette étude environ 1000 patients seront recrutés pour obtenir un minimum de 90 échantillons de catégorie III et 56 de catégorie IV. Une quarantaine d'échantillons de chaque autre catégorie sera aussi considéré dans l'étude. Huit centres français de référence ont d'ores et déjà été identifiés, et une extension européenne est actuellement envisagée.

2.4.2 Les développements en collaboration avec des partenaires

2.4.2.1 Partenariat avec Allergan

Le 20 décembre 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (ci-après « **Allergan** »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au *New York Stock Exchange* (ci-après « **NYSE** »). La collaboration de la Société avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, Allergan effectue des paiements annuels de recherche et développement. La Société peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les produits issus de cette collaboration.

Cette collaboration avait initialement une durée de cinq ans. Allergan et la Société ont prolongé l'accord de collaboration un certain nombre de fois jusqu'en décembre 2013. Diaxonhit et Allergan ont d'ores et déjà convenu que cette collaboration s'achèverait fin 2014, Allergan concentrant ses efforts de développement sur les molécules déjà issues de ces travaux. Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir des paiements d'étape au fur et à mesure de l'avancement avec succès de ces développements s'ils sont poursuivis par Allergan, et des redevances si ces molécules sont finalement commercialisées par Allergan. La fin de la collaboration avec Allergan n'aura pas d'effet sur l'actif de Diaxonhit, aucun actif incorporel n'ayant été comptabilisé en rapport avec ces travaux.

Dans le même temps, un accord de conseil avait été signé en mars 2008 avec les fondateurs de la Société qui continuent à soutenir l'effort de recherche entrepris. Cet accord a été prolongé pour une durée similaire à celle des avenants au contrat avec Allergan et prend fin en 2014 (les risques liés aux partenariats et aux prestataires de service sont décrits au chapitre 3.1.2 du présent document de référence).

EHT/AGN 0001 (candidat-médicament pour le traitement des douleurs neuropathiques et des maladies du système nerveux central)

EHT/AGN 0001 est une nouvelle entité chimique propriétaire issue de la collaboration avec Allergan et qui a été découverte et synthétisée par les équipes de chimistes et biologistes de Diaxonhit. Cette molécule absorbable par voie orale est capable de modifier une voie de signalisation originale identifiée par la technologie DATAS™ à partir d'échantillons biologiques fournis par Allergan. Cette famille de molécules démontre un profil idéal d'activité dans les modèles expérimentaux mis en œuvre par Allergan. La série chimique originale a été brevetée ainsi que son utilisation dans le domaine des douleurs neuropathiques et des maladies du système nerveux central.

EHT/AGN 0001 (AGN-209323) est le composé le plus avancé de la collaboration de Diaxonhit avec Allergan. Il a terminé avec succès les essais cliniques de Phase I en 2009. En 2010, un accord de licence exclusive mondiale portant sur le développement et la commercialisation d'EHT/AGN 0001 (AGN-209323), a été signé par Allergan et Bristol-Myers Squibb. Selon les termes de la sous-licence consentie par Allergan, Diaxonhit a reçu un versement initial de 4 millions de dollars. Au cours du premier trimestre 2011, EHT/AGN 0001 est entré en phase II clinique pour le traitement des douleurs neuropathiques. En février 2013, Bristol-Myers Squibb a notifié sa décision de ne pas poursuivre ses travaux de développement de l'EHT/AGN 0001 et retourné tous les droits sur cette molécule à Allergan. Allergan évalue actuellement une option de développement de cette molécule dans une autre indication.

EHT/AGN 0002 (candidat-médicament pour le traitement des pathologies ophtalmiques, de la douleur et des maladies neurodégénératives)

EHT/AGN 0002 est une nouvelle entité chimique propriétaire issue de la collaboration avec Allergan et qui a été découverte et synthétisée par les équipes de chimistes et biologistes de Diaxonhit. Cette molécule absorbable par voie orale est capable de modifier une voie de signalisation originale identifiée par la technologie DATAS™ à partir d'échantillons biologiques fournis par Allergan. Cette famille de molécules démontre un profil idéal d'activité dans les modèles expérimentaux mis en œuvre par Allergan. Toute la série chimique originale a été brevetée ainsi que son utilisation dans les domaines de la collaboration.

Sur la base de ces résultats précliniques très prometteurs, la société Allergan a décidé d'engager un programme d'études (toxicité, pharmacocinétique...) nécessaires pour administrer ce produit chez l'homme.

Cette molécule qui était incluse dans l'accord entre Allergan et Bristol-Myers Squibb, a été également retournée à Allergan.

EHT/AGN 0003 (candidat-médicament pour le traitement des pathologies ophtalmiques, de la douleur et des maladies neurodégénératives)

EHT/AGN 0003 est un nouveau programme thérapeutique de neurologie issu de ses activités internes. En février 2010, ce programme est rentré dans la collaboration avec Allergan. Diaxonhit continuera de mener les efforts de chimie médicinale et de biologie sur la conception et l'optimisation de nouvelles entités chimiques ciblées pour ce programme. Ces dernières agissent sur une nouvelle cible enzymatique potentiellement utile dans le cadre d'un développement thérapeutique en ophtalmologie et pour des maladies neurodégénératives. Les termes financiers de l'accord de collaboration existant s'appliqueront à ces composés et aux produits qui en seront dérivés.

2.4.2.2 Partenariat avec Boehringer-Ingelheim

En septembre 2013 Diaxonhit a conclu un contrat de services de recherche avec Boehringer Ingelheim pour la découverte et la caractérisation de nouveaux variants d'épissage qui auraient le potentiel d'être des cibles thérapeutiques en oncologie. Dans le cadre de cet accord, Boehringer Ingelheim a également pris une option pour acquérir les droits de recherche, développement et commercialisation de produits thérapeutiques visant les cibles qui auront été identifiées grâce à la plateforme hGWSA brevetée par Diaxonhit. Boehringer Ingelheim continue ainsi à faire croître son portefeuille de programmes de recherche et développement de médicaments innovants dans le domaine du cancer.

Diaxonhit utilisera son expertise et sa plate-forme de découverte de cibles pour identifier les variants d'épissage qui sont exprimés dans les tissus cancéreux grâce à sa technologie SpliceArray qui couvre l'intégralité du génome humain. Ces variants seront analysés à l'aide d'une méthode originale, développée pour rapidement identifier et caractériser de nouveaux épitopes qui seraient susceptible de constituer des cibles appropriées pour le développement d'anticancéreux à base d'anticorps. Dans sa phase actuelle, ce partenariat prendra fin au cours de l'année 2014.

2.4.2.3 Consortium RESPONSIFY

En mars 2012, Diaxonhit a obtenu une aide de 418.000 euros de la Communauté Européenne, dans le cadre de sa participation au consortium européen RESPONSIFY financé sous l'égide du Septième Programme-Cadre de recherche et de développement technologique (FP7), programme établi par la Communauté Européenne pour cofinancer des projets de recherche et développement sous forme de subventions accordées aux acteurs de la recherche.

RESPONSIFY est un consortium européen de médecine personnalisée en oncologie rassemblant 12 partenaires. Il a pour but d'identifier des biomarqueurs de réponse aux traitements anti-HER2 (Herceptin®) et anti-angiogénique (Avastin®), deux agents chimiothérapeutiques commercialisés par Roche et fréquemment utilisés pour traiter les femmes atteintes de cancer du sein. L'objectif est ensuite de transformer ces biomarqueurs en tests IVD marqués CE et donc approuvés pour une utilisation en pratique clinique courante. La subvention totale accordée au consortium s'élève à environ 6 millions d'euros dont 4,8 millions sont versés au démarrage du projet.

La Société a été choisie pour la puissance de sa technologie propriétaire hGWSA qui va permettre d'étudier le profil transcriptomique des patientes, et pour sa compétence à développer et enregistrer des tests diagnostiques. La Société est notamment responsable d'assurer la protection de la propriété intellectuelle générée autour des signatures et des tests dérivés, ainsi que le marquage CE et la commercialisation des tests prédictifs identifiés sur sa plateforme technologique. Ce projet est encore en stade amont de développement, l'essentiel des travaux actuels étant menés par les équipes de recherche universitaires.

2.4.2.4 Consortium TEDAC

Le consortium TEDAC (Thérapie Enzymatique par Déplétion d'Acides aminés pour traiter les Cancers rares non radio/chimio sensibles) a pour but de mettre au point de façon optimisée des thérapies enzymatiques innovantes pour traiter des cancers radio- ou chimio-résistants, et de développer des outils permettant une prise en charge personnalisée des patients. Ce projet labellisé par le Pôle de Compétitivité Lyonbiopôle se déroulera sur 8 ans. Autour d'Erytech Pharma, chef de file, il rassemblait Exonhit, InGen BioSciences, l'AP-HP (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon), l'Inserm, l'Université Paris-Diderot (unité mixte 773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon). Depuis Décembre 2012, Exonhit et InGen BioSciences ont fusionné leurs activités et Diaxonhit est désormais le partenaire.

Ce consortium de recherche est financé par BPI France (anciennement Oseo) sous l'égide du programme « Innovation Stratégique Industrielle ». La subvention totale accordée s'élève à environ 10,7 millions d'euros, Diaxonhit étant éligible à recevoir 2,9 millions d'euros. 1,13 million d'euros ont été payés à la Société au démarrage du projet au cours du premier semestre 2012.

Projet en expression génomique

La Société a été choisie pour intervenir dans plusieurs aspects du projet avec sa technologie propriétaire hGWSA qui permet d'étudier le profil transcriptomique de tumeurs, et pour sa compétence à développer des tests diagnostiques. La Société sera notamment responsable :

- de l'identification de biomarqueurs de prédisposition à la réponse thérapeutique dans l'optique de réduire les risques liés au développement des traitements, et
- du développement d'un diagnostic compagnon des thérapies enzymatiques qui permettra d'identifier les patients répondeurs, améliorant ainsi leur prise en charge personnalisée.

Dans le cadre de cette activité, la première phase consistait à entreprendre une migration de la technologie de biopuces de la société Affymetrix vers celle de la société Agilent. La plateforme Affymetrix est une plateforme de référence pour les activités de recherche car elle permet l'analyse de biopuces ayant la densité la plus élevée du marché (6 millions de sondes). Elle est, en particulier, la seule plateforme offrant la possibilité d'analyser l'expression du génome dans sa totalité selon la configuration des sondes qui a été définie par Diaxonhit pour le design de sa biopuce propriétaire hGWSA. Cet avantage qui est coûteux constitue cependant une limitation dans son utilisation pour une diffusion commerciale de tests de diagnostics moléculaires qui nécessitent individuellement beaucoup moins de sondes.

La migration qui devrait s'achever début 2014 a tout d'abord consisté à identifier les conditions techniques optimales permettant de reproduire sur les biopuces Agilent les résultats obtenus sur la plateforme Affymetrix et d'atteindre, pour les signatures moléculaires sélectionnées, des résultats de sensibilité et de spécificité similaires entre les deux plateformes. Cette étape a été réalisée avec succès puisqu'en utilisant la signature développée pour Dx14, 100% des résultats obtenus avec Affymetrix étaient reproduits avec Agilent.

Dans une deuxième étape toujours en cours Diaxonhit développe directement une nouvelle biopuce Agilent (Biopuce DXD dérivée de la hGWSA de deuxième génération) qui permettra directement d'identifier les signatures de nouveaux tests et de les commercialiser sans changer de technologie.

Comme pour la mise au point de tout test compagnon d'une thérapie en cours de développement, les calendriers de développement diagnostique et thérapeutique sont liés. Ainsi, le test compagnon TEDAC ne pourra être commercialisé qu'au moment où la nouvelle thérapie développée par Erytech le sera également.

Projet protéomique

Les cellules tumorales puisent dans leur environnement certains acides aminés indispensables à leur développement. La suppression de ces acides aminés, qui agissent comme des facteurs de croissance, va déclencher leur mort et la régression des tumeurs. L'approche thérapeutique d'Erytech consiste à éliminer de l'environnement de la tumeur les acides aminés spécifiques indispensables à son expansion par injection d'enzymes spécifiques qui vont les dégrader. Diaxonhit est également en charge de développer des tests de suivi de l'action médicamenteuse des thérapies d'Erytech. Ces tests analytiques mesureront le niveau de déplétion d'acides aminés permettant de rendre compte directement de l'action des thérapies administrées aux patients. Ils se substitueront aux dosages actuels qui nécessitent une technologie lourde non-adaptée à une grande échelle, et leur résultat permettra au médecin d'ajuster et d'optimiser les thérapies. La phase initiale de ce projet consiste à développer, produire et purifier un anticorps anti-acide aminé. Pour faciliter ce premier développement, la Société a décidé de se concentrer sur un seul acide aminé, l'asparagine. Cette phase est encore en cours.

Contrairement aux autres tests développés par Diaxonhit dans le cadre du consortium TEDAC dont le calendrier de commercialisation dépend de celui des thérapies, les tests de suivi de la déplétion enzymatique peuvent être commercialisés pour le suivi des thérapies enzymatiques qui existent déjà dans le traitement de certaines leucémies.

2.4.2.5 Consortium PROTHEVIH

Le consortium PROTHEVIH (PROtection du système immunitaire par un diagnostic et une THÉrapie personnalisée ciblant la pathogénécité du VIH) a pour but de mettre au point un vaccin thérapeutique innovant (VAC-3S) pour traiter les malades atteints du Sida, et de développer des tests diagnostiques permettant une prise en charge personnalisée des patients. Ce projet qui a officiellement commencé fin mars 2014, se déroulera sur 56 mois. Autour d'InnaVirVax, chef de file, ce consortium rassemble Diaxonhit, et deux unités Inserm, l'Université Paris-Sud (CESP - U1018 - Hôpital Kremlin Bicêtre) et l'Université de Bordeaux (ISPED - UMR 897 - Université Bordeaux Segalen).

Ce consortium de recherche est financé par BPI France (anciennement Oseo) sous l'égide du programme « Innovation Stratégique Industrielle ». La subvention totale accordée au consortium s'élève à plus de 9 millions d'euros, Diaxonhit étant éligible à recevoir 1,7 million d'euros.

L'objectif d'InnaVirVax est de développer un vaccin thérapeutique contre le VIH-1. Ce vaccin vise à préserver le système immunitaire des malades en bloquant le mécanisme d'action responsable de la chute du nombre de lymphocytes T au cours de l'infection. VAC-3S devrait induire une réponse immunitaire spécifique chez le patient qui devrait alors produire des anticorps dirigés contre le peptide 3S dont la toxicité envers les lymphocytes T CD4+ a été démontrée. InnaVirVax a récemment débuté une étude clinique de phase II de ce candidat vaccin antisida. Cette étude va se dérouler sur plus de deux ans et inclure 90 malades dans 7 centres en France et 2 en Europe.

Diaxonhit a été choisie pour sa compétence à développer des tests diagnostiques dans le domaine des maladies infectieuses. La Société sera responsable du développement :

1. d'un test compagnon (CO-3S) détectant le taux d'anticorps anti-3S chez les patients traités par VAC-3S. Chez les patients vaccinés, ce test permettra de mesurer la réponse du système immunitaire à la thérapie vaccinale, et d'ajuster celle-ci en fonction de la réponse observée ;
2. d'un test diagnostique (DIAG-3S) détectant les anticorps anti-3S sécrétés naturellement par les patients infectés par le VIH-1. En partenariat avec l'Inserm et l'Université de Bordeaux, l'objectif est de valider que le taux d'anticorps naturels anti-3S, mesuré par ce second test, peut être utilisé comme marqueur précoce de l'évolution de la maladie, permettant ainsi d'optimiser la prise en charge des patients infectés par le VIH-1.

2.4.3 Les produits commercialisés

Diaxonhit commercialise une large gamme de produits en Europe par l'intermédiaire de sa filiale InGen située à Chilly-Mazarin en région parisienne.

2.4.3.1 Allomap (test de suivi du risque de rejet chez les transplantés cardiaques)

Accord exclusif de licence pour l'Europe

En juin 2013, Diaxonhit et CareDx Inc (anciennement XdX Inc), une société américaine de diagnostics moléculaires basée à Brisbane en Californie et spécialisée dans le développement de tests non invasifs dans les domaines de la transplantation et des maladies auto-immunes, ont signé un accord exclusif de licence et de commercialisation pour la vente et la réalisation du test d'expression moléculaire AlloMap[®] en Europe. En contrepartie de cette licence, Diaxonhit a effectué un paiement initial en numéraire et en actions, les actionnaires de Diaxonhit ayant approuvé l'émission de bons de souscription d'actions en faveur de CareDx au cours de l'assemblée annuelle de juin 2013.

Dans le cadre de cette licence, Diaxonhit commercialisera de façon exclusive AlloMap en Europe par l'intermédiaire de sa filiale InGen, leader en France pour la commercialisation de tests liés à la transplantation et à l'histocompatibilité. Pour toute l'Europe, le test AlloMap sera effectué par un laboratoire centralisé auquel tous les prélèvements sanguins effectués sur les greffés cardiaques européens seront envoyés. Le laboratoire délivrera le résultat du test directement aux médecins prescripteurs.

Pour les patients européens, AlloMap devrait être disponible en 2014 dans certains pays. Les ventes seront réalisées en direct par InGen en France, Belgique et Suisse, et par l'intermédiaire d'agents ou de sous-distributeurs dans les autres pays.

Le test Allomap

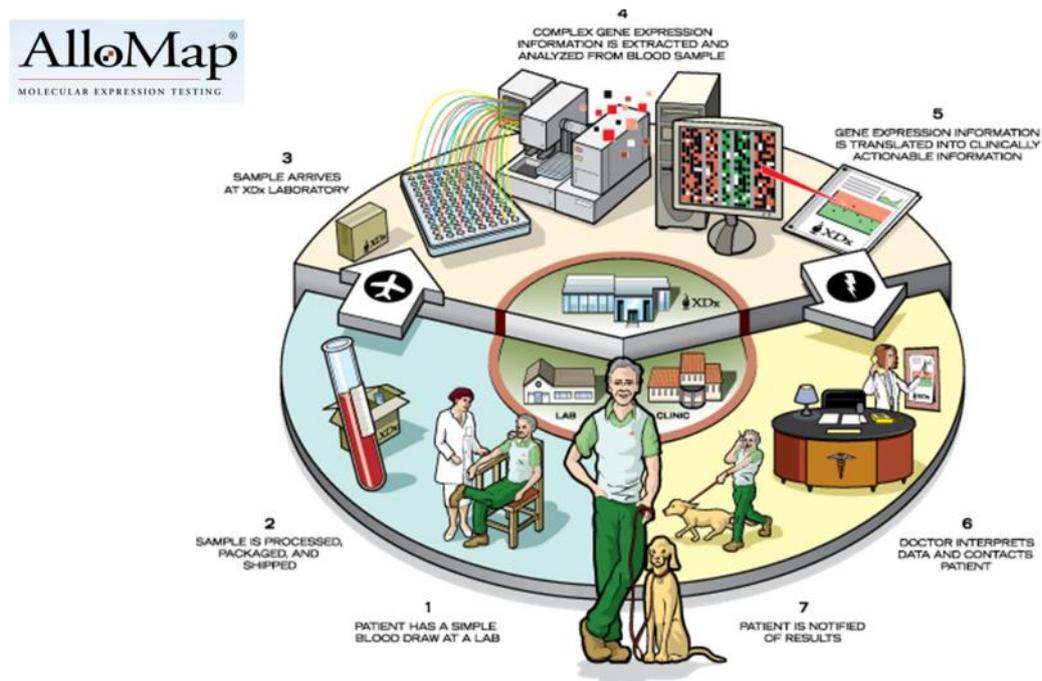
Actuellement, le suivi des greffés cardiaques est effectué de façon standard en pratiquant des biopsies intraventriculaires directement dans le cœur transplanté. Leur mise en œuvre est assez invasive puisque le prélèvement de tissus cardiaques est effectué par un cathéter inséré dans la veine jugulaire. De plus, lors de la première année suivant la transplantation, 10 à 20 biopsies peuvent être pratiquées successivement. Au-delà du caractère douloureux et inconfortable pour le patient, les biopsies peuvent entraîner dans de rares cas des complications sérieuses. Comme pour toutes biopsies, l'interprétation anatomopathologique reste variable et subjective.

L'analyse des tissus prélevés lors des biopsies permet d'identifier le cas échéant au niveau des cellules du cœur transplanté des changements qui traduisent un phénomène de rejet. En fonction du résultat de l'analyse, le médecin peut être amené à ajuster les doses des traitements immuno-suppresseurs utilisés pour éviter le rejet. Aujourd'hui, ces traitements, qui sont le seul outil à disposition des praticiens, ont des effets secondaires graves tels que des cancers ou des infections qui représentent les principales causes de décès des patients greffés.

AlloMap, le produit phare de CareDx, est un nouveau test sanguin d'expression génomique avec une signature basée sur 11 gènes ARN et un algorithme propriétaire. Après une greffe cardiaque, ce test permet la surveillance régulière et non-invasive du rejet cellulaire aigu, contribuant ainsi à l'optimisation de la prise en charge thérapeutique. AlloMap permet d'obtenir des données spécifiques relatives à la réponse immunitaire des patients au nouveau cœur greffé, sous forme d'un score objectif. Pour le patient et son médecin, la mise en œuvre de ce test non-invasif est simple par rapport à celle d'une biopsie cardiaque.

Comme décrit dans l'illustration ci-dessous, AlloMap est mis en œuvre en sept étapes qui s'étendent sur deux à trois jours :

1. prélèvement sanguin chez le patient ;
2. préparation de l'échantillon de sang pour envoi vers le laboratoire ;
3. livraison de l'échantillon au laboratoire ;
4. analyse moléculaire de l'échantillon ;
5. transformation des résultats de l'analyse en information clinique utilisable par le médecin ;
6. interprétation de l'information clinique par le médecin ;
7. information du patient.



AlloMap a été validé cliniquement par quatre études majeures menées aux Etats-Unis et en Europe. Ces études ont impliqué plus de 2.000 patients et 40 centres cliniques. Elles ont permis de démontrer que la surveillance des greffés cardiaques avec le test non-invasif AlloMap est aussi efficace que la surveillance avec des biopsies en terme d'évolution clinique des patients, en particulier avec l'étude IMAGE dont les résultats ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en avril 2010. L'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) a conseillé l'utilisation d'AlloMap en tant que méthode non-invasive dans ses recommandations sur le suivi des patients greffés cardiaques en août 2010.

CareDx a lancé AlloMap aux Etats-Unis en 2005 en tant que test développé dans un laboratoire (LDT). En 2008 ce test a été validé par la FDA (Agence sanitaire américaine) à l'issue d'un processus 510K *de novo*. Il a obtenu le marquage CE en 2011. A ce jour, plus de 45.000 tests ont été effectués dans un cadre commercial chez plus de 11.000 patients dans 100 centres de transplantation aux Etats-Unis. Plus de 2.000 nouvelles transplantations cardiaques sont réalisées chaque année aux Etats-Unis et en Europe, avec plus de 20.000 patients transplantés cardiaques vivant actuellement dans chacune des deux zones. En Europe, cinq pays (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume Uni) concentrent 70% de ces transplantations, dont la moitié est réalisée dans 25 centres hospitaliers majeurs (*Agence de la Biomédecine*). Le prix d'AlloMap aux Etats-Unis est au même niveau que celui pratiqué actuellement pour les tests moléculaires multiparamétriques à haute valeur ajoutée. Environ 85% des tests pratiqués sur les patients américains sont pris en charge par les assurances privées ou la sécurité sociale.

CareDx a initié une nouvelle étude clinique « Registry » à laquelle Diaxonhit est associée pour sa composante européenne. Cette étude consiste à collecter, sur une durée d'un an au moins, des données cliniques et les résultats de tests AlloMap effectués à intervalle régulier chez de nouveaux greffés cardiaques. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'utilisation d'AlloMap pour surveiller de façon plus fine l'administration des traitements immuno-suppresseurs afin d'en réduire les effets secondaires en essayant de maintenir les doses au niveau minimal nécessaire.

Fin juin 2014, CareDx a testé avec succès le premier prélèvement sanguin d'un patient européen avec AlloMap dans un cadre commercial. Ce prélèvement a été transporté directement depuis le Transplantationszentrum München, un des principaux centres hospitaliers de transplantation à Munich, vers le laboratoire clinique de CareDx à Brisbane en Californie. Par l'intermédiaire de Diaxonhit, partenaire commercial européen de CareDx, un réseau exclusif de distribution a été mis en place dans l'Union Européenne, et les résultats du test qui viennent d'être rendus correspondent à la première commercialisation d'AlloMap en Europe. CareDx et Diaxonhit sont actuellement en train de mettre en place les éléments nécessaires pour que le test AlloMap puisse être directement effectué en Europe dans un laboratoire centralisé exclusif.

2.4.3.2 TQS (Tétanos Quick Stick®, test rapide d'évaluation de l'immunité anti-tétanique)

Le tétanos

Le tétanos est une maladie infectieuse aiguë, grave et potentiellement mortelle, due à la contamination par la bactérie *Clostridium Tetani*. Cette bactérie vit habituellement dans la terre, la boue, la poussière et pénètre dans le corps par une lésion de la peau, souvent une petite plaie ou une coupure légère. Il se développe ensuite dans l'organisme et se fixe dans la moelle épinière. Le tétanos peut être transmis par une piqûre (avec une épine de rose par exemple), une brûlure ou par une simple éraflure cutanée passée inaperçue ou qui semble sans gravité. Il peut donc se contracter très facilement. Une fois la maladie installée, le traitement est long et difficile. L'infection n'est pas immunisante, ce qui signifie qu'il est possible d'être infecté plusieurs fois.

Si le tétanos a pratiquement disparu dans les pays riches, il demeure un problème de santé publique majeur dans bon nombre de pays en voie de développement. Les estimations les plus récentes font état d'environ un million de cas par an, en majorité concentrés dans une vingtaine de pays d'Afrique et d'Asie. Dans les pays industrialisés, il se rencontre le plus souvent chez les personnes âgées. Le tétanos est la cause d'environ 500.000 décès par an, principalement dans les pays en voie de développement.

La prévention est basée sur un vaccin dont la protection est limitée dans le temps et qui doit donc être administré régulièrement pour maintenir l'immunité. Ainsi, en 2009, le calendrier de vaccination antitétanique recommandé par la HAS (Haute Autorité de Santé) en France incluait 3 doses successives entre 2 et 4 mois, 4 rappels entre 16 mois et 18 ans, puis un rappel tous les dix ans. En cas de plaie à risque chez un patient non-immunisé ou dont le statut immunitaire est inconnu, on procède à une administration prophylactique d'immunoglobulines antitétaniques. Dans un grand nombre de pays, l'utilisation d'immunoglobulines d'origine animale est désormais interdite, entraînant une forte augmentation du coût de ce traitement.

Le test TQS

Le Tétanos Quick Stick® (TQS), test propriétaire de Diaxonhit, est un test unitaire permettant de déterminer le statut vaccinal des patients vis à vis du tétanos en 10 minutes. Il fait partie de la famille des Tests de Diagnostic Rapide (TDR).

Afin d'évaluer l'impact éventuel d'un tel test aux urgences, deux études cliniques prospectives de validation des performances et d'utilité ont été réalisées. Dans une autre étude indépendante, l'évaluation clinique standard et les résultats du TQS ont été comparés dans une population de 1.292 patients se présentant aux urgences avec une plaie (« Connaissance du statut vaccinal antitétanique de la population dans un service d'urgence ». JEUR 2003 ; 1S23-4.). Dans cette population et selon le tableau clinique, la vaccination était à jour chez 34 % des patients, incomplète ou en dehors des délais acceptés chez 20 % d'entre eux, et l'état vaccinal était inconnu chez 46 % des sujets. Le TQS a permis de montrer que 20 % des patients ayant une vaccination décrite comme « à jour » n'étaient en réalité pas protégés, que 39 % des patients ayant une vaccination incomplète étaient en fait protégés et que 51% des patients ayant un statut inconnu étaient également protégés. Globalement, le test aurait ainsi permis d'éviter une vaccination chez 47 % (404/853) des patients dont le statut vaccinal était inconnu ou considéré comme insuffisant selon les recommandations en vigueur. Il aurait également permis d'administrer la prophylaxie adéquate à 88 patients (20 %) dont le tableau clinique suggérait une immunité suffisante, mais qui n'étaient en fait pas protégés.

La réalisation de ce test rapide, directement à côté du patient, est donc une aide précieuse pour la mise en place d'une prophylaxie personnalisée et adaptée. En plus de l'intérêt clinique qu'il procure en permettant d'éviter les hyper-immunisations et limiter les injections inutiles d'immunoglobulines, TQS a également un intérêt économique justifié par la rationalisation qu'il permet des injections de vaccins et d'immunoglobulines, conduisant à une réduction des coûts de prise en charge des patients. Ce test de référence est actuellement utilisé en France par la majorité des services d'urgence en l'absence d'information fiable sur le statut vaccinal d'un patient. En 2012, 350.000 tests TQS ont ainsi été utilisés en France. Récemment, la Société a également commencé à commercialiser TQS à l'export, en Corée du Sud.

Principe du test et mise en oeuvre

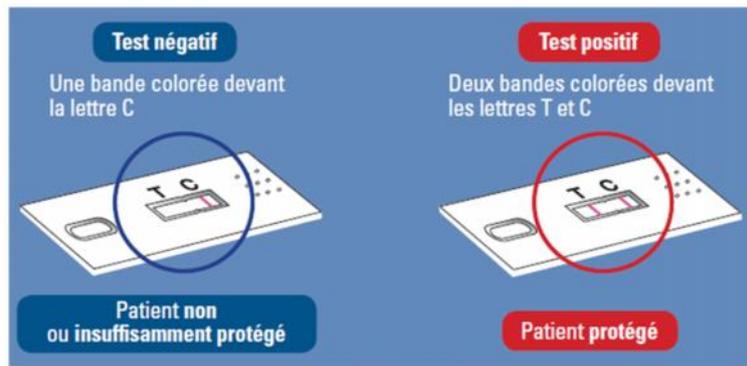
TQS est un test basé sur le principe de l'immunochromatographie sur membrane qui va permettre la détection rapide d'antitoxines tétaniques dans le sang. Cette technique permet d'allier simplicité d'exécution et présence simultanée de contrôles positifs et négatifs directement dans le test. A ces atouts s'ajoutent une spécificité et une sensibilité très satisfaisantes, ainsi que des facilités de conservation, de transport et de mise en œuvre.

L'échantillon à tester est obtenu à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt du patient à l'aide d'une pipette capillaire fournie.



L'échantillon sanguin est déposé à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée dans une petite cassette en plastique. Une solution tampon également fournie est rajoutée à la suite.

Si l'antitoxine recherchée est présente, elle se lie avec un anticorps marqué. Sous l'effet de la solution tampon les combinaisons antitoxines - anticorps migrent par capillarité en quelques minutes et sont arrêtées par des anticorps de capture fixés sur la membrane. Un résultat positif (présence d'antitoxines tétaniques) se traduit par l'apparition d'une ligne colorée. L'excès de complexe conjugué continue à migrer et est immobilisé par un autre anticorps. L'accumulation des complexes colorés entraîne alors l'apparition d'une seconde ligne colorée (ligne de contrôle) qui valide le bon fonctionnement de la réaction. En cas de réaction négative, seule la ligne contrôle est colorée.



Evolution du test

Jusqu'à présent, le résultat du test TQS est lu directement par le personnel du service d'urgence puis est reporté manuellement dans le système d'information de l'hôpital pour compléter le dossier patient. Afin d'améliorer la lecture du test et fiabiliser la qualité de l'information recueillie, Diaxonhit a finalisé la mise au point d'un lecteur, TQS Reader, permettant d'automatiser la lecture des résultats des tests. Les principales caractéristiques de ce lecteur sont :

- standardisation de la lecture des échantillons proches du seuil de calibration du test
- lecture immédiate ou déclenchement au bout de 10 minutes d'incubation
- édition d'un document à code barre permettant une traçabilité parfaite entre le patient et le résultat



Avec ce lecteur que Diaxonhit met à disposition des services d'urgence, le respect des nouvelles normes de qualité exigées dans la réalisation de tests est facilité.

2.4.3.3 Les tests HLA pour la transplantation

Chaque année dans le monde, près de 50.000 patients atteints d'une maladie grave du sang bénéficient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, et 100.000 patients reçoivent une greffe d'organes solides (rein, foie, cœur, poumon, pancréas). En 2011, 4.954 greffes d'organes ont été ainsi effectuées en France, et 16.371 patients étaient encore en attente de greffe selon l'Agence de Biomédecine. Ce nombre augmente d'environ 4% par an d'après l'Inserm. La gestion des receveurs et des donateurs volontaires est assurée par l'Agence de Biomédecine qui maintient de façon centralisée les registres nationaux correspondants.

Chaque individu possède à la surface de ses propres cellules un ensemble de marqueurs appelés HLA (Human Leucocyte Antigen) qui permet au système immunitaire de distinguer le soi du non-soi (corps étrangers) afin de ne rejeter que ce dernier. L'ensemble de ces marqueurs ainsi que les gènes correspondants constituent le système HLA de chaque individu. Lors d'une transplantation, si les systèmes HLA du donneur et du receveur ne sont pas compatibles, le système immunitaire du receveur rejettera les cellules greffées en les détruisant. Le rejet est ainsi le risque principal lié aux transplantations, le taux de rejet aigu à un an après greffe variant entre 5 % (rein) et 50 % (poumon) (Inserm).

Afin d'évaluer la compatibilité entre donneurs et receveurs avant transplantation et limiter les risques de rejet, des analyses dites de « typage HLA » sont systématiquement effectuées par sérologie ou biologie moléculaire. Le suivi des patients greffés et la surveillance des rejets sont également assurés en mesurant la présence d'anticorps anti-HLA et en les identifiant chez les receveurs après mais aussi avant transplantation. L'immunisation avant greffe de patients vis-à-vis de certains marqueurs HLA à cause de transfusions, de grossesses ou de transplantations antérieures, doit être recherchée afin d'identifier des anticorps anti-HLA dont la spécificité doit faire refuser toute greffe avec un donneur portant la spécificité antigénique HLA correspondante. Le suivi post-transplantation permet entre autre d'ajuster les traitements immunosuppresseurs administrés aux receveurs et dont les effets secondaires peuvent être importants. En France, tous ces tests sont effectués dans les laboratoires HLA des centres de transfusion sanguine (18 Centres) ou dans les laboratoires d'histocompatibilité (Immunologie) des centres hospitaliers universitaires (20 laboratoires en France et dans les DOM-TOM).

Par ailleurs, les spécialistes sont également de plus en plus nombreux à prescrire à leurs patients un typage HLA afin d'orienter ou de confirmer un diagnostic médical. En effet, le système HLA peut également avoir un rôle majeur de prédisposition génétique à certaines maladies auto-immunes comme la spondylarthrite ankylosante qui est associée chez 90% des patients à la présence du gène HLA B27.

Une des particularités du système HLA est sa grande diversité, appelée aussi polymorphisme, qui porte sur le nombre de gènes et pour chaque gène sur le nombre très élevé de marqueurs spécifiques (allèles). Pour être précis, le typage ou la détection d'anticorps doivent donc permettre de couvrir un nombre élevé d'allèles.

Diaxonhit est actuellement le principal fournisseur des laboratoires HLA avec plus de 70% de part de marché au niveau du territoire français. Son partenaire est la société One Lambda (USA), leader mondial du HLA qui fait partie du groupe Thermo Fisher Scientific depuis mi-2012. Avec ce partenaire, la Société propose au corps médical les outils de diagnostic nécessaires à l'appariement des couples donneurs/receveurs, au suivi personnalisé des patients transplantés et à l'identification de marqueurs de prédisposition génétiques de certaines pathologies. Elle commercialise un ensemble de réactifs permettant d'effectuer les typages HLA par les méthodes sérologiques ou de biologie moléculaire, plus précises, avec la technologie Multiplex sur la plateforme Luminex qui est la référence aujourd'hui.

Les ventes de réactifs sont réalisées dans les laboratoires de références HLA en France métropolitaine ainsi que dans 8 autres laboratoires en Suisse et en Belgique. En 2013, ces ventes ont représenté 79% du chiffre d'affaires de la filiale InGen, soit environ 21 millions d'euros.

Le contrat de distribution des tests HLA arrive à échéance en fin d'année 2014, et Diaxonhit est actuellement en cours de discussion avec Thermo-Fisher/One Lambda pour le renouveler sur les prochaines années.

2.4.3.4 Les autres tests

Microbiologie – Maladies infectieuses

Les maladies infectieuses sont la deuxième cause de mortalité dans le monde. Leur dépistage et leur suivi représentent un enjeu majeur pour la santé publique. Les tests proposés en maladies infectieuses se déclinent sur plusieurs pathologies et sont adaptées à plusieurs technologies automatisées ou semi-automatisées afin de répondre au mieux aux attentes des laboratoires.

En bactériologie la Société propose notamment les tests de détermination du statut vaccinal de la coqueluche, de la diphtérie et du tétanos (TQS), ainsi des outils d'aide à la recherche ou de confirmation de maladies sexuellement transmissibles comme la syphilis. Ces différents tests sont proposés sur la technique Elisa, ou en tant que TDR.

Les tests de diagnostic proposés en virologie permettent de détecter les anticorps et les virus responsables d'infections sur la base de tests sérologiques. Ils sont proposés sur la technologie Elisa, celle de l'ImmunoBlot et en TDR.

En parasitologie et mycologie, les sérologies sont utiles et parfois indispensables pour le diagnostic des infections notamment quand l'identification directe n'est pas concluante. La société propose une gamme de tests basés sur la technologie Elisa ou par Immunofluorescence.

En 2013, les ventes de tests de microbiologie représentaient 13% du chiffre d'affaires de la filiale InGen, soit environ 3 millions d'euros.

Contrôle de Qualité

En France, la réforme de la biologie médicale impose déjà à l'ensemble des laboratoires de nouvelles exigences réglementaires en termes de qualité des analyses. En particulier, les laboratoires de biologie médicale devront obtenir l'accréditation NF EN ISO-15189 pour pouvoir opérer avec les qualifications requises par les normes de qualité. L'obtention et le maintien de cette accréditation nécessitent l'utilisation au quotidien de contrôles de qualité indépendants (Contrôles Internes de Qualité ou CIQ) pour valider les résultats d'analyses biologiques réalisées chaque jour en France dans près de 2.000 laboratoires, en vérifiant la pertinence des résultats obtenus par les équipements ainsi que le maintien de leurs performances telles que revendiquées par les fabricants.

La gamme de CIQ commercialisée par Diaxonhit est très large et concerne les domaines des maladies infectieuses, de la chimie clinique, de la toxicologie, des gaz du sang et des maladies auto-immunes. Ils sont indépendants des différents fabricants d'automates et de réactifs.

La mise en œuvre de ces contrôles qualité est complexe, et les laboratoires ne disposent pas nécessairement de l'expertise et des ressources nécessaires. De nombreux établissements sont donc à la recherche de solutions simplifiant la mise en œuvre et la gestion des contrôles qualités, tout en limitant le nombre d'intervenants nécessaires.

Pour répondre à cette demande, Diaxonhit propose une offre intégrée à destination des laboratoires d'analyse médicale pour la mise en œuvre et la gestion de la qualité, en incluant le logiciel QC Connect qui permet de suivre quotidiennement et de façon intégrée les contrôles de qualité effectués sur les automates d'analyse, de mesurer les écarts par rapport aux standards attendus, d'alerter les opérateurs en cas d'anomalie et de fournir les documents réglementaires relatifs aux contrôles et au suivi. Avec l'intégration à son offre de tests de contrôle de ce nouveau logiciel pour la commercialisation duquel elle a signé en 2013 un accord exclusif avec la société belge Codasy, Diaxonhit permet aux laboratoires de respecter plus facilement les exigences liées à leur qualification ISO-15189 en faisant appel à un seul fournisseur pour couvrir l'ensemble de leurs besoins. Avec cette nouvelle offre intégrée, Diaxonhit répond encore mieux aux attentes de ses clients, et compte ainsi accélérer sa pénétration sur ce secteur très porteur.

Le chiffre d'affaires de la filiale InGen dans le domaine du contrôle de qualité, qui représentait 4,7% de ses ventes totales, était d'environ 1,24 million d'euros en 2013.

Auto-immunité

Les maladies auto-immunes sont liées à une hyperactivité du système immunitaire des patients à l'encontre de substances ou de tissus normalement présents dans leur propre corps. Pour ces indications, Diaxonhit propose une gamme complète de réactifs et de contrôles pour explorer les principales maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le diabète de type I. Ces tests sont basés sur la technologie Elisa, l'Immunofluorescence et l'Immunoblot.

En 2013, le chiffre d'affaires de la filiale InGen dans le domaine de l'auto-immunité représentait également 3,50% de ses ventes totales, et s'élevait à 0,9 million d'euros environ.

2.5 Aspects réglementaires

2.5.1 Introduction

Les travaux de recherche et développement, les tests précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques et diagnostiques sont soumis à de multiples dispositions législatives, réglementaires et éthiques complexes définies par les diverses autorités compétentes en France, en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. (voir le chapitre 3.1 du présent document de référence). L'Agence Européenne des Médicaments (« EMA »), la *Food and Drug Administration* américaine (« FDA »), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM »), la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (« CNIL ») et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation des produits tels que ceux que la Société développe et en matière de protection des données personnelles. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et entamer des poursuites judiciaires.

2.5.2 Présentation de la réglementation dans le domaine du diagnostic

Cadre Réglementaire Général

Les produits de diagnostic développés par la Société sont soumis à la réglementation sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (« DMDIV » ou « IVD – *In Vitro Diagnostic* »). Selon son étape de développement, le produit pourra être distribué à des fins de recherche (« **Produit RUO – Research Use Only** »), à des fins d'évaluation de performances et d'utilité clinique dans le cadre d'essais cliniques réglementés (« **Produit IUO – Investigational Use Only** ») puis, une fois obtenu le marquage CE en Europe et/ou l'agrément de la FDA aux Etats-Unis, le produit de diagnostic *in vitro* pourra être commercialisé dans ces territoires.

Réglementation des Produits RUO

Aux Etats-Unis, les Produits RUO doivent répondre à des exigences spécifiques, notamment en matière d'étiquetage, de notice d'utilisation des produits et de support promotionnel, en mettant en évidence l'absence d'utilisation de ces produits en tant qu'outil de diagnostic clinique ayant une finalité médicale sur des sujets humains. La mention « *For Research Use Only, not for use in diagnostic procedures* » doit être portée de façon explicite. Les standards CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) sont également applicables aux Produits RUO.

Un Produit RUO ne nécessite pas de marquage CE en Europe. Il peut être utilisé à des fins de recherche mais pas à des fins de diagnostic clinique chez l'homme. Le cadre réglementaire applicable aux Produits RUO est, de ce fait, distinct de celui couvert par la Directive Européenne 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* « IVD » et peut faire l'objet de spécificités nationales.

Essais Cliniques

Aux Etats-Unis, une classification en tant que dispositif *in vitro* d'enquête clinique (« *Investigational Use Only* » ou IUO) existe pour les produits diagnostics, afin qu'ils puissent faire l'objet d'études cliniques chez l'homme en ayant pour objectif d'évaluer leurs performances et leur utilité clinique. Etant donné leur utilisation chez l'homme, les essais cliniques utilisant ces dispositifs devront être conformes à la réglementation sur les essais cliniques aux Etats-Unis et ne pourront démarrer qu'après l'obtention de l'approbation du protocole clinique par le comité d'éthique du lieu où l'essai aura lieu et, si nécessaire, par la FDA. Si envoyés aux Etats-Unis, les produits IUO devront faire l'objet d'un étiquetage spécifique portant la mention « *For Investigational Use Only. The performance characteristics of this product have not been established* ».

En Europe, l'évaluation des performances d'un produit de diagnostic devra être conforme aux exigences de la Directive 98/79/CE sur les dispositifs « IVD » précitée (voir Annexe VIII de ladite Directive ; <http://www.lne.fr/publications/directives/98-79.pdf>), notamment en ce qui concerne son évaluation clinique. Si un essai clinique est nécessaire, son protocole devra être approuvé par les autorités compétentes du pays dans lequel il se déroulera.

Commercialisation en tant que Laboratory Developed Test (« LDT »)

Aux Etats-Unis, il existe un statut particulier pour les laboratoires possédant un standard de qualité CLIA ont la possibilité de développer, d'optimiser et de valider les performances d'un test *in vitro*, leur permettant de rendre un résultat de diagnostic au patient dans certaines conditions. Ces tests, dénommés Laboratory Developed Test (ou LDT), sont mis en œuvre uniquement au sein du laboratoire CLIA qui les a développés et ne peuvent pas être largement distribués, contrairement aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Commercialisation en tant que dispositif médical de diagnostic *in vitro* (marquage CE et agrément « IVD »)

Les dispositifs médicaux marqués CE en Europe, ou agréés par la *Food and Drug Administration* et marqués « IVD » (« *In Vitro Diagnostic* ») aux Etats-Unis peuvent être commercialisés en tant que diagnostic *in vitro* à visée médicale.

Pour la commercialisation d'un produit de diagnostic *in vitro* aux Etats-Unis, le produit devra, en fonction de sa classification réglementaire, soit démontrer son innocuité et son efficacité dans le cadre d'une approbation de pré-commercialisation (« *pre-market approval* » ou « **PMA** »), soit son équivalence substantielle avec un dispositif précédemment approuvé par la FDA aux Etats-Unis dans le cadre d'une procédure de notification dite 510(k) (« *pre-market notification* »).

En Europe, la mise sur le marché de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* doit obéir aux exigences définies par la Directive 98/79/CE et sa transposition nationale dans chaque Etat membre de l'Union Européenne. Le marquage CE définit les conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ce marquage est apposé sous la responsabilité du fabricant (ou de son mandataire). Le fabricant doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de la directive, avant d'apposer le marquage CE sur son produit. Le marquage CE matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de la directive européenne.

Il est important de souligner que la réglementation européenne concernant la mise sur le marché de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est actuellement en cours de révision et la nouvelle version sera plus exigeante avec les fabricants de diagnostic *in vitro* en ce qui concerne la mise en place d'un Système de Management de la Qualité.

La mise en œuvre d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) doit en parallèle s'opérer pour démontrer l'aptitude de la société à fournir régulièrement des dispositifs *in vitro* et des services associés conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables aux dispositifs *in vitro* et aux services associés. Ceci implique la maîtrise de la conception et de la production des tests de diagnostic, le contrôle des fournisseurs de matières premières, ainsi que l'implémentation de procédures de gestion des risques et de réactovigilance. Dans ce cadre, la Société a entrepris depuis 2011 la démarche de certification ISO 9001 et ISO 13485, norme internationale qui précise les exigences d'un Système de Management de la Qualité pour l'industrie des dispositifs *in vitro*. Les produits de diagnostic *in vitro* sont surveillés par les agences nationales qui garantissent l'application de la Directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

Toute personne physique ou morale établie sur le territoire français se livrant à la fabrication, à la mise sur le marché, à la distribution, à l'importation ou à l'exportation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* doit procéder à sa déclaration auprès de l'ANSM, telle que présentée dans l'arrêté du 25 février 2005.

Surveillance du marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

En France, l'ANSM contrôle les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et s'assure de la conformité à la réglementation des dispositifs déclarés par le fabricant. Ces opérations de contrôle de marché et d'évaluation n'ont pas pour objectif de déterminer les performances des dispositifs, ce qui est de la responsabilité du fabricant, mais de mettre en évidence une éventuelle non-conformité par rapport aux performances annoncées et/ou par rapport à l'état de l'art.

La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Comme les autres vigilances mises en œuvre par l'ANSM, elle s'exerce sur les produits de santé après leur mise sur le marché pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique.

De nouvelles dispositions visant à encadrer la publicité des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ont été introduites par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire puis ses décrets d'application n° 2012-743 et 2012-744 du 9 mai 2012. Les publicités pour certains dispositifs, précisés par deux arrêtés du 24 septembre 2012, sont dorénavant soumises à autorisation préalable de l'ANSM. Les nouvelles dispositions sont applicables pour toute nouvelle publicité diffusée à partir du 1er janvier 2013. La publicité des produits IVD développés par la Société font l'objet d'un contrôle *a posteriori* par l'ANSM.

2.5.3 Présentation de la réglementation dans le domaine du thérapeutique

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

Les autorités réglementaires peuvent également demander des essais supplémentaires et un suivi particulier après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler notamment les effets et l'innocuité des produits autorisés. De même, elles peuvent imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits. Les autorités réglementaires peuvent retirer les autorisations de mise sur le marché en cas de non-respect des conditions d'approbation ou si des problèmes graves surviennent après le démarrage de la commercialisation.

Dans le cadre du programme avec Allergan, Diaxonhit n'est impliquée que dans les deux premières étapes, recherche et tests précliniques, pour lesquelles il n'y a pas de réglementation spécifique en dehors de la nécessité de réaliser les travaux en se conformant aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL ») pour pouvoir justifier la validité des résultats obtenus lors des demandes d'autorisation de pratiquer des essais cliniques sur l'homme.

2.5.4 Réglementation concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité

La Société est soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques et biologiques. La Société a mis en place le document unique de sécurité conformément au Décret n°2001-1016 du 5 novembre 2001. La Société est également soumise à la réglementation relative aux Organismes Génétiquement Modifiés (« OGM ») et à l'expérimentation animale qui imposent, respectivement l'obtention d'un agrément pour l'utilisation des OGM, délivré par le Ministre délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche et pour la manipulation des animaux celui délivré par la Direction Départementale de la Protection des Populations (« DDPP »). Ces derniers imposent des prescriptions techniques définissant notamment les mesures de confinement nécessaires à la protection des salariées, de la santé publique et de l'environnement et les moyens d'intervention en cas de sinistre.

2.6 Remboursement des produits de diagnostic

France

En France et dans le cadre réglementaire actuel décrit ci-dessus, une fois qu'un test de diagnostic est marqué CE, un dossier doit être présenté au ministère de la Santé et à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour une évaluation médico-technique.

La voie conduisant au remboursement du test en France comporte plusieurs étapes. Au niveau de l'HAS, une commission spécialisée, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS) formule des recommandations sur des bases scientifiques et rend des avis en vue du remboursement par l'Assurance Maladie. Dans le cas d'une première demande d'inscription ou d'une demande de modification des conditions d'inscription, l'avis de la commission porte notamment sur l'appréciation du service attendu (SA) et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA). Lors d'une demande de renouvellement d'inscription, cet avis portera sur l'appréciation du service rendu (SR) et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service rendu (ASR).

Si l'avis est positif pour la demande d'inscription en vue du remboursement, un dossier de proposition est alors transmis à la Commission de Hiérarchisation des Actes Professionnels (CHAP). Celle-ci se réunit 3 ou 4 fois par an et établit une proposition de valorisation financière. C'est ensuite l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie qui décide de l'inscription du test sur la liste de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale. L'ensemble du processus pour cette inscription prend 3 à 4 ans en général.

Dans l'attente de ce remboursement d'un test par l'Assurance Maladie, d'autres financements peuvent être obtenus dans les Établissements de Santé.

Il existe, en effet, des financements sous forme de dotations pour des Missions dites « d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation » (MIGAC) via les crédits alloués au titre de Missions d'Enseignement, de Recherche de Référence et d'Innovation (MERRI) et parfois d'autres Missions d'Intérêt Général (MIG). En ce qui concerne les crédits MERRI, qui peuvent contribuer au financement de certains tests diagnostiques innovants, une part variable du financement est contractualisée avec des objectifs ciblés à travers les programmes STIC (Soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques Coûteuses) et les programmes PHRC (Projets Hospitaliers de Recherche Clinique) nationaux ou régionaux. Pour être éligibles aux financements, les programmes STIC et PHRC doivent être retenus dans le cadre d'un appel d'offres organisé une seule fois par an à l'automne pour décision au printemps de l'année suivante.

Certains tests diagnostiques en oncologie, en particulier les biomarqueurs prédictifs de génétique moléculaire nécessaires à la sélection des patients pour l'administration d'un traitement ciblé, sont pris en charge par l'INCa (Institut National du Cancer) et la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins), et réalisés sur les plateformes régionales hospitalières.

Etats-Unis

Aux États-Unis, le remboursement d'un test est basé sur les codes CPT (Current Procedure Terminology). Ces codes évaluent le niveau de remboursement qui sera payé par l'assurance maladie. Ces codes correspondent en général à des étapes technologiques distinctes utilisées pour la réalisation du test (par exemple amplification de l'ARN dans le cas des tests de biologie moléculaire). Contrairement à l'Europe, il n'est donc pas nécessaire d'avoir un code spécifique pour obtenir un remboursement de test. Il est possible d'utiliser un cumul de codes généraux qui remboursent chacun une étape élémentaire technique de réalisation du test. Ce système permet d'obtenir aujourd'hui un certain niveau de remboursement dès qu'il existe de la demande pour le test de la part des cliniciens.

Le système de remboursement des dépenses de santé aux Etats-Unis est basé sur un système mixte d'organismes publiques et privés. En effet, les assurances maladies publiques, aussi bien fédérale (Medicare) qu'émanant des états (Medicaid) ne vont s'adresser qu'à une certaine frange de la population. Il existe, en revanche, un réseau très important d'assurances maladies privées. C'est l'organisme de gestion de l'assurance maladie publique CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) qui donne souvent l'orientation aux compagnies d'assurance privées en matière de remboursement. Il est à noter que le test peut obtenir un remboursement sans avoir été préalablement approuvé par la FDA.

La discussion sur les tests IVD innovants est un sujet d'actualité au sein du congrès américain (H.R. 2085) et CMS pourrait être amené à réviser le mode de remboursement de ces tests, en prenant notamment en compte les coûts de développement et de validation du produit.

Sans oublier l'impact qu'aura la réforme du système de santé américain qui devrait se mettre en place prochainement suite au vote en 2010 du « Patient Protection and Affordable Care Act (H.R. 3590) » qui étend l'obligation de couverture des dépenses de santé à tous les citoyens américains et résidents légaux. Cette mesure devrait, sans doute, augmenter la demande en tests IVD aux Etats-Unis dans les prochaines années.

2.7 La concurrence dans le domaine du diagnostic

A l'exception de Roche, Abbott, Novartis, la majorité des entreprises pharmaceutiques ne possèdent pas de pôle diagnostic spécifique mais avec l'essor de la médecine personnalisée et des diagnostics compagnons, les grands groupes forment des partenariats avec des sociétés biopharmaceutiques ou biotechnologiques afin d'améliorer leurs programmes de développement de médicaments et renforcer ainsi leurs capacités de recherche interne grâce aux technologies innovantes développées par ces petites sociétés. Les grands groupes pharmaceutiques ne constituent pas une menace concurrentielle majeure puisque les sociétés biotechnologiques leur sont indispensables. Les pressions concurrentielles sont donc plus fortes au niveau des sociétés biotechnologiques qui proposent comme Diasonhit des technologies innovantes.

Néanmoins, le degré de concurrence de ces sociétés est principalement déterminé par la technologie sur laquelle les tests sont développés. Dans le diagnostic moléculaire, la principale technologie utilisée est la PCR quantitative (réaction en chaîne par polymérase). Cette technologie permet d'analyser à la fois l'ADN et l'ARN et peut être utilisée pour mesurer l'expression des gènes d'un organisme. C'est une méthode ciblée, relativement simple à mettre en œuvre, mais ne permettant de tester qu'un nombre limité de gènes préalablement sélectionnés et connus. A l'inverse, les tests développés par la Société sont des tests multiparamétriques qui considèrent une signature moléculaire basée sur les niveaux d'expression d'un nombre de gènes potentiellement important et sans sélection préalable. Ces tests nécessitent aujourd'hui une expertise forte qui en rend la mise en œuvre plus complexe. La plateforme technologique sur laquelle un test est développé détermine donc la taille du marché, le succès de sa diffusion commerciale, et constitue un positionnement de choix stratégique vis-à-vis de la concurrence.

Par ailleurs, le diagnostic moléculaire est aujourd'hui un marché en forte croissance. Les tests de diagnostic moléculaire actuels sont généralement spécifiques d'une pathologie donnée et donc d'un segment de marché qui s'élargit, où, par conséquent, la concurrence s'intensifie.

Depuis quelques années, on observe l'apparition de nouvelles technologies telles que la spectrométrie de masse (Bruker) et le séquençage (Illumina) qui font leur entrée dans le domaine du diagnostic *in vitro*. Ces technologies nouvelles présentent une nouvelle forme de concurrence, mais également des opportunités pour Diasonhit.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer le principal test de diagnostic moléculaire concurrent d'AclaruDx® est l'Adtect® de la société norvégienne Diagenic qui est un test sanguin basé sur la technologie PCR et est encore à un stade précoce d'introduction sur le marché. D'autre part, l'Innotest d'Innogenetics permet de doser des protéines dans le liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire, une procédure délicate qui en limite l'adoption. D'autres technologies sont également mises en œuvre dans le cadre du diagnostic de cette maladie, en particulier l'imagerie par scanner et IRM (Imagerie par résonance magnétique nucléaire) qui permettent de visualiser la présence des plaques amyloïdes dans le cerveau.

2.8 Recherche et développement, brevets et licences

2.8.1 Recherche et développement

2.8.1.1 Organisation

L'activité de recherche et développement de la Société est organisée autour d'un pôle diagnostique en charge de la découverte de nouveaux biomarqueurs en propre ou dans le cadre de collaborations, à l'aide de la plateforme GWSA de la Société pour l'expression génomique et des plateformes standards en protéomique, de la validation de nouvelles signatures diagnostiques, du développement et de l'enregistrement de produits diagnostiques IVD approuvés pour une utilisation en pratique clinique courante. Ce pôle rassemble les expertises en biologie et biostatistique nécessaires au développement de produits ainsi que les expertises médicales et réglementaires nécessaires pour les validations cliniques et les enregistrements tels que le marquage CE. L'administration des études cliniques est sous-traitée à des organismes spécialisés.

La mise en œuvre de la plateforme propriétaire GWSA de Diaxonhit est réalisée au sein du Laboratoire de Génomique de la Société ou l'ARN des échantillons de tissus est analysé avec les biopuces GWSA. L'évolution de la plateforme est assurée par les biologistes et les bioinformaticiens de la Société. Les autres plateformes mises en œuvre au sein du Laboratoire de Protéomique ont été également rapatriées au siège de la Société.

L'activité thérapeutique est menée dans le cadre de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques et regroupe des collaborateurs qui travaillent en biologie moléculaire et en chimie médicinale, toutes les études de pharmacologie *in vivo* étant sous-traitées à des tiers. Avec la fin des activités thérapeutiques (voir chapitre 1.3.4 « Diaxonhit réoriente sa R&D et poursuit son recentrage vers le diagnostic de spécialités »), cette équipe a fait l'objet d'une réorganisation dans le cadre de laquelle certains collaborateurs, dont le savoir-faire était exclusivement applicable au développement thérapeutique, ont quitté l'entreprise, les autres étant réorientés vers l'activité diagnostique.

La Société a également mis en place une organisation interne d'assurance de la qualité de façon à garantir que les activités de recherche et de développement soient réalisées selon les critères exigés pour des produits pharmaceutiques et diagnostiques.

Au 31 décembre 2013, la Société emploie 32 scientifiques (chercheurs et techniciens qualifiés) en France et deux aux Etats-Unis.

2.8.1.2 Activité depuis le début de l'année 2013

Dans le domaine du diagnostic :

- BJI Inoplex (diagnostic infections de prothèses) :
 - o Démarrage de l'étude de validation.
- EHT Dx15 (diagnostic cancer de la thyroïde) :
 - o Résultats positifs d'une étude pilote de concept ;
 - o Finalisation de l'étude de développement de la signature du test en Décembre 2013.

- Collaborations :
 - o Poursuite des travaux dans le cadre du consortium Responsify
 - o Poursuite des travaux dans le cadre du consortium TEDAC

Dans le domaine thérapeutique :

- Collaboration avec Allergan :
 - o Poursuite des projets en cours sur de nouveaux composés thérapeutiques ;
 - o Poursuite des dernières étapes avant la fin du projet au cours de l'année 2014.
- Collaboration avec Boeringher-Ingelheim :
 - o Mise en œuvre de la collaboration pour l'identification de cibles thérapeutiques dans le domaine du cancer.

Plateforme GWSA :

- Finalisation et validation de la gamme des biopuces GWSA et addition d'une nouvelle puce adaptée à une nouvelle espèce animale utilisée en développement préclinique ;
- Actualisation du contenu de la puce GWSA pour l'espèce humaine (GWSA V2) ;
- Transfert sur une nouvelle plateforme technologique du contenu de la puce GWSA ;
- Définition d'une nouvelle biopuce de développement de diagnostics moléculaires.

2.8.2 Propriété intellectuelle

2.8.2.1 Brevets

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité du Groupe. La Société considère que le portefeuille de brevets du Groupe protège sa propriété intellectuelle. Pour défendre ce portefeuille, la Société dispose d'un juriste interne chargé de sa gestion et recourt aux services de cabinets externes spécialisés en France et à l'étranger.

De manière générale, la Société conserve la propriété des brevets qui couvrent le cœur des technologies de découverte du Groupe et ses projets thérapeutiques ou de diagnostics stratégiques. En revanche, elle peut céder ou accorder des licences sur des brevets qui ne sont pas nécessaires à l'activité du Groupe, ou abandonner au domaine public ceux dont elle juge qu'ils ne sont plus essentiels et ne peuvent pas être valorisés par des licences accordées aux tiers.

Le portefeuille de brevets du Groupe couvre les aspects principaux suivants :

- Technologie de l'épissage alternatif différentiel DATAS[®], ainsi que les biopuces SpliceArray™ et GWSA™ ;
- les signatures de ses tests de diagnostic ;
- les nouvelles molécules et médicaments candidats ;
- d'autres inventions dérivées de l'analyse des variants d'épissage, tels que des outils de recherche ;
- les antigènes marqueurs d'infections bactériennes et leurs utilisations à des fins diagnostiques.

L'activité de découverte focalisée sur l'analyse des variants d'épissage de l'ARNm a permis à Diaxonhit de se constituer, dès l'origine un portefeuille de propriété intellectuelle fondé sur une expertise unique. En fonction de l'avancée de ces programmes et en raison de la prise de conscience croissante de l'importance de l'épissage alternatif dans la communauté scientifique, la Société espère pouvoir valoriser ces actifs et générer des revenus de ses investissements précoces en propriété intellectuelle. L'effort de recherche et développement du Groupe se traduit également par l'identification d'antigènes bactériens qui peuvent être utilisés, soit pour développer des kits de diagnostics en interne, soit dans le cadre de partenariats de recherche.

L'activité de recherche de la Société est complétée par l'activité de distribution de sa filiale InGen de produits diagnostiques de tiers, sous licence des brevets et des marques des fabricants dans le territoire de distribution.

La Société compte cent-soixante-treize (173) demandes de brevets en cours de procédure et cent-soixante-treize (173) brevets accordés. Les premiers brevets tomberont dans le domaine public en 2018. Dans le cadre de sa collaboration avec Allergan, la Société détient aussi des droits de copropriété sur un portefeuille de titres gérés par Allergan.

Les principaux brevets des produits ou projets importants de la Société sont présentés dans le tableau suivant :

Produits ou Projets	Division ou Branche d'activité	Durée de protection	Titulaire	Conditions d'exploitation
Technologie DATAS™ d'analyse de l'épissage alternatif de l'ARN, utilisée sur les biopuces Genome Wide SpliceArray™ (GWSA)	Thérapeutique et Diagnostique	2019 pour les premiers brevets délivrés	DIAXONHIT	Exploitation en propre pour l'identification de cibles permettant le développement de produits thérapeutiques et/ou diagnostiques
Collaboration Allergan (AGN)	Thérapeutique	2023 pour les premiers brevets délivrés	Copropriété avec ALLERGAN (USA)	Collaboration de recherche, développement & commercialisation avec sous-licence d'un composé en phase II de développement à BRISTOL MYERS SQUIBB (BMS)
Infections respiratoires	Diagnostique Antigènes	2024 pour les premiers brevets délivrés	DIAXONHIT Copropriété avec des Universités : Claude Bernard (Lyon) et Bordeaux 2	Exclusivité d'exploitation contre redevances
Infections sur prothèses articulaires BJI Inoplex	Diagnostique Antigènes	2025 pour les premiers brevets délivrés	DIAXONHIT En pleine propriété	Exploitation en propre

Les risques liés aux brevets sont décrits au chapitre 3.2 du présent document de référence.

2.8.2.2 Noms de marques

Diaxonhit est titulaire et utilise en France et à l'étranger les marques suivantes : Diaxonhit®, DATAS™ et SpliceArray™. Des demandes d'enregistrement ont été déposées pour certaines de ces marques en France, aux Etats-Unis et internationalement dans d'autres pays. Diaxonhit, au travers de sa filiale InGen, utilise les marques BJI Inoplex déposée en propre et TQS Tetanos Quickstick® acquise d'un tiers. Les demandes d'enregistrement ont été effectuées en Europe, aux Etats-Unis et au Canada.

2.8.2.3 Licences

La Société a conclu en juin 2013 avec la société américaine CareDx Inc. (Brisbane, Californie) un accord exclusif de licence et de distribution pour l'Europe d'un test d'expression moléculaire AlloMap® dans le domaine de la transplantation cardiaque, qui sera commercialisé par sa filiale InGen.

Chapitre 3 Facteurs de risques

- 3.1 Risques liés à l'activité de la société..... 70**
 - 3.1.1 Risques liés aux produits 70
 - 3.1.2 Risques liés aux partenariats et prestataires de service 73
 - 3.1.3 Risques liés aux clients 74
 - 3.1.4 Risques liés aux prix, aux remboursements et à l'évolution des systèmes de santé 75
 - 3.1.5 Risques liés à la concurrence..... 75
 - 3.1.6 Risques réglementaires et légaux 76
 - 3.1.7 Risques liés aux ressources humaines..... 78
 - 3.1.8 Risque de croissance externe 78
- 3.2 Risques liés à la propriété intellectuelle..... 78**
- 3.3 Risques industriels et liés à l'environnement 80**
- 3.4 Risques financiers 81**
 - 3.4.1 Risque de change..... 81
 - 3.4.2 Risque de taux 82
 - 3.4.3 Risque sur actions ou participation 82
 - 3.4.4 Risque de liquidité..... 83
- 3.5 Procédures judiciaires et d'arbitrage 84**
- 3.6 Assurance et couverture des risques..... 84**

Chapitre 3 Facteurs de risques

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

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les risques décrits dans le présent chapitre, avant de se décider à acquérir ou à souscrire des actions de la Société.

Les risques présentés dans le présent chapitre sont ceux relatifs à la Société et ses filiales et que la Société considère, à la date du présent document de référence, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement. La Société ne peut exclure, toutefois, que d'autres risques puissent se matérialiser à l'avenir et avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

3.1 Risques liés à l'activité de la société

3.1.1 Risques liés aux produits

La sélection en amont de nouveaux projets pourrait s'avérer peu pertinente et ne pas déboucher sur de nouveaux produits.

La Société investit des montants très importants dans la recherche et développement de produits (systèmes, instruments, réactifs, logiciels, etc) pour rester compétitive. Des difficultés techniques, industrielles, réglementaires ou commerciales concernant ces produits pourraient avoir un impact sur la croissance et la rentabilité de la Société.

Les équipes de recherche pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs stratégiques de l'entreprise, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels. En particulier, le développement de nouveaux systèmes de diagnostic, qui nécessite le développement conjoint d'une plateforme, de réactifs et de logiciels, étant particulièrement complexe, la Société pourrait ne pas aboutir à la solution attendue et être amenée à abandonner certains développements, ou à les retarder.

La Société pourrait ne pas pouvoir démontrer la robustesse de ses tests de diagnostic qui pourraient en outre ne pas atteindre des niveaux de spécificité et de sensibilité suffisants pour être concurrentiels ou exploitables.

Les tests (signatures transcriptomiques ou d'expression génomique) développés par la Société sont actuellement à différents stades de développement, de validation et de commercialisation. Dans le cadre du développement et de la validation de ses tests, la Société a recours à des échantillons de tissus humains. Elle pourrait se trouver dans l'incapacité d'avoir accès à une quantité suffisante d'échantillons ou à des échantillons de qualité insuffisante ou inexploitable, auquel cas les projets de développement ou de validation correspondants pourraient être ralentis, voire interrompus. La robustesse des signatures initialement identifiées sur un nombre restreint d'échantillons pourrait ne pas se révéler suffisante lors des études de validation ultérieures réalisées sur des populations cibles élargies et notamment ne pas atteindre des niveaux de spécificité et de sensibilité suffisamment élevés pour permettre le développement de tests concurrentiels sur le marché et adoptés par la communauté médicale et scientifique. Par ailleurs, les signatures développées avec les biopuces hGWSA pourraient subir des changements de spécificité et de sensibilité à la suite de leur transposition sur d'autres plateformes technologiques que celles choisies pour les besoins de la recherche.

La Société pourrait ne pas obtenir les approbations réglementaires nécessaires pour commercialiser ses produits de diagnostic.

Afin de pouvoir commercialiser ses tests à des fins de diagnostic clinique, la Société doit en obtenir le marquage CE pour l'Europe, l'accord de la FDA aux Etats-Unis et celui des autorités réglementaires compétentes dans les autres pays. Aux Etats-Unis, la commercialisation peut également être effectuée dans le cadre d'un « Laboratory Developed Test » (LDT) qui ne nécessite pas d'accord de la FDA, mais impose que le laboratoire pratiquant le test ait été certifié selon la norme CLIA (voir chapitre 2.5.2 du présent document de référence).

Le processus d'obtention des autorisations réglementaires est long et onéreux et la date précise de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit demeure difficile à prévoir. Chaque autorité réglementaire peut en effet refuser de délivrer une autorisation, imposer ses propres conditions à une telle délivrance, ou exiger de recevoir des données complémentaires préalablement à celle-ci, quand bien même une telle autorisation aurait déjà été accordée par d'autres autorités réglementaires similaires. Les autorités réglementaires peuvent également modifier leurs politiques d'approbation, en particulier en imposant des conditions nouvelles, supplémentaires pour obtenir celle-ci. La FDA, par exemple, procède actuellement à la révision du cadre LDT qu'elle pourrait rendre plus contraignant. La Société pourrait ainsi subir des retards dans l'obtention d'une approbation nécessaire pour commercialiser ses produits de diagnostic, voire ne pas réussir à l'obtenir. De tels retards ou échecs pourraient avoir un effet défavorable sur la faculté de la Société à commercialiser ses produits et réduire ses perspectives de chiffre d'affaires.

Après l'obtention des autorisations réglementaires, les produits de diagnostics demeurent en outre soumis à la surveillance en pharmacovigilance des incidents et des risques d'incidents associés à leur utilisation. Bien qu'ils soient rares avec des produits non invasifs comme les tests de diagnostic, de tels incidents pourraient survenir et amener les autorités réglementaires à suspendre, voire interrompre définitivement la commercialisation des produits de la Société. Les autorités réglementaires pourraient également juger insuffisants les procédures et moyens de réactovigilance mis en œuvre par la Société pour identifier et traiter les incidents, et suspendre la commercialisation des produits tant que ces moyens ne seront pas considérés comme satisfaisants.

Les résultats des études cliniques que la Société réalise sur ses tests pourraient ne pas être satisfaisants, ne pas permettre de renforcer l'état des connaissances sur les tests et d'en démontrer l'utilité clinique ou la valeur ajoutée médico-économique.

La Société conduit des études cliniques sur ses tests. Les résultats de ces études pourraient avoir un impact significatif sur la poursuite du développement et la commercialisation des tests. Lors de leur introduction, les nouveaux tests ne se substituent pas aux tests et examens médicaux existants. Leur place, initialement en complément ou en substitution de certains examens, est généralement déterminée au cours d'études cliniques complémentaires qui permettent d'en évaluer la valeur ajoutée médico-économique souvent nécessaire pour obtenir un remboursement. Les résultats de ces études pourraient ne pas permettre de définir une place des tests correspondant aux besoins des cliniciens, ou d'en démontrer le bilan économique favorable. Avec de tels résultats, des tests pourraient ne pas obtenir de remboursement, en particulier dans les pays européens, et voir leurs ventes stagner à un faible niveau, voire ne pas pouvoir être vendus.

La Société pourrait avoir des difficultés à lancer commercialement ses nouveaux produits.

Malgré l'obtention d'autorisations de mise sur le marché, les nouveaux tests de diagnostic de la Société pourraient ne pas être acceptés par les patients, médecins et autres professionnels de la santé. Une telle acceptation par le marché, ainsi que la rapidité avec laquelle les volumes de ventes de la Société se développeront, dépendront en particulier de la valeur médicale ajoutée de ses tests de diagnostic, de leurs performances en termes de sensibilité et de spécificité, de leur sécurité, de leur rentabilité, de leur facilité d'utilisation, de leur statut réglementaire, de leur niveau de remboursement, de leur aspect non invasif, de la simplicité de manipulation et d'expédition des échantillons, ainsi que des autres avantages qu'ils présenteront par rapport aux autres tests disponibles.

Si la Société ne parvenait pas à faire accepter par le marché ses produits et à en démontrer les avantages, sa capacité à générer un chiffre d'affaires important et à atteindre une rentabilité pérenne serait considérablement diminuée.

Dans le cas des produits distribués sous licence, le partenaire pourrait résilier la licence ou suspendre la production commerciale du produit ce qui empêcherait la Société d'honorer les commandes de ses clients ou entraînerait des retards de nature à affecter l'image de la Société ainsi que sa rentabilité.

La Société est dépendante de certains fournisseurs, dont certains sont uniques. Sa rentabilité, voire sa capacité à produire, pourraient être affectées en cas de mésentente ou s'ils étaient défectueux.

La Société a recours à certains fournisseurs pour ses approvisionnements. La qualification des matières, composants et fournitures de toute nature, utilisés requiert souvent un processus de qualification relativement long. Une mésentente avec certains fournisseurs ou leur défaillance pourrait créer des difficultés de production, y compris de certains produits clés, et entraîner dans certains, des coûts et des délais significatifs, liés à la nécessité de valider et mettre en œuvre des solutions alternatives d'approvisionnement.

En outre, concernant certains produits spécifiques la Société s'approvisionne exclusivement auprès d'un fournisseur unique en raison de l'absence de marché sur ces produits spécifiques. Tout retard, défaut ou mauvaise exécution des commandes par ces fournisseurs uniques pourrait affecter l'image de la Société, sa capacité à fournir ses clients et sa rentabilité.

Un changement de contrôle de la Société pourrait être perçu comme une clause de non-respect des accords souscrits et nuire au développement de la Société. En outre, certains contrats conclus avec les fournisseurs prévoient expressément la faculté pour le cocontractant de dénoncer l'accord si un actionnaire venait à acquérir plus de 50% des droits de vote de la Société ou acquerrait la possibilité de diriger l'action de la Société.

Les dix premiers fournisseurs de matières premières ou intermédiaires et de marchandises du Groupe ont représenté 88,90% du montant total des achats de la Société au cours de l'exercice 2013.

La Société pourrait avoir des difficultés concernant le stockage des produits commercialisés.

Dans le cadre de son activité, la Société est amenée à importer, stocker et livrer des produits dans le cadre de la commercialisation de ses tests diagnostiques. Ainsi, la Société s'est dotée des installations nécessaires afin de garantir une conservation optimale de ces produits et a mis en place une chaîne de livraison permettant l'acheminement des produits commercialisés à ses clients.

En outre, la Société a mis en place des polices d'assurances qu'elle juge suffisantes pour couvrir les éventuels risques pouvant survenir au cours de l'importation, du stockage ou de la livraison de ces produits (les polices d'assurances sont décrites au chapitre 3.6 du présent document de référence).

Néanmoins, des incidents pourraient intervenir au cours du circuit de livraison des produits commercialisés. Ainsi, les produits importés pourraient être arrêtés en douane ce qui entraînerait un retard dans leur livraison au client final. Les produits pourraient être dénaturés lors de leur phase de stockage ou de livraison notamment en cas de survenance d'un cas de force majeure (incendie, inondation, etc). La survenance de tels risques pourrait entraîner un retard dans la livraison des produits ou entraîner un supplément de coût lié à des commandes supplémentaires de nature à affecter l'image du Groupe ou diminuer ses ventes ainsi que son chiffre d'affaires.

3.1.2 Risques liés aux partenariats et prestataires de service

Une partie de l'activité de la Société repose sur la signature de partenariats avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits. La Société pourrait ne pas réussir à nouer ou à maintenir de tels partenariats.

La signature de partenariats et de collaborations avec des sociétés commerciales ou des institutions académiques pour la recherche, le développement et/ou la commercialisation de produits candidats fait partie intégrante de la stratégie de la Société. Ces partenariats pourraient inclure des accords de co-développement et/ou de co-commercialisation aux termes desquels la Société participera au développement et au marketing des produits en échange de paiements d'étapes et de redevances. La concurrence pour nouer de tels partenariats est forte. Les accords de partenariats sont complexes à négocier et leur conclusion nécessite beaucoup de temps. Même si les essais cliniques sont satisfaisants, les produits ou molécules de la Société seront conditionnés à la signature de partenariats commerciaux et aux autres risques décrits par ailleurs dans cette section. La Société pourrait ne pas réussir à nouer de nouveaux partenariats ou accords de collaboration. Les conditions et termes de ces partenariats ou collaborations pourraient être défavorables. De plus, ces partenariats ou collaborations pourraient se solder par un échec, le développement des produits ne pouvant être mené à terme. La Société pourrait également ne pas conserver ses partenariats actuels. A la date d'établissement du présent document de référence, la Société a conclu un certain nombre de partenariats, tel que ceux avec One Lambda, CareDx, Boeringher-Ingelheim et Allergan (pour plus de détails sur les partenariats conclus par la Société et leur statut actuel, voir les chapitres 2.4.2, 2.4.3 et 5.7 du présent document de référence), le contrat de distribution passé avec One Lambda arrivant à échéance fin 2014 et le partenariat avec Allergan s'achevant à la même date.

Les risques associés à de tels accords sont notamment les suivants :

- la réussite des collaborations et partenariats dépendra très fortement des efforts et de l'activité des partenaires de la Société. Or ces partenaires auront une très grande latitude de décision quant aux efforts et aux ressources qu'ils comptent y allouer ;
- les accords de collaboration sont, et devraient continuer à être, conclus pour une durée déterminée. Ils peuvent souvent être résiliés de façon unilatérale ou non renouvelés par les partenaires, et, parfois, avec un préavis bref et sans motivation. De telles résiliations ou non renouvellements pourraient avoir un impact financier négatif pour la Société si aucune contrepartie financière n'est prévue, et porter atteinte à sa réputation ;
- certains accords de collaboration pourraient empêcher la Société de réaliser des recherches en dehors de celles liées à la collaboration concernée. Ces accords pourraient donc limiter les domaines dans lesquels la Société pourrait poursuivre un effort de recherche et développement, soit seule, soit avec d'autres partenaires ;
- certains des partenaires de la Société pourraient de façon indépendante développer et commercialiser, soit seuls, soit avec des tiers, des produits, technologies ou services qui seraient similaires ou en concurrence avec les produits qui font l'objet du partenariat. Si les partenaires développent ou obtiennent des droits sur des produits concurrents, ils pourraient se désengager des efforts de recherche, de développement ou de commercialisation menés avec la Société. Par ailleurs, la Société pourrait, dans le futur, être en désaccord avec ses partenaires quant à la propriété des droits sur les technologies développées avec un partenaire concerné. Ceci pourrait entraîner des retards dans les efforts de recherche et développement communs et dans la commercialisation des produits issus de telles collaborations ;

- les partenaires de la Société peuvent changer leurs priorités dans le domaine de leur recherche et développement. Historiquement, les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies ont souvent effectué des changements stratégiques à la suite d'opérations de fusion et d'acquisition, nombreuses ces dernières années. Les chances pour les produits de la Société d'atteindre tout leur potentiel pourraient être restreintes par la décision prise par certains partenaires de limiter les ressources allouées à de tels programmes ; et
- Un changement de contrôle de la Société pourrait être perçu comme une clause de non respect des accords souscrits et nuire au développement de la Société. En outre, certains contrats, tels que l'avenant au contrat de collaboration conclu avec Allergan (voir la section 2.4.2.1 du présent document de référence), prévoient expressément la faculté pour Allergan de dénoncer l'accord si un actionnaire venait à acquérir plus de 50% des droits de vote de la Société ou acquerrait la possibilité de diriger l'action de la Société.

La Société peut avoir recours à des sociétés de service extérieures (« contract research organization » ou CRO) pour mener ses essais cliniques. Tout manquement de leur part à leurs obligations pourrait avoir un impact négatif important sur les plans de développement et de commercialisation de la Société.

La Société s'est appuyée sur plusieurs centres cliniques et a également eu recours à différents prestataires de services pour mener les essais cliniques. Elle souhaite procéder ainsi pour ses autres produits. La Société est très dépendante de ces chercheurs/investigateurs et prestataires extérieurs pour la bonne exécution de ses essais cliniques. Malgré sa responsabilité en termes de supervision des différents acteurs et notamment des sociétés prestataires dont le choix est basé sur leur expertise et leur capacité à mener à bien le projet, la Société doit s'assurer que chaque essai clinique est effectivement mené en accord avec les protocoles spécifiquement définis pour chaque étude en conformité avec la législation. Certaines de ces sociétés extérieures pourraient ne pas accomplir leurs tâches dans les délais fixés, ou ne pas mener les essais cliniques en conformité avec les contraintes légales, réglementaires et éthiques en vigueur ou les protocoles définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, avoir un impact sur la qualité des données recueillies et sur la fiabilité des analyses qui en résultent, ce qui pourrait ainsi entraîner une mise en cause de la responsabilité ou de l'image de la Société, ou mettre en péril le développement de ses produits.

La Société s'appuie aujourd'hui sur des sociétés extérieures pour fabriquer certains éléments nécessaires, ou pour commercialiser ses produits et mener à bien ses services, et pourrait faire appel à des sous-traitants ou à des distributeurs pour commercialiser ses produits dans le futur.

La Société a passé des accords avec deux sociétés, Agilent Technologies, Inc. et Affymetrix, Inc., pour la fabrication des biopuces hGWSA utilisées dans le cadre de ses produits de diagnostic et de ses collaborations. La Société se fournit également auprès de la société Becton-Dickinson et d'autres fournisseurs en éléments nécessaires pour effectuer les prélèvements d'échantillons de tissus à tester. La Société va également sous-traiter à un laboratoire centralisé la réalisation du test AlloMap® pour l'Europe. Ces sociétés extérieures pourraient ne pas rendre leurs services dans les délais fixés, ou ne pas fournir les biopuces, les éléments du set, ou la prestation de test en conformité avec les protocoles définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, et également entraîner une mise en cause de la responsabilité, affaiblir l'image de la Société ou mettre en péril le développement ou la commercialisation de ses produits.

De plus, dans le cadre de la commercialisation future de ses produits tels qu'AlloMap® ou TQS, la Société pourrait en sous-traiter la distribution à des partenaires. Ces partenaires pourraient ne pas exécuter, ou mal exécuter leurs obligations de commercialisation, ce qui pourrait entraîner des retards de paiement ou des paiements partiels et affecter la situation financière de la Société.

3.1.3 Risques liés aux clients

La Société dispose d'une clientèle relativement diversifiée et essentiellement composée de laboratoires d'analyses biologiques et de centres hospitaliers. Toutefois, la perte de certains clients parmi les principaux pourrait avoir un impact significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et la rentabilité de la Société.

Les tests d'aide au diagnostic développés et commercialisés par le Groupe ou distribués dans le cadre d'une licence sont destinés à être utilisés par des laboratoires d'analyses biologiques et les centres hospitaliers sur leurs patients. Les clients de la Société pourraient réaliser une utilisation non conforme ou commettre des erreurs techniques lors de la pratique des tests ce qui affecterait l'image des produits et du Groupe. Ces erreurs ou utilisations anormales pourraient également conduire l'autorité de la santé à suspendre les tests et ainsi entraîner une baisse du chiffre d'affaires du Groupe.

En outre, la durée de lancement des produits commercialisés par la Société peut être affectée par la dégradation de l'environnement économique global ainsi que par une croissance moindre du marché du diagnostic *in vitro*. La mise en place de mesures d'austérité dans certains pays européens a comme conséquence de restreindre les dépenses de santé, ce qui se traduit par un ralentissement des ventes et une pression accrue sur les prix. En outre, la dégradation de la situation financière de certains états ou de certains clients peut entraîner des retards de paiement ou des impayés.

Un mouvement de concentration notamment en France est observé parmi les utilisateurs des produits de diagnostic *in vitro*, qui leur permet notamment de créer des plateaux techniques, traitant de plus gros volumes journaliers de test. Dans certains domaines (les immunoessais en particulier), l'offre de la Société pourrait ne pas répondre aux besoins de ces plateaux techniques. Ce mouvement est particulièrement marqué en France du fait des obligations découlant de la « loi Bachelot ».

Les dix premiers clients du Groupe ont représenté 52,70% de son chiffre d'affaires consolidés au 31 décembre 2013.

3.1.4 Risques liés aux prix, aux remboursements et à l'évolution des systèmes de santé

L'environnement de la prise en charge des examens de diagnostic in vitro et sur d'éventuelles réformes des systèmes d'assurance maladie peuvent affecter les clients de la Société et, indirectement, la Société elle-même.

Le succès commercial des produits de la Société dépend, notamment, du niveau du remboursement par les organismes d'assurance maladie privés ou publics et du prix des analyses pratiquées par les clients de la Société.

La décision des organismes d'assurance maladie, privés ou publics, de limiter ou de supprimer le remboursement de certains examens de diagnostic, notamment dans le cadre de mesures d'austérité prises par certains gouvernements, pourrait affecter de façon significative la demande pour les produits correspondants de la Société et/ou le prix que la Société pourrait facturer à ses clients. De la même façon, dans certains pays, le prix d'un examen de diagnostic est déterminé par les autorités publiques qui ont ainsi une influence directe sur la capacité du client à payer le prix des produits.

Les organismes d'assurance maladie pourraient ne pas suffisamment valoriser les bénéfices attachés à certains diagnostics utilisant les produits de la Société, notamment les produits à forte valeur médicale, et définir un niveau de remboursement insuffisant, ce qui pourrait avoir un impact significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et la rentabilité de la Société.

3.1.5 Risques liés à la concurrence

La Société est confrontée à une concurrence intense. Des concurrents pourraient découvrir, développer et commercialiser des produits avant elle et avec plus de succès.

Le développement et la commercialisation de nouveaux diagnostics sont très concurrentiels.

Le test AlloMap®, le test TQS ou tout autre produit que la Société développe ou pourrait développer ou commercialise dans le cadre d'un accord de distribution, pourraient être en concurrence avec des produits développés par les grands groupes pharmaceutiques, les sociétés pharmaceutiques spécialisées et les sociétés de biotechnologie. La Société pourrait également être confrontée à la concurrence de sociétés qui ont acquis ou peuvent acquérir des technologies auprès des universités, ou de tout autre organisme de recherche. Si ces concurrents développent avec succès leurs technologies, ils pourraient occuper des positions dominantes qui empêcheraient la Société de commercialiser ses produits avec succès. Les concurrents de la Société pourraient également mettre au point des nouvelles technologies plus efficaces, ou des produits plus sûrs ou moins chers que ceux développés par la Société.

De nombreux concurrents de la Société ont des ressources financières, techniques et humaines bien plus importantes que celles de la Société. Certains concurrents pourraient ainsi réussir à développer des produits plus rapidement que la Société, obtenir des autorisations de mise sur le marché plus rapidement, ou développer des produits plus fiables, plus efficaces ou moins chers que ceux développés par la Société. De futures fusions et acquisitions dans l'industrie pharmaceutique ou biotechnologique pourraient encore augmenter les ressources dont disposent les concurrents de la Société.

Dans ce contexte, la Société ne peut pas être certaine que ses produits :

- pourront concurrencer de façon durable des produits commercialisés par des concurrents, qui, pour beaucoup d'entre eux, disposent de ressources financières plus importantes que les siennes, leur permettant d'investir plus largement dans la recherche et le développement ou dans les activités de marketing et d'éventuellement, offrir des prix plus compétitifs en raison d'économies d'échelle supérieures ;
- lui permettront d'acquérir ou de conserver des parts de marché significatives ainsi qu'une notoriété équivalente à celle de concurrents mieux implantés ;
- s'adapteront suffisamment rapidement aux nouvelles technologies et aux avancées scientifiques dont la Société pourrait être dépendante ;
- seront préférés par les laboratoires d'analyses médicales ou les hôpitaux aux produits comparables commercialisés par des concurrents.

En outre, une part de l'activité de la Société s'opère sur des marchés publics où celle-ci bénéficie d'appels d'offres, parfois importants, qui pourraient ne pas être renouvelés, et ainsi, avoir un impact significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et la rentabilité de la Société.

3.1.6 Risques réglementaires et légaux

Les contraintes réglementaires pourraient restreindre la capacité de la Société à mettre ses produits sur le marché ou rendre leur fabrication plus coûteuse.

Les produits de la Société et leur fabrication font l'objet de réglementations strictes, évolutives et très variables selon les pays où la Société est présente. L'obtention d'une autorisation ou d'une certification nécessaire à la commercialisation d'un nouveau produit peut prendre plusieurs mois, voire, dans certains pays, une ou deux années et requérir d'importantes ressources financières. Les sites de fabrication font également l'objet d'autorisations et d'inspections périodiques, en particulier par la FDA américaine.

En conséquence, des dispositions réglementaires nouvelles pourraient :

- retarder ou rendre impossible la mise sur le marché des nouveaux produits de la Société ;
- l'obliger à interrompre la production ou la commercialisation de produits existants ;
- la contraindre à modifier les procédés de fabrication et de contrôle qualité ;
- lui imposer des contraintes coûteuses à la Société ainsi qu'à ses fournisseurs.

La modification d'un processus réglementaire (comme l'enregistrement 510k aux Etats Unis ou le marquage CE en Europe) ou la mise en place d'un nouveau processus obligatoire par un tel organisme pourraient entraîner des délais et des coûts supplémentaires conditionnant la vente des produits de la Société. De même, l'évolution des normes dans le domaine agroalimentaire pourrait obliger la Société à redévelopper certains de ses produits.

La Société est exposée à un risque de mise en cause de sa responsabilité du fait des produits et pourrait ne pas pouvoir obtenir les couvertures d'assurance appropriées. La mise en jeu de sa responsabilité pourrait ternir son image.

L'activité de la Société l'expose à un risque de mise en cause de sa responsabilité du fait des produits. Ce risque est inhérent à la fabrication, aux essais et à la commercialisation de médicaments et de tests de diagnostic. Si l'utilisation d'un des produits cause un dommage, qu'il ait été utilisé à bon ou mauvais escient, la Société pourrait faire l'objet de poursuites en justice et d'actions en responsabilité qui pourraient se révéler onéreuses et pourraient lui imposer des limites à la commercialisation de ses produits, voire d'y mettre un terme. Chaque fois qu'un essai clinique est mené, la Société souscrit une police d'assurance qui couvre sa responsabilité. Le coût de ces assurances augmente constamment. La Société pourrait ne pas obtenir la couverture d'assurance adéquate ou ne pas l'obtenir à un coût acceptable et pourrait être amenée à renoncer à de tels essais. La Société souscrit également une assurance couvrant sa responsabilité du fait des produits commercialisés. Si elle n'était pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée, ou encore de se prémunir d'une quelconque manière contre des actions en responsabilité du fait de ses produits, sa responsabilité pourrait être engagée, ce qui pourrait affecter significativement son activité et sa situation financière. En outre, cela pourrait l'empêcher de développer ses produits, ralentir leur commercialisation, voire y mettre un terme. Si la Société était poursuivie pour des dommages corporels liés à ses produits ou à ses procédés, le coût de sa responsabilité pourrait être plus élevé que sa couverture d'assurance, voire que la totalité de ses actifs, ce qui pourrait nuire de façon considérable à son image et à sa pérennité financière. De manière générale, toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit ou non avérée, pourrait ternir son image.

La Société utilise des substances dangereuses dans le cadre de ses activités et toute plainte liée à la mauvaise utilisation, au mauvais stockage ou à la mise au rebut de ces produits pourrait se révéler longue et coûteuse.

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, de ses tests précliniques et de ses essais cliniques, la Société est amenée à entreposer, manipuler et mettre au rebut des produits dangereux, chimiques et biologiques. En cas d'accident, la Société doit indemniser certains tiers qui travaillent pour son compte. Ces tiers, comme la Société, sont soumis aux lois et règlements encadrant l'usage, la fabrication, le stockage, la manipulation et la mise au rebut de tels produits et déchets. Bien que la Société considère que les procédures de sécurité mises en place chez elle et ses sous-traitants sont conformes aux lois et règlements, le risque d'une contamination accidentelle ou d'une blessure due à un produit dangereux ne peut pas être totalement écarté. Dans le cas d'un accident, la Société pourrait être tenue pour responsable des dommages en résultant et le montant de dommages et intérêts demandés pourrait excéder le plafond de sa couverture d'assurance ou ne pas être couvert. La Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir une couverture d'assurance appropriée, ou être contrainte de le faire à un coût prohibitif. La mise en conformité avec les lois et règlements en cours ou à venir pourrait elle-même s'avérer onéreuse.

La Société est également soumise à des lois et règlements en matière d'environnement, de santé et de sécurité.

Les lois et règlements en matière d'environnement auxquels la Société est soumise sont présentés aux chapitres 2.5.4 et 3.3 du présent document de référence. Si la Société ne respecte pas les lois et règlements, elle pourrait se voir contrainte de payer des amendes ou être contrainte de suspendre sa production ou ses opérations. La Société supporte aujourd'hui des charges opérationnelles liées à sa mise en conformité avec les réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité. Pour respecter la nouvelle législation, elle pourrait être obligée d'acheter de nouveaux équipements, de modifier ses locaux ou d'engager d'autres dépenses importantes. Si une contamination accidentelle, des blessures ou d'autres dommages sont causés, la Société pourrait être tenue pour responsable, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur son activité, même si la Société bénéficie d'une couverture d'assurance couvrant la plupart des risques inhérents à son activité, ou son image.

3.1.7 Risques liés aux ressources humaines

La Société dépend de son personnel clé. Si elle n'est pas en mesure de le retenir ou de recruter du personnel technique supplémentaire, son activité pourrait s'en trouver affectée.

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé. Les contrats de travail des salariés, y compris ceux des cadres dirigeants de la Société, peuvent être rompus moyennant un court préavis. Le départ de ces salariés clés pourrait avoir un effet négatif sur l'activité de la Société.

Par ailleurs, la croissance de la Société nécessite de recruter un nombre important de personnel technique, commercial et administratif et de limiter le *turn over* de ses effectifs. L'évolution de l'effectif du Groupe au cours de l'exercice 2013 est présentée au chapitre 5.6.1 du présent document de référence. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Son incapacité à attirer et à retenir, à un coût acceptable, de telles personnes nécessaires au développement de ses activités pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs. Pour attirer et fidéliser ses collaborateurs, la Société a mis en place des politiques de rétention et d'intéressement des salariés, sous forme de plans d'attribution d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites, ainsi qu'un plan d'épargne d'entreprise décrits aux chapitres 5.6.2, 7.1.4.4 et 7.1.4.5 du présent document de référence.

3.1.8 Risque de croissance externe

La Société pourrait ne pas être en mesure d'intégrer efficacement les sociétés acquises.

La stratégie de Diaxonhit prévoit la réalisation d'acquisitions ciblées. L'objectif de ces acquisitions est notamment de renforcer les positions commerciales de la Société, son portefeuille de produits et l'étendue géographique de son réseau de commercialisation. Bien que la Société ait constitué des groupes de suivi des activités d'intégration, des difficultés inattendues pourraient surgir pendant la phase d'intégration d'une société acquise, auquel cas le Groupe pourrait ne pas bénéficier, dans les délais escomptés, de l'ensemble des synergies et bénéfices anticipés lors de l'acquisition.

3.2 Risques liés à la propriété intellectuelle

Si la Société n'était pas en mesure de protéger les droits de propriété intellectuelle des sociétés de son groupe, la valeur de leurs technologies et de leurs produits respectifs s'en trouverait très fortement réduite.

Il est important, pour la réussite de l'activité du groupe, que la Société et les sociétés de son groupe soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter leurs brevets et leurs droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Toutefois, il ne peut être exclu que :

- elles ne parviennent pas à développer de nouvelles inventions brevetables ;
- les brevets délivrés ou concédés en licence à la Société ou à ses filiales soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les demandes de brevets n'aboutissent pas à des brevets accordés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société ou une autre société de son groupe contre les contrefaçons ou la concurrence ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société ou une société de son groupe détient en propre, ou sur lesquels elle(s) bénéficie(nt) d'une licence.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité et des tiers pourraient la remettre en cause. La délivrance d'un brevet dans le domaine des biotechnologies est très incertaine et soulève des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme en termes de contenu et d'étendue des revendications acceptées n'a émergé au niveau mondial concernant les brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies. Un nombre non négligeable de demandes de brevets dans le portefeuille de la Société ou de ses filiales sont en cours de procédure. La Société n'est pas en mesure d'apprécier l'étendue des revendications qui seront ultimement accordées. Ces revendications pourraient voir leur champ d'application restreint de façon significative, ce qui en réduirait la portée. Des actions en justice ou auprès des offices pourraient s'avérer nécessaires pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société ou des sociétés de son groupe, protéger leurs secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de leurs droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire les bénéfices du groupe et ne pas apporter la protection recherchée. Les concurrents pourraient contester avec succès la validité des brevets qui leur ont été délivrés ou concédés en licence, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures. Cela pourrait réduire la portée de ces brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès. En conséquence, les droits de la Société et des sociétés de son groupe sur des brevets accordés pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence.

De plus, des évolutions ou des changements d'interprétation des lois régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis ou dans d'autres pays, pourraient permettre à des concurrents d'utiliser les découvertes de la Société ou des sociétés de son groupe, de développer ou de commercialiser leurs produits ou leurs technologies sans compensation financière. Les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, et les procédures et règles nécessaires à la défense des droits des sociétés du groupe peuvent ne pas exister dans ces pays.

Si la Société et ses filiales ne sont pas capables de protéger leurs secrets de fabrication, leur savoir-faire, leurs produits, leurs technologies et leurs applications par des brevets, elles pourraient perdre leurs avantages concurrentiels. Cette nouvelle concurrence diminuerait les revenus du Groupe et pourrait affecter la capacité du Groupe à devenir ou à rester bénéficiaire.

Si la Société et ses filiales ne sont pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de leur technologie et de leurs produits pourrait s'en trouver affectée.

En plus de leurs technologies brevetées, la Société et ses filiales utilisent des technologies qui leur sont propres, des procédés et un savoir-faire non brevetés. Elles cherchent à protéger ces informations en signant notamment des accords de confidentialité avec leurs salariés, consultants, partenaires existants ou potentiels et tiers susceptibles d'avoir accès à des informations confidentielles. Ces accords pourraient être rompus et la Société et ses filiales pourraient ne pas trouver de solutions appropriées. En outre, leurs secrets commerciaux pourraient devenir publics ou être utilisés par des concurrents. Si la Société et ses filiales ne sont pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de leur technologie et de leurs produits pourrait s'en trouver affectée.

Les produits et les technologies de la Société et de ses filiales pourraient contrefaire ou se voir reprocher de contrefaire des brevets ou des demandes de brevets détenus ou contrôlés par des tiers. Des litiges ou des actions pourraient être intentés contre l'une ou plusieurs d'entre elles et pourraient entraîner des coûts substantiels. Cela pourrait également obliger la Société ou la filiale concernée à obtenir une licence qui entraînerait une augmentation de ses coûts de développement et de commercialisation. La Société et/ou ses filiales pourraient également être contraintes de mettre un terme à leurs efforts de développement ou de commercialisation.

Les technologies que la Société et les sociétés de son groupe utilisent dans le cadre de leurs recherches, les cibles thérapeutiques qu'elles sélectionnent et de leurs produits pourraient enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par d'autres. Des tiers peuvent être ou pourraient devenir propriétaires ou contrôler ces brevets ou demandes de brevets, ou autres droits de propriété intellectuelle aux Etats-Unis, en Europe, ou dans d'autres pays. Des plaintes pourraient être déposées contre la Société ou ses filiales par de telles personnes, ce qui pourrait entraîner des coûts substantiels. Si ces poursuites sont menées à leur terme, la Société, ou la filiale concernée, pourrait être condamnée à payer des dommages et intérêts importants. De plus, si un procès pour violation de droits de propriété intellectuelle était intenté contre la Société ou l'une de ses filiales, la Société et/ou cette filiale pourrait(ent) être obligée(s) d'arrêter ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou candidats produits visés par ce procès.

Afin d'éviter des poursuites éventuelles, la Société ou ses filiales pourraient chercher à obtenir des licences auprès de tiers qui s'accompagneraient nécessairement de paiements de redevances. Elles pourraient ne pas être en mesure d'obtenir ces licences à des conditions raisonnables ou même ne pas les obtenir du tout. Même si la Société ou ses filiales sont en mesure d'obtenir de telles licences, elles pourraient être non-exclusives, ce qui donnerait à leurs concurrents l'accès aux mêmes droits. Si la Société ou ses filiales n'obtiennent pas de licences à des conditions raisonnables, elles pourraient ne pas avoir le droit de commercialiser un produit ou être obligées de cesser certains projets, ce qui affecterait de façon significative leur activité.

De nombreux litiges et poursuites portant sur la violation des droits de propriété intellectuelle sont intentés dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. En plus des poursuites intentées directement contre la Société ou une société de son groupe, ces dernières pourraient être parties à une procédure ou à un litige tel qu'une procédure d'opposition de l'Office Européen des Brevets (« OEB ») ou d'interférence de l'USPTO concernant les droits de propriété intellectuelle de leurs produits et technologies. Même si ces litiges et procédures étaient résolus en leur faveur, les coûts de défense pourraient être significatifs. Certains de leurs concurrents disposent de ressources plus importantes et pourraient mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. De telles procédures ou de tels litiges pourraient également être très consommateurs de temps pour les dirigeants de la Société et de ses filiales. Les incertitudes liées à la mise en œuvre ou à la poursuite d'une procédure ou d'un litige dans ce domaine pourraient avoir un effet négatif important sur la compétitivité de la Société et des sociétés de son groupe.

3.3 Risques industriels et liés à l'environnement

La Société est soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, l'hygiène et la sécurité, notamment celles relatives au stockage, à l'utilisation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques et biologiques. La Société a mis en place le document unique de sécurité conformément au Décret n°2001-1016 du 5 novembre 2001. La Société est également soumise à la réglementation relative aux Organismes Génétiquement Modifiés (ci-après « **OGM** ») et à l'expérimentation animale qui imposent, respectivement l'obtention d'un agrément pour l'utilisation des OGM, délivré par le Ministre délégué à l'enseignement supérieur et à la recherche et pour la manipulation des animaux celui délivré par la Direction Départementale de la Protection des Populations (ci-après « **DDPP** »). La Société est également soumise à la réglementation relative aux activités de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et a obtenu l'agrément nécessaire des services concernés. Ces agréments imposent des prescriptions techniques définissant notamment les mesures de confinement nécessaires à la protection des salariées, de la santé publique et de l'environnement et les moyens d'intervention en cas de sinistre.

La Société a essentiellement une activité de recherche et de développement en laboratoire et non de production industrielle. Toutefois, la Société est soumise pour ses activités aux réglementations en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité, en particulier celles relatives au stockage, à l'utilisation, au transport et à l'élimination de produits dangereux, chimiques et biologiques et de déchets industriels et hospitaliers.

La filiale InGen doit être considérée comme producteur de DEEE dans ce sens où elle importe sur le territoire français des équipements soumis à cette réglementation.

Pour répondre à ses obligations InGen a passé en 2012 un contrat avec l'éco-organisme Récylum, récemment habilité pour la filière professionnelle.

La Société n'exploite pas d'installation classée et n'est donc pas soumise à la réglementation en matière d'installations classées et de risques technologiques. Toutefois, elle utilise des produits dangereux, chimiques et biologiques, et de façon dûment habilitée des animaux de laboratoire à des fins d'obtention d'échantillons biologiques qui sont éliminés selon des procédures très classiques mises en œuvre par la Société, et bien maîtrisées ainsi que des OGM pour ses activités de recherche d'essais précliniques et cliniques, de développement et de production mettant en œuvre des petits volumes (inférieur à 5 litres) maintenu dans un environnement confiné. Des contrôles sont réalisés régulièrement dans les laboratoires de la Société. Bien que la Société estime qu'elle satisfait aux obligations légales actuelles liées à l'environnement, elle serait, en cas de non-conformité, exposée à des sanctions pénales et administratives, notamment à une suspension ou un retrait des autorisations et agréments nécessaires à ses activités.

Le respect des réglementations applicables en matière d'environnement, d'hygiène et de sécurité impose à la Société des dépenses et pourrait exiger des investissements importants notamment dans le futur si l'évolution de la réglementation exige l'utilisation d'équipements nouveaux ou de procédures nouvelles. En cas de changement de locaux, la Société estime qu'elle ne supporterait pas de coûts de nettoyage ou de décontamination liés à son activité.

De plus, bien que la Société estime que les procédures de sécurité qu'elle met en œuvre pour le stockage, l'utilisation, le transport et l'élimination de produits dangereux, chimiques, biologiques et animaux et de déchets industriels et hospitaliers sont en conformité avec la réglementation applicable, le risque d'accident ou de contamination accidentelle ne peut pas être éliminé. En cas d'accident ou de contamination, la responsabilité de la Société pourrait être engagée ce qui l'obligerait à engager des coûts potentiellement importants pour l'indemnisation des victimes et la réparation des dommages.

3.4 Risques financiers

3.4.1 Risque de change

La Société est exposée à la variation du taux de change entre l'euro et le dollar US qui peut avoir un impact important sur ses résultats opérationnels.

Depuis l'acquisition d'InGen BioSciences, les revenus de Diaxonhit sont essentiellement réalisés par la filiale de commercialisation InGen avec des ventes libellées en euros, les revenus libellés en dollar US et liés à la collaboration avec Allergan représentant désormais moins de 20% du total des ventes. A l'inverse, même si les dépenses opérationnelles sont toujours réalisées en euros, l'essentiel des dépenses de la Société correspond aux achats des tests et équipements commercialisés et sont principalement libellés en dollar US. Ainsi, même après compensation avec les revenus reçus en dollar US, Diaxonhit est structurellement acheteur de dollar US.

Sur l'exercice 2013, la Société a mis en œuvre une politique active d'options de change de nature à limiter le risque de change qu'elle supporte par l'intermédiaire d'instruments financiers spécifiques qui sont essentiellement de trois natures :

- les termes accumulateurs européens quotidiens ;
- les tunnels de change asymétrique ;
- les achats à terme.

Ces instruments ne sont pas qualifiés d'instruments de couverture. Ces prises de positions engendrent des charges ou des produits financiers et engagent la Société sur des positions futures. Sur ces éléments nous vous invitons à vous reporter respectivement aux notes 26 et 32 de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

L'exposition future de la Société à ce risque de change dépendra principalement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus et effectuera ses dépenses. Ceci est lié aux marchés sur lesquels ses produits seront vendus, à ses partenaires futurs, ainsi qu'aux monnaies de dénomination de ses achats de tests et équipements commercialisés, de ses coûts de sous-traitance de fabrication, et des pays dans lesquels la Société mènera ses études cliniques et ses développements.

La stratégie de la Société est de conserver une trésorerie à la fois en euros et en dollars US et en conséquence de ne pas convertir systématiquement les paiements reçus en dollar US pour pouvoir les utiliser directement pour payer certains de ses fournisseurs dans cette devise. Au 31 décembre 2013, environ 39,55% de la trésorerie de la Société était en euros et le reste en dollars US.

La variation de taux de change a aussi un impact sur le bilan, notamment sur les capitaux propres, du fait de la conversion en euros des comptes annuels de la filiale américaine du groupe. Cet impact concerne particulièrement la conversion des créances rattachées aux participations.

3.4.2 Risque de taux

Après remboursement en 2011 de l'intégralité des obligations convertibles émises en 2006, Diaxonhit n'avait plus de dette financière à long terme. A la suite de l'acquisition d'Ingen BioSciences le 14 décembre 2012, cette dette à long terme s'élève désormais à environ 1.399 milliers d'euros, hors crédit-bail. Cette dette est constituée d'un certain nombre d'emprunts contractés auprès d'établissements financiers avec des taux fixes pour chaque emprunt.

S'agissant des placements financiers, le risque de taux sur les actifs financiers détenus par la Société est faible dans la mesure où la Société n'investit que dans des instruments à court terme ou peu risqués comme les Sicav de trésorerie. La Société travaille avec la Société Générale, BNP Paribas, HSBC et la Banque Populaire pour la gestion de sa trésorerie, et investit à moins de trois mois et sur des Sicav à très faible volatilité, ou sur des certificats de dépôts de ces banques.

La Société considère donc qu'elle ne court aucun risque de taux significatif.

3.4.3 Risque sur actions ou participation

La Société détient une participation dans sa filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc. qui est entièrement provisionnée.

Depuis le 14 décembre 2012, Diaxonhit détient également une participation dans sa filiale française Ingen BioSciences SA. La Société n'anticipant pas de pertes futures dans cette filiale, elle a constitué des provisions spécifiques pour couvrir les risques de défaut de ses clients lorsqu'elle estime que ces risques sont significatifs.

Depuis le 31 décembre 2013, à la suite de l'absorption de filiale Ingen BioSciences SA réalisée sous forme de dissolution sans liquidation avec transmission universelle de patrimoine, la Société détient désormais une participation directe dans les deux anciennes filiales d'Ingen BioSciences SA.

Ainsi la Société détient une participation dans sa filiale de commercialisation InGen SA. La Société n'anticipant pas de pertes futures dans cette filiale, elle a constitué des provisions spécifiques pour couvrir les risques de défaut de ses clients lorsqu'elle estime que ces risques sont significatifs.

Par ailleurs, la Société détient une participation dans la société belge GAMMA SA, propriétaire de son produit TQS. La Société n'a pas constitué de provisions sur cette filiale.

Les filiales de la Société sont décrites au chapitre 1.2.4 du présent document de référence.

Diaxonhit ne détient d'action ou de participation dans aucune autre société tierce.

3.4.4 Risque de liquidité

Le risque de liquidité correspond au risque que le Groupe éprouve des difficultés à honorer ses dettes lorsque celles-ci arriveront à échéance. L'approche du Groupe pour gérer le risque de liquidité est de s'assurer, dans la mesure du possible, qu'il disposera toujours de liquidités suffisantes pour honorer ses passifs, lorsqu'ils arriveront à échéance, dans des conditions normales ou « tendues », sans encourir de pertes inacceptables ou porter atteinte à la réputation du Groupe. Le Groupe suit avec attention les emplois et les ressources de trésorerie à venir ce qui l'aide à gérer ses besoins en flux de trésorerie. Généralement, il s'assure qu'il dispose d'un dépôt à vue suffisant pour faire face aux dépenses opérationnelles attendues, incluant les paiements nécessités par le service de sa dette.

Au 31 décembre 2013, la trésorerie disponible du Groupe s'élève à 5.693 milliers d'euros et l'endettement financier net du Groupe s'élève à 2.523 milliers d'euros.

En milliers d'euros	31 décembre 2013	Dont à Moins d'un an
Dettes financières	2.171	648
Avances remboursables	999	70
Trésorerie	-5.693	-5.693
Endettement financier net	-2.523	-4.975

En complément de la trésorerie nette mentionnée ci-dessus, le Groupe dispose d'une ligne de financement sous forme d'un PACEO conclu avec la Société Générale dont le montant total susceptible d'être levé à l'initiative de la Société, ajouté à la trésorerie nette disponible au 31 décembre 2013, et complété par l'émission d'obligations convertibles à bons de souscription d'actions (OCABSA) effectuée en juin 2014 pour 10 millions d'euros, lui permet de faire face à ses besoins et engagements financiers au-delà des 12 prochains mois.

La trésorerie disponible du Groupe est investie principalement en instruments monétaires à valeurs liquidatives quotidiennes et faible volatilité, libellés en euros et en dollar US, auprès de Société Générale, de BNP Paribas et du CIC.

A la suite de la décision par Diaxonhit et Allergan de mettre fin progressivement à leur collaboration au cours de l'année 2014, la Société a entrepris d'accélérer la concentration de sa R&D sur le diagnostic en restructurant ses opérations scientifiques. Au-delà d'une meilleure efficacité, l'objectif de cette restructuration est d'adapter l'effort de R&D aux moyens budgétaires du Groupe.

Dans le futur, la Société pourrait avoir besoin de ressources et de capitaux importants pour financer ses opérations et notamment pour effectuer le démarrage de la commercialisation de ses produits propriétaires, mener à bien les processus réglementaires permettant d'obtenir les autorisations nécessaires pour commercialiser ces produits, poursuivre ses programmes de recherche et développement et en mettre en œuvre de nouveaux. Elle aura également besoin de ressources pour saisir des opportunités de développement par croissance externe, de co-développement et de co-commercialisation ou de prise de licence de produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

Les besoins futurs en capitaux de la Société dépendront de nombreux facteurs, notamment :

- le succès commercial des produits et services dont elle assure déjà aujourd'hui la commercialisation et sa capacité à conserver ou étendre les accords de distribution en cours et en établir de nouveaux à des conditions intéressantes ;
- le succès commercial de ses produits propriétaires et sa capacité à établir et à conserver des accords de distribution et de collaboration à des conditions intéressantes ;
- le niveau de performance de ses tests diagnostiques ;
- l'étendue et les résultats de ses essais cliniques ;
- l'entrée de nouveaux produits en développement ;

- le temps et les coûts nécessaires à l'obtention des autorisations réglementaires ;
- la rapidité de ses partenaires à mener les essais cliniques et à mettre des produits sur le marché ;
- les coûts de commercialisation des produits propriétaires ou non, notamment le marketing, la vente et la distribution ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de revue, de maintenance et de défense des revendications de brevets et autres coûts liés aux brevets, dont les coûts liés aux litiges et aux indemnisations ;
- le coût d'obtention et de maintenance des licences pour l'utilisation de technologies et de produits déjà brevetés, et
- les conditions financières relatives à des opportunités de croissance externe.

La Société pourrait ne pas parvenir à se procurer des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à lever les fonds dont elle aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire voire annuler des programmes de recherche et développement ;
- procéder à des restructurations de son activité pour réduire ses dépenses opérationnelles ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer aux droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits ;
- céder certains droits de commercialisation.

3.5 Procédures judiciaires et d'arbitrage

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont les sociétés du Groupe sont menacées, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la société et/ou du groupe.

3.6 Assurance et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles tant avec ses impératifs de consommation de trésorerie qu'avec les risques encourus par son activité. Le total des primes au titre de l'ensemble des polices d'assurances concernant l'année 2013 s'est élevé à environ 52.200 euros.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- **police « Multirisques industrielle et commerciale »** qui couvre les dommages aux biens, pertes et destructions (risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines des établissements situés à Paris) et les pertes d'exploitation, sans engagement maximum global, et avec comme limite de garantie principale 2,22 millions d'euros pour les aménagements et de 5,42 millions d'euros pour le bâtiment et les risques locatifs. Ces polices couvrent également les pertes d'exploitation du Groupe avec un engagement maximal des assureurs de 19,9 millions d'euros ;
- **police « Responsabilité civile Exploitation »** qui couvre la responsabilité civile de la Société du fait de l'exploitation, tous dommages confondus (hors responsabilité du fait des produits et responsabilité associée aux essais cliniques développée ci-après), avec un plafond de couverture annuel d'environ 7,5 millions d'euros par an. Ce contrat, sous certaines conditions, étend la garantie aux litiges susceptibles d'être portés devant les tribunaux américains et canadiens. Les garanties relatives aux conséquences de la responsabilité du fait des produits et prestations professionnelles est sous-limitée à un montant de 3 millions d'euros par an, y compris au bénéfice des activités nord-américaines.

- **police « Responsabilité civile dirigeants et mandataires sociaux »** qui couvre les condamnations pécuniaires des dirigeants (dommages et intérêts) dans le cadre d'une décision d'un tribunal, d'un arbitrage ou d'une transaction, ainsi que les frais de défense exposés en matières civiles ou pénales (honoraires d'avocats, frais de justice, d'expertises, d'huissiers) en France et aux Etats-Unis avec un plafond de couverture annuelle de 5 millions d'euros.

La responsabilité civile de la Société du fait des essais cliniques est couverte pour chaque étude par des contrats spécifiques pays par pays dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique exige une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les modalités de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du protocole de chaque essai clinique, du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai. Il est rappelé que chaque protocole fait l'objet d'un avis préalable par un comité régional indépendant de protection des personnes ou comité d'éthique et que le dossier déposé auprès du comité concerné comprend les assurances souscrites. Typiquement, les polices d'assurance en responsabilité civile des promoteurs de recherche biomédicale ont des durées de couvertures d'assurance qui s'étendent au-delà de la date d'échéance des essais cliniques. A ce jour, la Société n'a reçu aucune plainte dans le cadre de ses essais cliniques.

En 2013, le groupe InGen Biosciences acquis par la société le 14 décembre 2012 avait mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables selon des principes similaires à ceux de Diaxonhit. Le total des primes correspondantes s'est élevé à environ 78.600 euros pour l'année 2013.

Ces montants garantis sont les suivants :

- **police « Multirisques industrielle et commerciale »** : 10.600.000 euros dont 5.500.000 euros au titre des garanties dommages aux biens et une garantie perte d'exploitation (calculée sur la perte de marge brut annuelle maximale) ;
- **police « Responsabilité civile Exploitation »** : Limite contractuelle d'indemnité de 7.500.000 euros ;
- **police « Responsabilité civile Produits »** : 1.500.000 euros dont 300.000 euros au titre des dommages immatériels non consécutifs.

Chapitre 4 Gouvernement d'entreprise

4.1 Code de référence	87
4.2 Composition et fonctionnement du Directoire	87
4.2.1 Informations relatives aux membres du Directoire	87
4.2.2 Profils des membres du Directoire	88
4.3 Fonctionnement et Composition du Comité de Direction	89
4.3.1 Rôle et mission du Comité de Direction	89
4.3.2 Composition du Comité de Direction	89
4.4 Composition et fonctionnement du Conseil de surveillance	90
4.4.1 Composition du Conseil de surveillance.....	90
4.4.2 Profils des membres du conseil de surveillance.....	93
4.4.3 Fonctionnement du conseil de surveillance.....	95
4.4.4 Pouvoirs du conseil de surveillance.....	95
4.5 Rémunérations et avantages	96
4.5.1 Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux dirigeants.....	96
4.5.2 Participation au capital des mandataires sociaux	101
4.5.3 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	102
4.5.4 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des mandataires sociaux.....	102
4.6 Comités spécialisés	102
4.6.1 Comité juridique et d'audit	102
4.6.2 Comité des rémunérations et des nominations	104
4.7 Conflits d'intérêts et opérations avec les apparentés	105
4.7.1 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de direction générale	105
4.7.2 Contrats entre les mandataires sociaux et la Société	105
4.7.3 Opérations avec les apparentés	105
4.8 Déclarations concernant les organes de direction et de surveillance	107

Chapitre 4 Gouvernement d'entreprise

4.1 Code de référence

La Société est une société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance dont la composition et le fonctionnement sont décrits dans les statuts. La Société est représentée à l'égard des tiers par D^r Loïc Maurel, Président du Directoire.

Lors de sa réunion du 23 juillet 2013, le Directoire, après avis favorable du Conseil de surveillance lors de sa réunion du 22 juillet 2013, a décidé de se référer volontairement aux principes de gouvernement d'entreprise tels que définis par le code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de Middlednext (ci-après le « **Code Middlednext** »).

La Société estime se conformer aux principes de gouvernement d'entreprise définis par le Code Middlednext, dans la mesure où les principes édictés sont compatibles avec l'organisation, la taille et les moyens de la Société, à l'exception des éléments suivants :

- le Dr Loïc Maurel a conclu un contrat de travail avec la Société préalablement à sa nomination en tant que Président du Directoire intervenue le 28 juillet 2008 (mandat renouvelé le 13 avril 2012). La Société entend maintenir ce contrat de travail dans la mesure où les fonctions opérationnelles assumées au titre de ce contrat, à savoir celles de directeur scientifique, sont distinctes des missions associées à son mandat social ;
- les options de souscriptions ou d'achats d'actions ainsi que les actions gratuites attribuées aux membres du Directoire au cours de l'année 2012 et 2013 ne sont pas soumises à des conditions de performance mais uniquement à une condition de présence en raison du coût fiscal et social déjà lié à la seule mise en place de ces instruments de motivation.

4.2 Composition et fonctionnement du Directoire

4.2.1 Informations relatives aux membres du Directoire

L'administration de Diaxonhit est confiée à un Directoire composé de deux membres au minimum et de cinq membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. A la date d'établissement du présent document de référence, le Directoire comprend deux membres.

Le mandat des membres du Directoire est d'une durée de trois années renouvelable.

La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membre du Directoire, est fixée à 70 ans. Le mandat de tout membre du Directoire ayant atteint cet âge prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé a atteint l'âge de 70 ans.

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques.

Les membres du Directoire sont nommés par le Conseil de surveillance, qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine leur rémunération lors de leur nomination.

Les membres du Directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le Conseil de surveillance. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à l'octroi de dommages et intérêts.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir de son prédécesseur.

A la date d'établissement du présent document de référence, les membres du Directoire de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Fonctions	Date de première nomination	Date d'expiration du mandat de membre du Directoire ⁽¹⁾	Autres fonctions et mandat (au cours des cinq dernières années)
D ^r Loïc Maurel (59 ans)	Président du Directoire Directeur des opérations	28 juillet 2008	2015	Vice-Président de l'association France Biotech Président du Directoire d'InGen BioSciences (jusqu'en 2013)
Hervé Duchesne de Lamotte (58 ans)	Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	8 mars 2010	2015	Membre du Conseil d'administration d'InGen (depuis 2012) Membre du Directoire d'InGen BioSciences (jusqu'en 2013) Membre du Conseil d'administration de France Biotech (jusqu'en 2009)

(1) Le Conseil de surveillance en date du 13 avril 2012 a renouvelé le mandat de membre du Directoire de Loïc Maurel, Hervé Duchesne de Lamotte, Matthew Pando et Isabelle Barber jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer en 2015 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et a confié la présidence du Directoire au D^r Loïc Maurel.

4.2.2 Profils des membres du Directoire

D^r Loïc Maurel, Président du Directoire

Le D^r Loïc Maurel (59 ans) est Président du Directoire de Diaxonhit depuis juillet 2008.

Après avoir occupé plusieurs postes de ventes et marketing chez Rhône-Poulenc et Novartis en France, il a rejoint en 1992 le siège de Novartis en Suisse pour prendre la direction marketing au niveau Groupe des franchises cardiovasculaires, maladies métaboliques et affections respiratoires. Il a été, en particulier, à l'origine du lancement mondial de Diovan®, le premier produit de Novartis en termes de ventes aujourd'hui. En 1999, il est devenu Vice-président Marketing et Produits de spécialités de Novartis Canada. Entre 2001 et 2008, il a été Président et CEO de Debiovision Inc., un laboratoire pharmaceutique de produits spécialisés. Le D^r Loïc Maurel a une grande expérience en marketing, *business development*, cession de produits, essais cliniques, exigences réglementaires et lancements de produits en Amérique du Nord, Europe et Asie. Le D^r Loïc Maurel a été Président du Conseil d'Administration d'Oncomab GmbH et membre des conseils d'Administration de Avance Pharma Inc. et de l'association BIOQuebec.

D' Loïc Maurel est titulaire d'un diplôme de Docteur en Médecine de l'Université de Bordeaux (1985).

Il est Vice-président de l'association France Biotech.

Hervé Duchesne de Lamotte, Directeur Administratif et Financier

Hervé Duchesne de Lamotte (58 ans) est membre du Directoire de Diaxonhit depuis mars 2010.

Il bénéficie de 25 ans d'expérience internationale en finance, et 20 ans dans l'industrie des biotechnologies. Après avoir occupé différents postes d'ingénieur au sein de sociétés de conseil en France et aux Etats-Unis, entre 1981 et 1989, Hervé Duchesne de Lamotte a pris en charge des fonctions de direction générale et financière dans des sociétés de gestion à Paris. C'est en 1991 qu'il intègre le monde de la pharmacie et de la biotechnologie lorsqu'il participe à la création du groupe IDM, société de biotechnologie, où il exercera à partir de 1998 les fonctions de directeur financier pendant 10 ans, en France, au Canada, et aux Etats-Unis.

Il deviendra ensuite directeur général France d'IDM à Paris, de 2006 à 2008. Avant de rejoindre la Société, Hervé Duchesne de Lamotte était gérant de Cirrus Finance Management, société de conseil spécialisée en stratégie et organisation. Il a été membre du Conseil d'administration d'IDM et de France Biotech.

Hervé Duchesne de Lamotte est diplômé d'un MBA en Finance du MIT et d'un Master of Science du même institut ; il est également ingénieur en aéronautique (SupAero).

4.3 Fonctionnement et Composition du Comité de Direction

4.3.1 Rôle et mission du Comité de Direction

Le Comité de Direction a pour mission de mettre en œuvre la stratégie et d'assurer la gestion opérationnelle de la Société.

Dans le cadre de la politique générale, il met en œuvre et assure le suivi des décisions prises par le Directoire, ainsi que des recommandations du Conseil de surveillance.

Il est également chargé de garantir la cohérence de la mise en œuvre des décisions et d'assurer la répartition optimale des ressources engagées.

Le Comité de Direction effectue sa mission dans le strict respect des pouvoirs du Directoire et du Conseil de surveillance tels que déterminés par la législation en vigueur et par les statuts de la Société.

Le Comité de Direction se réunit en principe deux fois par mois et à chaque fois que nécessaire, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres, au lieu indiqué par l'auteur de la convocation ; ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

Les réunions du Comité de Direction sont présidées par le Président du Directoire. En son absence, le Comité de Direction désigne un Président de séance.

4.3.2 Composition du Comité de Direction

Les membres du Directoire sont membres du Comité de Direction.

Les membres du Comité de Direction autres que les membres du Directoire sont choisis au sein de la Société ou des sociétés du Groupe Diaxonhit, ce sont obligatoirement des personnes physiques.

La durée du mandat du Comité de Direction est la même que celui du Directoire.

Les membres sont nommés par le Directoire. La Présidence du Comité de Direction est assurée par le Président du Directoire.

Les membres du Comité de Direction peuvent être révoqués par le Directoire étant précisé que la révocation ne pourra pas donner lieu à dommage et intérêts.

Si un siège de membre du Comité de Direction vient à être vacant, le Directoire pourra le pourvoir dans le délai de deux mois. Le membre du Comité de Direction nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir de son prédécesseur.

A la date d'établissement du présent document de référence, les membres du Comité de Direction de la Société sont les suivants :

- Monsieur Loïc Maurel, Président du Directoire et Président du Comité de Direction ;
- Monsieur Hervé Duchesne de Lamotte, Directeur administratif et financier, membre du Directoire ;
- Monsieur Patrick Mollet, vice-Président commercialisation et services clients et Président Directeur Général d'InGen ;
- Monsieur Jacques Martin, vice-Président marketing et Directeur Général Délégué d'InGen ;
- Monsieur Thomas Iff, Chief Business Officer.

4.4 Composition et fonctionnement du Conseil de surveillance

4.4.1 Composition du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance de la Société est composé de onze membres au plus. A la date d'établissement du présent document de référence, le Conseil de surveillance de la Société comprend cinq membres.

Le mandat des membres est d'une durée de trois ans. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 75 ans.

Le Conseil de surveillance nomme parmi ses membres un Président et un vice-Président qui exercent leurs fonctions pendant toute la durée de leur mandat de membre du Conseil de surveillance. Le Président et le vice-Président doivent être des personnes physiques.

Chaque membre du Conseil de surveillance doit détenir au moins une action de la Société pendant toute la durée de ses fonctions.

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date d'établissement du présent document de référence, les suivants :

Nom, prénom	Date de début du mandat	Date d'expiration du mandat ⁽¹⁾	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe (au cours des 5 dernières années)
Laurent Condomine	2004 ⁽²⁾	2016	Président du Conseil de surveillance	Président du Conseil de surveillance de Nanobiotix (depuis 2011) Membre du Conseil de surveillance d'InGen BioSciences (jusqu'en 2013) Vice President Business Development and Corporate Strategy de AstraZeneca (UK) (jusqu'en 2008)
Jean-Pierre Hermet	2012 ⁽³⁾	2015	Membre et vice-Président du Conseil de surveillance	Gérant de Joint Partners for healthcare JPH (depuis décembre 1992) Président du Conseil de surveillance d'InGen BioSciences (jusqu'en 2013) Gérant d'Euromedical Instruments (jusqu'en 2013) Président du Directoire d'InGen Biosciences (jusqu'en 2010) Président Directeur Général d'InGen (jusqu'en 2010) Administrateur d'Hemarina (jusqu'en 2012)
Christophe Jean	2006 ⁽⁴⁾	2015	Membre du Conseil de surveillance	Directeur des Opérations du Groupe Ipsen (depuis 2003) Membre du conseil d'administration de Tercica (jusqu'en 2008)

Nom, prénom	Date de début du mandat	Date d'expiration du mandat ⁽¹⁾	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe (au cours des 5 dernières années)
Michel Picot	2004 ⁽⁵⁾	2016	Membre du Conseil de surveillance	Président d'Advest SAS (depuis 2005) Administrateur des sociétés Keyyo (depuis 2008), Sigfox (depuis 2010), Holding incubatrice Telecom et mobile (depuis 2011) Holding incubatrice Internet (depuis 2011) et Holding incubatrice Logiciel (depuis 2011) Membre du Conseil de surveillance de la société Amisco NV (depuis 2007) Membre du Conseil de surveillance de la société Telogic (jusqu'en 2012) Membre des Conseillers du Commerce Extérieur de la France (CCE)
Jean-Jacques de Jaegher	2012 ⁽⁶⁾	2015	Membre du Conseil de surveillance	Membre du Conseil de surveillance d'InGen Biosciences (jusqu'en 2013)

(1) La date d'expiration s'entend de la date à laquelle l'assemblée générale annuelle est appelée à se réunir pour statuer sur les comptes de l'exercice précédent.

(2) L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 21 juillet 2004 a nommé Laurent Condomine membre du Conseil de surveillance. Par une délibération du Conseil du 28 janvier 2005, Laurent Condomine a été nommé Président du Conseil de surveillance pour la durée du mandat de membre du Conseil. L'assemblée générale mixte du 20 juin 2013 a renouvelé son mandat jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer, en 2016, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

(3) L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 14 décembre 2012 a nommé Jean-Pierre Hermet membre du Conseil de surveillance pour une durée de trois ans soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer, en 2015, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014. Par une délibération du Conseil du 25 mars 2013, Jean-Pierre Hermet a été nommé vice-Président du Conseil de surveillance en remplacement de Patrick Langlois, pour la durée restante de son mandat.

(4) Christophe Jean a été coopté par le Conseil de surveillance lors de la réunion du 27 octobre 2006, en remplacement de Jean-Luc Bélingart. L'assemblée générale mixte du 12 avril 2012 a renouvelé son mandat jusqu'à l'assemblée générale à statuer, en 2015, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

(5) L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 21 juillet 2004 a nommé Michel Picot membre du conseil de surveillance. L'assemblée générale mixte du 20 juin 2013 a renouvelé son mandat jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer, en 2016, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

(6) Jean-Jacques de Jaegher a été nommé membre du Conseil de surveillance par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 14 décembre 2012 pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer, en 2015, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Lors de sa réunion du 16 septembre 2013, le Conseil de surveillance a considéré, en application des recommandations du Code Middlenext, que tous ses membres étaient, à cette date, des administrateurs indépendants. En effet, aucun membre du Conseil de surveillance n'a conclu de contrat de travail avec la Société et ne détient une part significative des actions de la Société (la participation au capital des mandataires sociaux est décrite à la section 4.5.2 du présent document de référence). De surcroît, conformément à l'article 15 des statuts, aucun membre du Conseil de surveillance n'exerce une fonction de direction au sein de la Société.

Membre du conseil de surveillance ayant quitté sa fonction à la date du présent document de référence

Nom, prénom	Date de début du mandat	Date d'expiration du mandat ⁽¹⁾	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe (au cours des 5 dernières années)
Patrick Langlois	2005 ⁽²⁾	2014	Membre du Conseil de surveillance	<p>Associé-Gérant de PJJ Conseils (depuis 2005)</p> <p>Président du Conseil d'administration des sociétés BioAlliance Pharma et Stallergènes (depuis 2012)</p> <p>Administrateur des sociétés Scynexis (depuis 2006) et Newron Spa (depuis 2008)</p> <p>Membre du Conseil de surveillance de Innate Pharma (2010)</p> <p>Administrateur des sociétés Nanobiotix (jusqu'en 2011) et Shire (jusqu'en 2011).</p> <p>Président du Conseil d'administration de la société DrugAbuse Sciences S.A (jusqu'en 2009)</p>

(1) La date d'expiration s'entend de la date à laquelle l'assemblée générale annuelle est appelée à se réunir pour statuer sur les comptes de l'exercice précédent.

(2) L'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 9 septembre 2005 a nommé Patrick Langlois membre du Conseil de surveillance. Par une délibération du Conseil du 25 avril 2008, Patrick Langlois a été nommé Vice-Président du Conseil de surveillance pour la durée de son mandat de membre du Conseil. L'assemblée générale mixte du 27 avril 2011 a renouvelé son mandat jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer, en 2014, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Le 18 mars 2013, Patrick Langlois a notifié au Conseil sa démission de son mandat de vice-Président du Conseil avec effet au 25 mars 2013. L'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 juin 2014 n'a pas renouvelé le mandat de Patrick Langlois arrivé à échéance.

4.4.2 Profils des membres du conseil de surveillance

Laurent Condomine, Président du Conseil de surveillance

Laurent Condomine a travaillé 34 ans dans le secteur pharmaceutique et chimique pour le groupe ICI. Après la scission du Groupe ICI en 1993, donnant naissance à la société Zeneca, il a été Directeur de la stratégie pour le groupe Zeneca avant sa fusion avec la société Astra 1998. De 1999 à 2008, il a occupé le poste de Vice-président du département *Business Development and Corporate Strategy* au sein du groupe AstraZeneca.

Laurent Condomine est Président du Conseil de surveillance de la Société Nanobiotix depuis avril 2011.

Laurent Condomine est titulaire d'une Maîtrise ès Sciences économiques (1969) et diplômé de l'école de Hautes Etudes Commerciales (HEC, 1969). Il est également titulaire d'un MBA de l'INSEAD (1970).

Jean-Pierre Hermet, Vice-président et membre du Conseil de surveillance

Jean-Pierre Hermet est membre du Conseil de Surveillance de Diaxonhit après avoir été Président du Directoire d'InGen Biosciences et Président Directeur Général d'InGen de 2008 à 2010, il a été nommé ensuite Président du Conseil de Surveillance d'InGen Biosciences.

Il est CEO d'EUROMEDICAL Instruments et auteur de plusieurs études publiées par le groupe Les ECHOS-EUROSTAF sur la biologie médicale. Parallèlement, il est membre du bureau de plusieurs associations (Le Lien et l'Alliance contre le développement des bactéries multirésistantes).

Jean-Pierre Hermet a débuté sa carrière dans la pharmacie (Schering-Plough) puis a été nommé rapidement Président Directeur Général de Wyeth Healthcare pour la France. Il occupe des positions de dirigeant successivement chez Jouveinal puis Allergan et devient Président Marketing puis Président Europe d'un jeune Laboratoire pharmaceutique américain coté à l'Amex (Bentley Pharmaceuticals). De retour en France, il crée plusieurs sociétés de biotechnologies : Peptide Immune Ligands puis Hybrigenics. En 1999, il fonde Hemosystem, centré sur le Développement et la commercialisation de la détection rapide des bactéries dans le sang : 8 millions d'euros ont été levés auprès du Capital Risque et 26 Brevets déposés.

Jean-Pierre Hermet est diplômé de l'ESCAE de Bordeaux et licencié en Sciences Economiques.

Christophe Jean, Membre du Conseil de surveillance

Christophe Jean a débuté sa carrière dans l'industrie pharmaceutique chez Ciba-Ceigy AG puis Novartis Pharma AG où il a occupé plusieurs postes opérationnels de 1982 à 2000. En 2000, il a rejoint Pierre Fabre Médicament en tant que Président-directeur général. Il a rejoint le groupe Ipsen fin 2002 et en devient le Directeur des Opérations du Groupe depuis mai 2003.

Christophe Jean est diplômé de Harvard University.

Michel Picot, Membre du Conseil de surveillance

Michel Picot a commencé sa carrière en tant qu'auditeur chez Peat Marwick Mitchell avant de travailler pour une filiale de Paribas, la SCOA, où il a occupé différents postes. Puis il a été directeur général d'ECS, en Allemagne pendant deux ans avant de devenir Senior Vice-President Finance chez Eunetcom. Il a ensuite rejoint Vivendi Telecom International de 1995 à juin 2004 où il a exercé les fonctions de Directeur Général adjoint. Michel Picot est Président d'Advest SAS depuis 2005. Il est également membre du Conseil de surveillance des sociétés Amisco NV (2007) et Telogic (2010). Il occupe également les fonctions d'administrateur des sociétés Keyyo (2008), Sigfox (2010), Holding incubatrice Telecom, Holding incubatrice Internet et Holding incubatrice Logiciel, (2011).

Michel Picot est diplômé de l'école de Hautes Etudes Commerciales (HEC, 1974). Il est également titulaire du DECS (1977) et des certificats supérieurs de révision (1983).

Jean-Jacques de Jaegher, Membre du Conseil de surveillance

Jean-Jacques de Jaegher a travaillé dans le secteur de la santé pendant 35 ans. Il a passé 25 ans au sein de la division Diagnostics des Laboratoires Abbott où il a occupé plusieurs postes de Direction Générale en Europe et aux Etats-Unis.

Il fut Président-directeur général de Applied NanoSystems, une société de financement capital-risque hollandaise spécialisée dans les systèmes de délivrance de médicaments, vice-président des Opérations Commerciales pour l'Europe, Moyen Orient et Afrique chez Chiron, et vice-président International chez Immucor. Jean-Jacques de Jaegher a été Vice-Président du conseil de surveillance d'InGen Biosciences.

Jean-Jacques de Jaegher est diplômé de l'Institut de Physique Nucléaire de Bruxelles, Belgique. Il a obtenu le certificat de gouvernance d'entreprise de l'INSEAD en 2012.

Membre du conseil de surveillance ayant quitté sa fonction à la date du présent document de référence

Patrick Langlois, Membre du Conseil de surveillance

Patrick Langlois a débuté à la Banque Louis Dreyfus en tant que « Equity Research Analyst ». De janvier 1975 à décembre 1999, il a occupé différents postes dans le Groupe Rhône-Poulenc dont celui de Directeur Financier. De janvier 2000 à fin 2004, il a exercé chez Aventis S.A. les fonctions de Group Executive Vice President, Directeur Financier, puis en mai 2002 de Vice-président du Directoire. Patrick Langlois est l'Associé-Gérant de PJI Conseils depuis le 1^{er} mars 2005. Il occupe également la fonction de Président du Conseil d'administration de BioAlliance Pharma (2011), les fonctions d'administrateur dans les sociétés Scynexis (2006), Newron Spa (2008) et de Stallergenes (2011) ainsi que la fonction de membre du Conseil de surveillance de Innate Pharma (2010).

Patrick Langlois est titulaire d'un diplôme de 3ème cycle en Economie de l'Université de Rennes (1968) et d'un Certificat d'Etudes Supérieures de Banques (1974).

4.4.3 Fonctionnement du conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance. En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Depuis le début de l'exercice 2014, le Conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 6 reprises (10 en 2012 et 6 en 2013), et le taux de présence de ses membres a été de 83%.

Le Conseil de surveillance a adopté un Règlement intérieur du Conseil décrivant l'organisation et le fonctionnement du Conseil et des comités dont des extraits substantiels sont publiés sur le site Internet de la Société conformément à la sixième recommandation du Code Middledent. Depuis fin 2008, il a engagé un processus d'évaluation annuelle de son fonctionnement.

4.4.4 Pouvoirs du conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives, en particulier celles énumérées à l'article 14 des statuts de la Société et présentées à la section 7.4.2 du présent document de référence.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

4.5 Rémunérations et avantages

4.5.1 Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux dirigeants

Les tableaux ci-dessous présentent les rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux par la Société et sa filiale au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2012 :

Tableau de synthèse de l'ensemble des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux dirigeants

Une synthèse de l'ensemble des éléments de rémunération due aux membres du Directoire de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2012 est présentée ci-après :

Tableau de synthèse des rémunérations et avantages des mandataires sociaux dirigeants

Une synthèse de l'ensemble des éléments de rémunération et avantages en nature dus et versés aux membres du Directoire de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2012 est présentée ci-après :

Nom	2013			2012		
	Rémunération fixe due et versée (en euros)	Rémunération variable due et versée (en euros)	Avantages de toute nature dus et versés (en euros)	Rémunération fixe due et versée (en euros)	Rémunération variable due et versée (en euros)	Avantages de toute nature dus et versés (en euros)
D ^r Loïc Maurel Président du Directoire Directeur des opérations	268.206	70.000	3.744	261.858	46.350	3.731
Hervé Duchesne de Lamotte Membre du Directoire Directeur administratif et financier	200.117	90.000	3.128	193.775	34.300	3.504
Matthew Pando ⁽¹⁾ Membre du Directoire Vice-président exécutif en charge de l'activité thérapeutique	-	-	-	161.396	30.500	6.000
Isabelle Barber ⁽²⁾ Membre du Directoire Vice-président exécutif en charge de l'activité diagnostique	-	-	-	190.485	55.254	2.519
TOTAL	468.323	160.000	6.872	807.514	166.404	15.754

(1) Matthew Pando a notifié sa démission de son mandat de membre du Directoire le 12 décembre 2012 au Conseil de surveillance, avec prise d'effet au 14 décembre 2012.

(2) Isabelle Barber a notifié sa démission de son mandat de membre du Directoire le 12 décembre 2012 au Conseil de surveillance, avec prise d'effet au 14 décembre 2012.

Tableau de synthèse des jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Une synthèse de l'ensemble des jetons de présence et autres rémunérations versés aux membres du Conseil de surveillance de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2012 est présentée ci-après :

Nom	2013		2012	
	Jetons de présence (en euros) ⁽⁶⁾	Autres rémunérations (en euros)	Jetons de présence (en euros) ⁽⁵⁾	Autres rémunérations (en euros)
Laurent Condomine Président du Conseil de surveillance	34.487	-	25.000	-
Jean-Pierre Hermet ⁽¹⁾ Membre et Vice-Président du Conseil de surveillance	22.828	-	-	-
Patrick Langlois ⁽²⁾ Membre du Conseil de surveillance	11.131	-	15.500	-
Michel Picot Membre du Conseil de surveillance	16.791	-	18.000	-
Christophe Jean Membre du Conseil de surveillance	17.853	-	16.500	-
Deborah Smeltzer ⁽³⁾ Membre du Conseil de surveillance	-	-	15.000	-
Jean-Jacques de Jaegher ⁽⁴⁾ Membre du Conseil de surveillance	14.879	-	-	-
TOTAL	117.969	-	90.000	-

(1) Jean-Pierre Hermet a été nommé membre du Conseil de surveillance par l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 14 décembre 2012. Par une délibération du Conseil de surveillance lors de sa réunion du 25 mars 2013, Jean-Pierre Hermet a été nommé Vice-Président du Conseil de surveillance en remplacement de Patrick Langlois, pour la durée restante de son mandat.

(2) Par une délibération du Conseil de surveillance lors de sa réunion du 25 avril 2008, Patrick Langlois a été nommé vice-Président du Conseil de surveillance. Le 18 mars 2013, Patrick Langlois a notifié au Conseil sa démission de son mandat de vice-Président du Conseil avec effet au 25 mars 2013.

(3) Le Conseil de surveillance lors de sa réunion du 20 juin 2013 a constaté l'arrivée du terme du mandat de membre du Conseil de surveillance de Madame Deborah Smeltzer.

(4) Jean-Jacques de Jaegher a été nommé membre du Conseil de surveillance par l'assemblée générale mixte des actionnaires en date du 14 décembre 2012.

(5) L'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 27 avril 2011 a décidé de porter le montant global alloué au titre de jetons de présence à 90.000 euros pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire. Les jetons de présence sont répartis par le Conseil de surveillance entre ses membres selon le critère de l'assiduité aux réunions du Conseil de surveillance et de ses sous-comités.

(6) L'assemblée générale ordinaire des actionnaires du 20 juin 2013 a décidé de porter le montant global alloué au titre de jetons de présence à 128.000 euros pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire. Les jetons de présence sont répartis par le Conseil de surveillance entre ses membres selon le critère de l'assiduité aux réunions du Conseil de surveillance et de ses sous-comités.

L'assemblée générale ordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 27 avril 2011, a décidé d'allouer à titre de jetons de présence un montant global maximum de 90.000 euros au titre de l'exercice qui s'achèvera le 31 décembre 2011 ainsi que pour chacun des exercices suivants, jusqu'à décision contraire de l'assemblée générale ordinaire. Elle a également donné au Conseil de surveillance tous pouvoirs pour répartir, la totalité ou une partie de cette somme, entre ses membres. Sur la base des recommandations du Comité des nominations et des rémunérations, le Conseil de surveillance, lors de sa réunion du 25 mars 2013, a décidé d'allouer 90.000 euros au titre des jetons de présence au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012 sur la base de la présence effective des membres aux réunions du Conseil de surveillance et de ses comités.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 20 juin 2013, a décidé, dans sa septième résolution, d'allouer à titre de jetons de présence un montant global maximum de 128.000 euros au titre de l'exercice qui s'achèvera le 31 décembre 2013 ainsi que pour chacun des exercices suivants, jusqu'à décision contraire de l'assemblée générale ordinaire. Elle a également donné au Conseil de surveillance tous pouvoirs pour répartir, la totalité ou une partie de cette somme, entre ses membres.

Options de souscription d'actions consenties et levées par les mandataires sociaux

Les informations sur les options de souscription consenties par la Société sont présentées à la section 7.1.4.4 du présent document de référence.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux au cours de l'exercice 2013

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, la Société n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à ses mandataires sociaux.

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2013

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par des mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux depuis le début de l'année 2014

Depuis le début de l'année 2014, la Société n'a pas consenti d'options à ses mandataires sociaux.

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par chacun des mandataires sociaux depuis le début de l'année 2014

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par des mandataires sociaux depuis le début de l'année 2014.

Actions gratuites

Les informations sur les actions gratuites attribuées par la Société sont présentées à la section 7.1.4.5 du présent document de référence.

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2013

Au cours du premier semestre 2013, la Société a attribué gratuitement 198.542 actions à chacun de ses mandataires sociaux selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	140.000	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	58.542	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Aucune des actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux n'a été définitivement acquise au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux depuis le début de l'année 2014

Depuis le début de l'année 2014, la Société a attribué gratuitement 148.954 actions à chacun de ses mandataires sociaux selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	85.252	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	63.702	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux au cours depuis le début de l'année 2014

Depuis le début de l'année 2014, 50.000 actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux ont été définitivement acquises selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	30.000	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	20.000	2 ans	Oui

Tableau de synthèse relatif aux contrats de travail, retraites spécifiques, indemnités de départ et clause de non-concurrence des mandataires sociaux dirigeants

Une synthèse des contrats de travail, retraites spécifiques, indemnités de départ et clause de non-concurrence des membres du Directoire de la Société est présentée ci-après :

Nom et fonction	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire	Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou de changement de fonctions	Indemnités relatives à une clause de non concurrence
D' Loïc Maurel Président du Directoire Directeur des opérations	OUI	NON	OUI	NON
Hervé Duchesne de Lamotte Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	OUI	NON	OUI	NON

Les membres du Directoire bénéficient du régime général des retraites.

Les contrats de travail des membres du Directoire ont été conclus avant leur nomination au sein du Directoire.

Les contrats de travail des membres du Directoire ont fait l'objet d'avenants prévoyant notamment une clause d'indemnités de rupture en cas de licenciement à la suite d'un changement de contrôle. Ces avenants ont été soumis à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisés par le Conseil de surveillance le 13 mars 2012. Les modalités de ces avenants sont décrites à la section 4.7.3 du présent document de référence.

4.5.2 Participation au capital des mandataires sociaux

A la date du présent document de référence, la participation de chaque mandataire dans le capital de la Société se présente comme suit :

Mandataires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Membres du Directoire				
Dr Loïc Maurel	64.098	0,10	64.098	0,10
Hervé Duchesne de Lamotte	75.862	0,12	75.862	0,12
Membres du Conseil de surveillance				
Laurent Condomine	124.951	0,20	124.951	0,20
Jean-Pierre Hermet	7.798	0,01	7.798	0,01
Christophe Jean	21	NS	21	NS
Michel Picot	32.691	0,05	32.691	0,05
Jean-Jacques de Jaegher	500	NS	500	NS
Total	305.921	0,50	305.921	0,50

Opérations des mandataires sociaux sur les titres

A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, les opérations réalisées au cours de des exercices 2011, 2012 et 2013 sur les titres de la Société par les personnes visées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, et selon les modalités prévues par les articles 222-14 et 222-15 du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers, sont les suivantes :

Nom et fonction	Nature de l'opération	Date de l'opération	Cours moyen pondéré	Nombre total de titres	Montant total brut
Loïc Maurel <i>Président du Directoire</i>	Acquisition	4 janvier 2012	1,12 €	5.000 actions	5.600,00 €
Hervé Duchesne de Lamotte <i>Membre du Directoire</i>	Souscription	25 mai 2012	1,26 €	5.500 actions	6.930,00 €
Michel Picot <i>Membre du Conseil de surveillance</i>	Souscription	25 mai 2012	1,26 €	4.000 actions	5.040,00 €
Hervé Duchesne de Lamotte <i>Membre du Directoire</i>	Souscription	24 mai 2013	0,75 €	13.336 actions	10.002,00 €
Michel Picot <i>Membre du Conseil de surveillance</i>	Souscription	24 mai 2013	0,75 €	13.500 actions	10.125,00 €
Laurent Condomine <i>Président du Conseil de surveillance</i>	Souscription	24 mai 2013	0,75 €	60.000 actions	45.000,00 €
Hervé Duchesne de Lamotte <i>Membre du Directoire</i>	Souscription	14 mai 2014	0,79 €	15.190 actions	12.000,10 €

Nom et fonction	Nature de l'opération	Date de l'opération	Cours moyen pondéré	Nombre total de titres	Montant total brut
Michel Picot <i>Membre du Conseil de surveillance</i>	Souscription	14 mai 2014	0,79 €	15.190 actions	12.000,10 €
Laurent Condomine Président du Conseil de surveillance	Souscription	14 mai 2014	0,79 €	31.650 actions	25.003,50 €

4.5.3 Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

La Société a provisionné, dans ses comptes consolidés au 31 décembre 2013, les retraites de son personnel pour un montant de 536 milliers d'euros. Les comptes consolidés de la Société au 31 décembre 2013 sont présentés au chapitre 6.1 du présent document de référence.

La Société n'a provisionné ni constaté aucune sommes aux fins de versement de pensions, retraites ou d'autres avantages au bénéfice des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance.

4.5.4 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des mandataires sociaux

A la date du présent document de référence, la Société n'a accordé aucun autre prêt ou garantie en faveur de ses mandataires sociaux.

4.6 Comités spécialisés

Les Comités créés par le Conseil sont les suivants :

- le Comité juridique et d'audit ; et
- le Comité des rémunérations et des nominations.

Ces Comités ont un rôle d'étude et de préparation de certaines délibérations du Conseil. Ils émettent, dans leur domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon les cas.

Créés en application de l'article R. 225-29 alinéa 2 du Code de commerce, les Comités n'ont qu'un pouvoir consultatif et agissent sous l'autorité du Conseil. Ils ne doivent pas se substituer au Conseil qui seul prend les décisions. Ils lui rendent compte chaque fois que nécessaire, et en tout état de cause, au moins autant de fois qu'il y a eu de réunions du Comité dans l'année.

4.6.1 Comité juridique et d'audit

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance stipule que le Comité juridique et d'audit comprend au minimum deux membres et au maximum cinq membres, dont une majorité de membres indépendants et ayant des compétences financières et comptables. A la date d'établissement du présent document de référence, le Comité juridique et d'audit est composé de :

- Michel Picot, Président du Comité juridique et d'audit ;
- Jean Pierre-Hermet.

Le Comité juridique et d'audit se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au moins deux fois par an, préalablement à l'examen des comptes annuels et semestriels par le Conseil de surveillance. Le Comité juridique et d'audit s'est réuni 3 fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, et le taux de présence a été de 100%.

La direction financière et comptable de la Société peut être invitée à participer aux réunions du Comité juridique et d'audit, à la discrétion de ce dernier.

Les membres du Comité juridique et d'audit reçoivent, lors de leur nomination, une information sur les spécificités comptables, financières et opérationnelles en vigueur dans la Société et son groupe.

Avant la publication des résultats annuels, il se réunit afin d'examiner l'ensemble des risques.

Le Comité juridique et d'audit a pour mission d'examiner :

- les comptes sociaux et consolidés annuels afin d'en faciliter l'arrêté ou la revue par le Conseil ;
- les comptes consolidés semestriels ;
- les risques, les litiges et les engagements hors bilan significatifs ;
- la pertinence du choix et la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et consolidés annuels ou des comptes consolidés semestriels ;
- la mise en œuvre des recommandations des Commissaires aux comptes ;
- la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, la formulation d'avis sur le montant des honoraires sollicités pour l'exécution de leur mission de contrôle légal et le contrôle du respect des règles garantissant leur indépendance ;
- toute question de nature financière ou comptable qui lui est soumise par le Président du Conseil de surveillance, notamment le budget de la Société.

Pour l'accomplissement de ses missions, s'il le souhaite, le Comité juridique et d'audit entend les Commissaires aux comptes hors la présence des mandataires sociaux et des membres de la Direction financière. Il entend également hors la présence des mandataires sociaux, les responsables de l'établissement des comptes et du contrôle interne, y compris les directeurs financiers et comptables.

Le Comité juridique et d'audit doit pouvoir recourir à des experts extérieurs en tant que de besoin.

Le Comité juridique et d'audit dispose d'un délai suffisant en vue de l'examen des comptes de la Société. La présence des Commissaires aux comptes aux réunions du Comité juridique et d'audit examinant les comptes de la Société est nécessaire.

S'agissant des procédures de contrôle financier et des procédures de contrôle interne de collecte et contrôle des informations, le Comité juridique et d'audit vérifie qu'elles sont définies et qu'elles garantissent la fiabilité et la sincérité des informations financières. Il veille à leur évaluation et, le cas échéant, à leur amélioration régulière.

Pour l'ensemble de ses missions, le Comité juridique et d'audit présente ses conclusions, recommandations, propositions ou avis au Conseil à qui il revient de décider. Les comptes rendus d'activité au Conseil de surveillance doivent permettre à ce dernier d'être pleinement informé des recommandations et conclusions de ses travaux.

4.6.2 Comité des rémunérations et des nominations

Le règlement intérieur du Conseil de surveillance stipule que le Comité des rémunérations et des nominations comprend au minimum deux membres et au maximum cinq membres, dont une majorité de membres du Conseil indépendants. A la date d'établissement du présent document de référence, le Comité des rémunérations et des nominations est composé de :

- Christophe Jean, Président du Comité des rémunérations et des nominations ;
- Laurent Condomine ;
- Jean-Jacques de Jaegher.

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins une fois par an et chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige. Il s'est réuni 5 fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et le taux de présence a été de 92%.

Le Comité des rémunérations et des nominations a notamment pour mission de préparer les décisions du Conseil et de lui faire des recommandations en matière de rémunération et de nomination.

En matière de rémunération, le Comité des rémunérations et nominations fait des recommandations sur la rémunération des membres du Directoire. Sur la base de critères définis avec le Directoire prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle de chacun des membres du Directoire à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables, le Comité des rémunérations et des nominations est chargé de faire des recommandations annuelles au Conseil de surveillance sur le niveau de rémunération fixe des dirigeants, de recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées, et d'examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les avantages de retraite et de prévoyance. Il soumet également des propositions concernant le montant global des jetons de présence, leur répartition, les montants individuels des versements à effectuer à ce titre aux membres du Conseil de surveillance et des Comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil de surveillance et dans les Comités. Il est également chargé de faire des recommandations concernant la politique générale d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions ou d'actions gratuites proposée par le Directoire et les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés.

S'agissant des nominations, le Comité des rémunérations et des nominations émet des recommandations concernant (i) la qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil de surveillance, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil de surveillance ainsi que l'évaluation des candidats envisagés ; (ii) l'évaluation de l'organisation et du fonctionnement du Conseil de surveillance ; (iii) la composition des comités du Conseil de surveillance ; (iv) la prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil de surveillance ; et (v) les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction du Groupe.

Pour l'ensemble de ses missions, le Comité des rémunérations et des nominations présente ses conclusions, recommandations, propositions ou avis au Conseil de surveillance.

4.7 Conflits d'intérêts et opérations avec les apparentés

4.7.1 Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration, de direction et de direction générale

A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société :

- il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel, entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Directoire et du Conseil de surveillance et leurs intérêts privés et d'autres devoirs ;
- il n'existe pas de pacte ou d'accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou tout autres personnes en vertu duquel l'un des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance a été nommé en cette qualité ;
- il n'existe aucune restriction acceptée par les membres du Directoire ou du Conseil de surveillance concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

4.7.2 Contrats entre les mandataires sociaux et la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de contrat de services liant les mandataires sociaux à la Société et prévoyant l'octroi d'avantages.

4.7.3 Opérations avec les apparentés

A la date du présent document de référence, la Société a conclu les conventions reprises dans le rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 et qui seront présentées au vote des actionnaires lors de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 19 juin 2014 :

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-57 du Code du commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

1. Avec M. Loïc Maurel, président du directoire

Nature et objet

Avenant au contrat de travail : le contrat de travail à durée indéterminée conclu le 14 mai 2008 entre votre société et M. Loïc Maurel, président du directoire de votre société, a fait l'objet d'un avenant modifiant la clause de préavis et prévoyant une clause d'indemnités de rupture en cas de licenciement à la suite d'un changement de contrôle. L'avenant a été soumis à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisé par le conseil de surveillance le 13 mars 2012.

Modalités

Dans le cas où votre société licencierait M. Loïc Maurel, hors cas de licenciement pour faute grave ou faute lourde, il bénéficierait d'un préavis de six mois. Il bénéficierait également d'une indemnité de rupture d'un montant équivalent à neuf mois de rémunération brute (calculée sur la moyenne des douze derniers mois de rémunération brute) hors cas de faute lourde uniquement.

Dans le cas où votre société licencierait M. Loïc Maurel, hors cas de licenciement pour faute grave ou faute lourde, à la suite de toute opération financière ayant pour conséquence un changement de contrôle de la société de la part d'un tiers, il bénéficierait d'un préavis de douze mois à la condition expresse que votre société initie le licenciement dans un délai de dix-huit mois à compter de la date où le changement de contrôle interviendrait. Il bénéficierait également, et toujours à cette condition, hors cas de faute lourde uniquement, d'une indemnité de rupture d'un montant équivalent à dix-huit mois de rémunération brute (calculée sur la moyenne des douze derniers mois de rémunération brute). Cette indemnité serait attribuée en sus des éventuelles indemnités conventionnelles de rupture du contrat de travail.

2. Avec M. Hervé Duchesne de Lamotte, membre du directoire

Nature et objet

Avenant au contrat de travail : le contrat de travail à durée indéterminé conclu le 23 octobre 2009 entre votre société et M. Hervé Duchesne de Lamotte, membre du directoire de votre société, a fait l'objet d'un avenant prévoyant une clause d'indemnités de rupture en cas de licenciement à la suite d'un changement de contrôle. L'avenant a été soumis à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisé par le conseil de surveillance le 13 mars 2012.

Modalités

Dans le cas où votre société licencierait M. Hervé Duchesne de Lamotte, hors cas de licenciement pour faute lourde, à la suite de toute opération financière ayant pour conséquence un changement de contrôle de la société de la part d'un tiers, il bénéficierait d'une indemnité de rupture d'un montant équivalent à douze mois de rémunération brute (calculée sur la moyenne des douze derniers mois de rémunération brute), à la condition expresse que votre société initie le licenciement dans un délai de dix-huit mois à compter de la date où le changement de contrôle interviendrait. Cette indemnité serait attribuée en sus des éventuelles indemnités conventionnelles de rupture du contrat de travail.

Paris et Paris-La Défense, le 28 avril 2014

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC Olivier Maurin	ERNST & YOUNG Audit Jean-Yves Jégourel
---------------------------------------	---

4.8 Déclarations concernant les organes de direction et de surveillance

A la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les membres du Directoire et du Conseil de surveillance ;
- aucun des membres du Directoire et du Conseil de surveillance n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;
- aucun des membres du Directoire et du Conseil de surveillance n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années ;
- aucun des membres du Directoire et du Conseil de surveillance n'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années ;
- aucun des membres du Directoire et du Conseil de surveillance n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années ;
- il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires, clients ou fournisseurs en vertu duquel l'un quelconque des membres du Directoire ou du Conseil de surveillance a été sélectionné en tant que membre du Directoire et du Conseil de surveillance de la Société.

Chapitre 5 Commentaires sur l'activité de l'exercice

5.1 Examen de la situation financière de l'exercice 2013.....	109
5.1.1 Compte de résultats et bilan	109
5.1.2 Trésorerie et capitaux propres	111
5.1.2.1 Liquidités et ressources en capital	111
5.1.2.2 Variation des flux de trésorerie	114
5.2 Informations sur les participations	115
5.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	116
5.4 Perspectives et tendances	116
5.5 Politique de distribution des dividendes	117
5.6 Effectifs du groupe	118
5.6.1 Effectifs et ressources humaines.....	118
5.6.2 Intéressement des salariés	119
5.7 Contrats importants	119
5.7.1 Thermo Fischer-One Lambda	120
5.7.2 CareDx Inc. – Contrat AlloMap®	121
5.7.3 Boehringer Ingelheim	121
5.7.4 Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)	122
5.7.5 Etablissement Français du Sang (EFS)	122
5.7.6 Allergan Inc.	122
5.7.7 Consortium RESPONSIFY	123
5.7.8 Consortium TEDAC.....	123
5.7.9 Consortium PROTHEVIH	124

Chapitre 5 Commentaires sur l'activité de l'exercice

Les éléments mentionnés au présent chapitre sont issus du rapport de gestion du Directoire sur les opérations réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013 tel qu'il sera présenté à l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 19 juin 2014.

5.1 Examen de la situation financière de l'exercice 2013

5.1.1 Compte de résultats et bilan

Résultats économiques et financiers de l'ensemble consolidé

Les comptes consolidés comprennent par intégration globale les comptes de la Société et ceux de ses Filiales.

Le 14 décembre 2012, la Société a acquis 100% des actions de la société InGen BioSciences, société anonyme de droit français à directoire et Conseil de surveillance au capital social de 965.472 euros, immatriculée depuis le 22 mai 2003 au registre du commerce et des sociétés d'Evry sous le numéro 440 153 237. Initialement créée sous le nom d'ABAG, la société a été renommée InGen BioSciences en 2008.

Afin de renforcer les synergies entre les activités et les équipes des deux sociétés et dans une optique de simplification de l'organigramme du Groupe, Diaxonhit, en sa qualité d'actionnaire unique, a procédé le 29 novembre 2013 à la dissolution sans liquidation d'InGen BioSciences emportant transmission universelle de son patrimoine à la Société. Cette opération a été réalisée juridiquement le 31 décembre 2013 à l'issue du délai d'opposition des créanciers. Les états financiers de la Société comprennent donc les éléments de la société InGen BioSciences.

Compte de résultat consolidé

<i>En million d'euros</i>	2013 <i>consolidés</i>	2012 ⁽¹⁾ <i>consolidés</i>	2012 ⁽²⁾ <i>pro forma</i>
Revenus consolidés	31,2	5,4	28,6
Achats de marchandises	(16,2)	(0,4)	(14,2)
Dépenses de recherche et développement	(7,3)	(7,0)	(8,0)
Frais marketing et commerciaux ⁽³⁾	(7,9)	(0,9)	(7,7)
Frais généraux et administratifs	(6,5)	(3,5)	(6,1)
Résultat opérationnel	(6,8)	(6,5)	(7,3)
Résultat net	(6,0)	(5,8)	(6,2)
Dotations aux amort. des écarts d'acquisition	(0,3)	(0,1)	(0,3)
Dotations aux amort. des actifs incorporels réévalués liés à l'acquisition d' InGen BioSciences	(1,3)	0	(1,3)
Résultat net hors amortissements liés à l'acquisition d'InGen BioSciences	(4,4)	(5,7)	(4,6)
Niveau de trésorerie au 31 décembre	5,7	9,8	

(1) incluant les comptes d'InGen BioSciences intégrés au périmètre depuis le 14 décembre 2012

(2) Pro forma : comptes retraités pour refléter l'acquisition d'InGen BioSciences comme si elle avait été réalisée au 1^{er} janvier 2012

(3) incluant la dotation aux amortissements d'actifs incorporels réévalués liés à l'acquisition d' InGen BioSciences pour -1.340 milliers d'euros en 2013

Croissance des ventes de produits de diagnostic *in vitro* : +11%

En consolidé, les revenus au 31 décembre 2013 s'établissent à 31,2 millions d'euros contre 5,4 millions d'euros en 2012. En *pro forma*, ce chiffre représente une hausse de 9%, illustrant la forte dynamique des ventes de diagnostic *in vitro* qui s'établissent à 26,3 millions d'euros, en progression de 11% par rapport à 2012 (23,8 millions d'euros). Comme annoncé précédemment, cette croissance provient du renforcement de Diaxonhit dans la transplantation avec une progression de 15% des ventes de tests HLA, et du développement du marché du contrôle de qualité dans lequel les ventes ont augmenté de plus de 14% par rapport à 2012.

Dans un marché globalement stable, cette performance confirme à la fois le choix du diagnostic de spécialités et l'innovation apportée par les nouveaux produits.

Résultat opérationnel en amélioration hors amortissements liés à l'acquisition d'IBS

L'intégration d'IBS dans le périmètre de Diaxonhit a sensiblement modifié la structure de charges opérationnelles du Groupe.

Lors de l'acquisition d'IBS le 14 décembre 2012, un écart d'acquisition de 16,9 millions d'euros avait été enregistré dans les comptes du Groupe. Au cours de l'exercice 2013, certains actifs d'IBS ont été réévalués à leur date d'acquisition : des actifs commerciaux pour 12,9 millions d'euros et des actifs R&D pour 1 million d'euros. En conséquence, l'écart d'acquisition a été ramené à 3,1 millions d'euros.

Les actifs commerciaux font l'objet d'un amortissement sur 10 ans, soit 1,3 million d'euros au 31 décembre 2013 qui ont été inclus dans les frais marketing et commerciaux. Les actifs de R&D seront également amortis sur 10 ans, lorsque les produits développés seront commercialisés. L'écart d'acquisition restant fait aussi l'objet d'un amortissement sur 10 ans qui vient en déduction du résultat opérationnel et représente une charge de 0,3 million d'euros au 31 décembre 2013.

Dans ce contexte :

- les coûts d'achat de marchandises s'établissent à 16,2 millions d'euros correspondant à l'activité des ventes de diagnostic *in vitro* ;
- les dépenses de R&D ont été maîtrisées sur l'exercice, représentant un montant de 7,4 millions d'euros contre 8,0 millions d'euros dans les comptes *pro forma* 2012 ;
- les frais marketing et commerciaux s'établissent à 7,9 millions d'euros, intégrant la dotation aux amortissements des actifs incorporels pour 1,3 million d'euros. Ces frais sont en hausse par rapport aux comptes *pro forma* 2012 reflétant l'accroissement de l'activité commerciale ;
- Les frais généraux et administratifs sont en légère progression par rapport aux comptes *pro forma* 2012. Ils intègrent des charges non récurrentes liées à l'intégration d'InGen BioSciences et à l'achat de la licence Allomap.

Au total, le résultat opérationnel est en léger recul au 31 décembre 2013, et s'établit à une perte de 6,8 millions d'euros. Toutefois, hors amortissements liés à l'acquisition d'InGen BioSciences, il est en amélioration de 16%.

Compte tenu principalement de l'amortissement de l'écart d'acquisition résiduel d'InGen BioSciences et du crédit d'impôt recherche pour un montant de 1,1 million d'euros, le résultat net s'établit à -6 millions d'euros en repli limité. Hors amortissements liés à l'acquisition d'IBS, il est en amélioration de 23%.

Situation financière

La situation de bilan du Groupe est saine, caractérisée par 19,6 millions d'euros de capitaux propres, une dette financière de 2,2 millions d'euros et une trésorerie de 5,7 millions d'euros.

Au cours de l'exercice 2013, l'évolution de la trésorerie du Groupe intègre les éléments suivants :

- les financements reçus pour un total net de 1,8 million d'euros provenant principalement d'augmentations de capital liées aux tirages PACEO et à la loi TEPA ;
- une consommation de trésorerie opérationnelle pour un total de 4,9 millions d'euros ;
- une augmentation du besoin en fond de roulement, principalement liée à l'accroissement de l'activité commerciale au cours de l'année.

Le 18 juin 2014, Diaxonhit a procédé à une émission d'obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (ci-après « **OCABSA** ») pour un montant total de 10 millions d'euros qui modifie la structure financière de la Société (l'émission d'OCABSA est décrite au chapitre 7.1.4.2 du présent document de référence). Ce montant vient renforcer la trésorerie disponible à l'actif, et apparaît en dette sous forme d'obligations convertibles au passif.

En tenant compte de ce financement, le Groupe dispose à la date de publication du présent document de référence d'une trésorerie et d'un accès à des financements suffisants pour poursuivre son développement au-delà des douze prochains mois.

Résultats économiques et financiers de Diaxonhit SA

Au cours de l'exercice 2013, Diaxonhit SA a réalisé un chiffre d'affaires net de 4.157 milliers d'euros contre 4.375 milliers d'euros au cours de l'exercice précédent.

La perte d'exploitation s'est élevée à 6.546 milliers d'euros contre une perte de 6.464 milliers d'euros au cours de l'exercice précédent.

La perte nette de l'exercice 2013 s'est élevée à 4.985 milliers d'euros contre une perte de 5.641 milliers d'euros pour l'exercice 2012.

Le résultat de l'exercice se solde pour la Société par une perte de 4.985 milliers d'euros que nous vous proposons de reporter à nouveau en totalité.

Le compte « report à nouveau », après affectation du résultat 2013, s'élèverait désormais à - 94.461 milliers d'euros.

5.1.2 Trésorerie et capitaux propres

5.1.2.1 Liquidités et ressources en capital

Montant et nature des liquidités

Au 31 décembre 2013, le montant des disponibilités et des valeurs mobilières de placement détenues par le Groupe s'élevait à 5.693 milliers d'euros contre 9.802 milliers d'euros au 31 décembre 2012.

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement du Groupe comprennent principalement des SICAV monétaires et des billets de trésorerie libellés en euros et en dollars US. Elles sont utilisées pour couvrir les dépenses de recherche et développement, ainsi que les coûts de développements commerciaux et les coûts administratifs associés du Groupe.

Sources de financement

Depuis la création de la Société, ses opérations ont été financées principalement par l'émission d'actions, par l'émission d'OCABSA et d'obligations convertibles en actions, aujourd'hui toutes remboursées ou converties, et par les paiements reçus dans le cadre d'accords de partenariat.

L'évolution du capital social de la Société depuis sa constitution est décrite à la section 7.1.8 du présent document de référence.

- Emissions de valeurs mobilières

En 2006, la Société avait émis un emprunt obligataire d'un montant de 13.522 milliers d'euros représenté par 2.080.335 obligations convertibles en actions. 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles à maturité novembre 2011 ont été converties en actions. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de 17 milliers d'euros et de la prime d'émission de 6.983 milliers d'euros. A l'échéance du 8 novembre 2011, la Société a procédé au remboursement et à l'annulation de la totalité de son emprunt représenté par 736.402 obligations convertibles en actions nouvelles émises en novembre 2006 et venant à échéance en novembre 2011. Ce remboursement a représenté un montant brut d'environ 5.879 milliers d'euros, coupon compris, dont 1,3 million d'euros était déjà provisionné dans les comptes au titre de la prime de remboursement. A ce jour, Diaxonhit n'a plus de dette obligataire.

Le 24 décembre 2008, la Société avait procédé à l'attribution gratuite de 26.877.950 bons de souscription d'actions (ci-après « **BSA** »). Sur la période du 24 décembre 2008 au 30 juin 2009, 4.143.840 BSA ont été exercés, pour une valeur brute de 1.450 milliers d'Euros. Les BSA qui n'ont pas été exercés le 30 juin 2009 sont devenus caducs.

Le 18 décembre 2009, la Société avait procédé à l'émission de 4.161.075 actions au prix de souscription de 3,75 euros par action par voie d'offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 66 milliers d'euros et de la prime d'émission de 15.537 milliers d'euros.

Le 16 juin 2010, la Société avait procédé à l'émission réservée de 463.097 actions au prix de souscription de 3,09 euros par action au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la loi Madelin. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 7,4 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.424 milliers d'euros.

Le 27 juillet 2011, la Société avait procédé à l'émission réservée de 782.718 actions au prix de souscription de 1,90 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la loi Madelin. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 12,5 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.475 milliers d'euros.

Le 25 mai 2012, la Société avait procédé à l'émission réservée de 360.260 actions au prix de souscription de 1,26 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la loi Madelin. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 6 milliers d'euros et de la prime d'émission de 448 milliers d'euros.

Le 12 novembre 2012, la Société avait procédé à l'émission 5.813.331 actions nouvelles au prix de souscription de 0,75 euro par action dans le cadre d'un placement privé avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes afin de financer partiellement la partie en numéraire de l'acquisition de la société InGen BioSciences. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 93 milliers d'euros et de la prime d'émission de 4.266 milliers d'euros.

Le 4 décembre 2012, la Société avait procédé à l'émission 2.247.666 actions nouvelles au prix de souscription de 0,75 euro par action dans le cadre d'un placement privé avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes afin de compléter le financement partiel de la partie en numéraire de l'acquisition de la société InGen BioSciences réalisé le 12 novembre 2012. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 35 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.649 milliers d'euros.

Le 14 décembre 2012, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux actionnaires de la Société de 42.552.654 bons de souscription d'actions à raison de dix (10) bons permettant de souscrire une (1) action nouvelle au prix de 1,95 euro. A la date du présent document de référence, 23.549 actions ont été émises du fait de l'exercice de 235.490 bons de souscription d'action à un prix d'exercice de 1,95 euro par action, soit un montant total levé d'environ 46 milliers d'euros.

Le 14 janvier 2013, la Société avait mis en place d'un Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options (ci-après le « **PACEO** ») avec Société Générale, faisant ainsi usage de la délégation qui lui a été conférée par l'assemblée générale extraordinaire du 14 décembre 2012. L'objectif de ce programme est le financement de l'activité de la Société. Dans ce cadre, Société Générale a souscrit, pour un montant total de 6.875 euros, des bons d'émission d'actions (ci-après les « **BEA** » exerçables au gré de la Société pour lui permettre de réaliser des augmentations de capital successives dans la limite de 6.875.000 actions. Ces émissions d'actions pourront être réalisées au cours des trois (3) prochaines années, par tranches de 500.000 actions au maximum. Le prix de souscription sera fixé avec une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré des trois (3) séances de bourse précédant sa fixation.

Le 25 janvier 2013, la Société avait procédé par exercice de BEA émis dans le cadre du PACEO, à l'émission de 500.000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,94 euro par action, soit une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 8 milliers d'euros et de la prime d'émission de 462 milliers d'euros.

Le 24 mai 2013, la Société avait procédé à l'émission réservée de 125.672 actions au prix de souscription de 0,75 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la loi Madelin. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 2 milliers d'euros et de la prime d'émission d'environ 92 milliers d'euros.

Le 7 juin 2013, la Société avait procédé à l'émission réservée de 120.000 actions au prix de souscription de 0,75 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la loi Madelin. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 2 milliers d'euros et de la prime d'émission d'environ 88 milliers d'euros.

Le 10 juin 2013, la Société avait procédé par exercice de BEA émis dans le cadre du PACEO, à l'émission de 500.000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,65 euro par action, soit une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 8 milliers d'euros et de la prime d'émission de 317 milliers d'euros.

Le 16 juillet 2013, la Société avait procédé par exercice de BEA émis dans le cadre du PACEO, à l'émission de 500.000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,61 euro par action, soit une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 8 milliers d'euros et de la prime d'émission de 297 milliers d'euros.

Le 5 février 2014, la Société avait procédé par exercice de BEA émis dans le cadre du PACEO, à l'émission de 500.000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,83 euro par action, soit une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 8 milliers d'euros et de la prime d'émission de 407 milliers d'euros.

Le 19 février 2014, la Société avait procédé par exercice de BEA émis dans le cadre du PACEO, à l'émission de 1.500.000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,94 euro par action, soit une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré par les volumes des trois séances de bourse précédentes. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 24 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.386 milliers d'euros.

Le 14 mai 2014, la Société avait procédé à l'émission réservée de 877.222 actions au prix de souscription de 0,79 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt de solidarité sur la fortune dans le cadre de la loi TEPA. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social d'environ 14 milliers d'euros et de la prime d'émission d'environ 679 milliers d'euros.

Le 18 juin 2014, la Société avait procédé à l'émission par voie d'offre au public de 93 OCA assorties de 136.364 BSA par OCA pour une valeur nominale unitaire de 108.000 euros représentant un montant total d'emprunt de 10.044.000 euros. Les caractéristiques définitives des BSA et des OCA sont décrites au chapitre 7.1.4.2 du présent document de référence.

L'évolution du capital social depuis la constitution de la Société jusqu'à la date du présent document de référence et toutes les opérations qui s'y rapportent sont décrites au chapitre 7.1.8 du présent document de référence.

- Paiements de ses partenaires et clients

La Société a reçu des paiements de ses partenaires et clients à hauteur de 33.585 milliers d'euros en 2013.

- Autres sources de financement

Dans une moindre mesure, ses autres sources de financement ont été les crédits-baux, les subventions, le remboursement de ses créances de crédit d'impôt recherche, et les intérêts reçus sur ses placements. La Société a également un recours limité aux emprunts bancaires.

S'agissant des subventions, en 2013, la Société a reçu des subventions et des avances remboursables qui lui ont été versées par BPI France (anciennement OSEO), organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement, dans le cadre du projet TEDAC (voir section 5.8.8). Le remboursement des avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. Les subventions sont définitivement acquises par la Société.

5.1.2.2 Variation des flux de trésorerie

La consommation nette de trésorerie occasionnée par les opérations d'exploitation ressort à 4.901 milliers d'euros pour l'exercice 2013, contre 4.447 milliers d'euros pour l'exercice 2012.

Le flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement s'élève à (213) milliers d'euros en 2013 contre (5.746) milliers d'euros en 2012.

Le flux net de trésorerie généré par l'ensemble des opérations de financement ressort à 1.127 milliers d'euros en 2013, contre (7.123) milliers d'euros en 2012. Il correspond essentiellement aux capitaux qui ont été levés par augmentation de capital en 2013 et décrits aux chapitres 5.1.2.1 et 7.1.8 du présent document de référence.

5.2 Informations sur les participations

Le tableau ci-dessous présente les filiales et participations au 31 décembre 2013 :

FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants exprimés en euros)	CAPITAL SOCIAL	RESERVES ET REPORTS A NOUVEAUX	QUOTE PART DU CAPITAL DETENUE (en %)	CHIFFRE D'AFFAIRE DU DERNIER EXERCICE CLOS	RESULTAT DU DERNIER EXERCICE CLOS	VALEUR DES TITRES		PREIS ET AVANCES	
						Brute	Nette	Brut	Net
RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS									
Filiales (Plus de 50 % du capital détenu)									
- EXONHIT THERAPEUTICS INC	7	(3 165 435)	100%	305 264	(191 931)	6 262 294	-	5 372 719	2 022 458
- INGEN	38 112	2 937 311	100%	26 217 139	1 483 512	5 030 781	-	-	-
- GAMMA	393 845	(393 978)	100%	566 558	28 375	304 583		217 087	217 087

Suite à l'acquisition du groupe InGen Biosciences le 14 décembre 2012, l'écart d'acquisition initial n'avait pas été alloué dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2012. Cette allocation a été réalisée sur l'exercice 2013 et figure ci-dessous.

Allocation du prix d'acquisition

Le Groupe a identifié la liste des principaux actifs inclus dans le périmètre du groupe InGen BioSciences, dont la valeur comptable n'est pas représentative de la juste valeur ou sans valeur comptable à savoir les contrats de distribution et les relations clients, et le développement en cours.

Pour chacun de ces actifs identifiés, la méthode suivante a été appliquée :

- Contrat de Distribution et relations clients

La valeur du contrat de distribution a été estimée sur la base des flux futurs générés par la vente des produits sous-jacents. Ces actifs sont amortis linéairement sur une durée de 10 ans.

- Développement en cours

La valeur du développement en cours a été estimée sur la base des flux futurs générés par la concession de licence attribuable à la technologie existante à la date d'acquisition. Cet actif sera amorti linéairement sur une durée de 10 ans à compter de la date de commercialisation et est actuellement comptabilisé en immobilisation en cours.

Les ajustements suivants ont été ainsi été apportés aux actifs consolidés :

(en K€)	Juste valeur
Contrats de distribution et relation client	12 863
Développements en cours	979
Total valeur allouée	13 842

Après allocation, le goodwill (écart d'acquisition) issu de l'acquisition du groupe InGen BioSciences s'élève à 3.078 milliers d'euros et a été déterminé comme suit :

(en K€)	Valeur historique	Ajustement de juste valeur	Juste valeur
Immobilisations incorporelles	598	13 842	14 440
Immobilisations corporelles	764	-	764
Impôts différés actifs	-	4 613	4 613
Trésorerie	5 569	-	5 569
Autres actifs	7 226	-	7 226
Provisions pour risques et charges	(225)	-	(225)
Dettes financières	(2 508)	-	(2 508)
Impôts différés passifs	-	(4 613)	(4 613)
Autres passifs	(8 708)	-	(8 708)
Actif net acquis d'Ingen BioSciences à la date d'acquisition	2 715	13 842	16 557
% Acquis			100%
Quote-part acquise à la date d'acquisition			16 557
Prix d'acquisition des titres			19 635
Goodwill			3 078

Il est amorti de façon linéaire sur une durée de 10 ans. La charge d'amortissement comptabilisée sur l'exercice 2013 s'élève à 250 milliers d'euros, y compris un montant de 57 milliers d'euros correspondant à la correction de l'amortissement qui aurait été enregistré au 31 décembre 2012 si l'allocation du Goodwill avait été faite dès 2012, et avait permis d'identifier les contrats de distribution et les relations clients, et le développement en cours.

Aucun indice de perte de valeur n'a été identifié au 31 décembre 2013.

Les principales filiales de la Société sont décrites au chapitre 1.2.4 du présent document de référence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, la Société n'a réalisé aucune prise de participation dans des sociétés ayant leur siège social en France.

A la date du présent document de référence, la Société ne détient pas de participation autre que ses filiales.

5.3 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

5.4 Perspectives et tendances

La Société étant engagée dans des activités commerciales faisant l'objet de contrats à long terme (appels d'offres hospitaliers, contrats de distribution, etc) et des projets de recherche et développement qui se déroulent sur plusieurs trimestres, le développement de Diaxonhit s'inscrit dans la continuité des réalisations passées. Au 31 décembre 2013, Diaxonhit dispose ainsi, grâce notamment au programme PACEO, d'une visibilité supérieure à 12 mois sur sa trésorerie sur la base de son plan opérationnel actuel.

A court terme, la majorité des produits de Diaxonhit sera générée par l'activité de commercialisation pour compte de tiers de produits de diagnostic *in vitro* par sa filiale InGen et, dans une moindre mesure, par la collaboration avec Allergan qui s'achèvera progressivement au cours de l'année 2014. A moyen et long terme, la croissance de ces produits d'exploitation proviendra des revenus issus des ventes de produits diagnostiques propriétaires, du développement du portefeuille commercial à travers de nouveaux accords de licence ou de distribution et d'opérations de croissance externe portant sur des sociétés de diagnostic *in vitro* déjà en phase de commercialisation.

Au niveau des charges, le poste de dépense le plus important correspond aux achats de produits de diagnostic *in vitro* réalisés auprès de tiers dans le cadre des activités de distribution. Ces charges varieront en fonction de l'ampleur de l'activité commerciale et en fonction du taux de change entre l'euro et le dollar US, la plupart des achats étant effectués dans cette devise. A moyen terme, lorsque commencera la commercialisation des produits propriétaires, leurs coûts de fabrication viendront s'ajouter à ce poste de dépenses. Par ailleurs, la majorité des charges opérationnelles internes reste liée aux efforts de recherche et développement de la Société pour servir ses collaborations et pour développer ses propres produits, essentiellement dans le diagnostic de spécialité. Les coûts d'études cliniques demeurent importants, en particulier dans le cadre du développement, de l'enregistrement réglementaire et de l'adoption des tests de diagnostic. A plus long terme, le niveau de ces dépenses internes dépendra du nombre de programmes menés en parallèle par la Société ainsi que du nombre et de l'ampleur des études cliniques nécessaires.

Les dépenses de marketing et de ventes qui, aujourd'hui, correspondent essentiellement aux activités commerciales de la filiale InGen, varieront aussi en fonction de l'ampleur de l'activité commerciale. A moyen terme, elles devraient s'inscrire en hausse en raison des efforts de la Société pour positionner et promouvoir ses produits diagnostiques propriétaires et, plus particulièrement, initier la commercialisation du test BJI Inoplex pour les infections liées aux prothèses osteo-articulaires, et celle du test Allomap pour le suivi des greffés cardiaques.

Les frais généraux futurs devraient rester à des niveaux équivalents, mais ils pourront augmenter en fonction des charges de conseil et des frais engagés en vue de l'identification d'une cible et d'opération de croissance externe dans le domaine du diagnostic.

A court terme, la Société devrait continuer à enregistrer des pertes opérationnelles dont l'ampleur et la durée dépendront des éléments détaillés ci-dessus mais devraient s'inscrire en baisse par rapport aux années précédentes. La Société considère qu'à moyen terme l'accroissement des ventes de ses produits diagnostiques en propre ou en distribution lui permettront d'augmenter le niveau de ses revenus et de pouvoir ainsi atteindre l'équilibre financier.

5.5 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au cours des trois derniers exercices.

La Société envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a en conséquence pas l'intention de distribuer de dividendes dans un futur proche.

5.6 Effectifs du groupe

5.6.1 Effectifs et ressources humaines

Au 31 décembre 2013, la Société employait 99 salariés, dont 97 salariés qui travaillent en France et 2 salariés dans sa filiale américaine.

	31 décembre 2011	31 décembre 2012	31 décembre 2013
Diaxonhit France	47	43	47
Diaxonhit Etats-Unis	3	2	2
Ingen ⁽¹⁾	-	44	50
InGen BioSciences ⁽²⁾	-	17	-
Total	50	106	99

(1) La Société a acquis le Groupe InGen BioSciences, intégrant InGen BioSciences et Ingen, le 14 décembre 2012. L'organigramme et la composition du Groupe sont décrits au chapitre 1.2.3 du présent document de référence ;

(2) La société InGen BioSciences a fait l'objet d'une dissolution sans liquidation avec transfert universel du patrimoine à Diaxonhit le 31 décembre 2013.

Pour la partie correspondant à Diaxonhit uniquement, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, la Société a recruté 6 salariés, dont 3 sous contrat à durée déterminée. En conséquence de la transmission universelle du patrimoine d'InGen BioSciences à Diaxonhit, 10 salariés ont été transférés à la Société au 31 décembre 2013. Au cours de la même période, 15 salariés ont quitté Diaxonhit en France dont 5 arrivaient en fin de contrat à durée déterminée et 1 collaborateur a été licencié.

Au 31 décembre 2013, 34 salariés travaillent dans le domaine de la recherche et développement. Parmi ces salariés, 14 possèdent un diplôme de niveau doctoral.

Les contrats de travail des salariés de Diaxonhit en France sont soumis au régime de la Convention Collective de l'Industrie Chimique, et ceux d'Ingen sont soumis à la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique.

Afin d'attirer et de fidéliser les compétences, la Société a mis en place différents mécanismes de participation et d'intéressement du personnel décrits ci-après. Elle veille également à ce que ses salariés travaillent dans le cadre d'un environnement favorable.

Conformément au droit français, la Société finance en partie les retraites de ses salariés en payant des contributions patronales à des organismes officiels de retraite. Aucune dette n'est due par la Société à ce titre. La Société n'a pas d'autres obligations en termes de retraite vis-à-vis de ses salariés.

La Société doit également, en droit français, payer une indemnité spéciale aux salariés qui partent à la retraite. Le montant de cette indemnité est variable et est basé sur l'ancienneté du salarié et calculé par rapport au montant de son salaire au moment du départ en retraite. Ces droits à indemnité ne sont dus que pour les personnes effectivement employées par la Société qui ont, juste avant leur départ en retraite, entre 60 et 65 ans.

Les organes de représentation du personnel, délégués du personnel, comité d'entreprise et comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail sont en place et fonctionnent régulièrement. Un représentant du comité d'entreprise assiste depuis décembre 2003 aux réunions du Conseil de surveillance.

5.6.2 Intéressement des salariés

La Société a mis en place le 2 mars 1999 un plan d'épargne d'entreprise par octroi. Ce plan a pour objectif de permettre aux salariés du Groupe de participer, avec l'aide de la Société, à la constitution d'un portefeuille collectif de valeurs mobilières en bénéficiant des avantages fiscaux et sociaux liés à cette forme d'épargne collective. Cet avantage sera étendu dans le courant de l'année 2013 aux salariés des sociétés InGen BioSciences et InGen.

Tous les salariés de l'entreprise peuvent participer au plan sous condition d'ancienneté. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, la participation lorsqu'un accord de participation le prévoit, l'abondement de l'entreprise ainsi que par les comptes bloqués arrivés à échéance.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à verser une somme déterminée qui ne peut être inférieure à 152,45 euros par an. La résiliation de l'engagement est automatique et immédiate lorsque l'adhérent cesse d'être salarié de l'entreprise.

L'abondement de l'entreprise est égal à 100% du versement du salarié, limité à 800 euros par an et par salarié. Ce montant est révisable chaque année.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du dernier jour du sixième mois de l'année au cours de laquelle ont été effectués les versements (ou du dernier jour du troisième mois lorsque la participation est gérée dans le cadre du plan d'épargne). Les sommes versées sont affectées immédiatement et en totalité à la souscription de parts de fonds commun de placement (trois fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan).

Lors de l'introduction en bourse de la Société, le 17 novembre 2005, 18.512 actions de la Société ont été souscrites par les salariés et également déposées sur le PEE. Le Directoire n'a pas émis d'action dans le cadre du plan depuis cette date.

5.7 Contrats importants

La Société attire l'attention des investisseurs sur le fait qu'une part non négligeable de la stratégie du Groupe repose sur la signature de partenariats avec des tiers, tels que ceux conclus avec Thermo Fischer-One Lambda (ou CareDx, pour la commercialisation de tests de diagnostic fabriqués par des tiers, et avec Allergan, pour le développement et la commercialisation de ses propres produits et sur le facteur de risque lié à l'absence de conclusion de partenariat ou au non-renouvellement des partenariats existants (voir le chapitre 3.1.2 du présent document de référence). La politique de la Société est de continuer à nouer des partenariats avec des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie. Elle estime que ces partenariats devraient lui permettre d'obtenir, outre des revenus sous forme de paiements de R&D, paiement d'étapes et paiements de royalties, l'accès à des technologies spécifiques ou complémentaires, à des échantillons cliniques, à des composés dont elle a besoin dans le cadre de sa recherche et de son développement, ou lui permettre d'accéder à de nouveaux marchés.

De plus, dans le cadre normal de son activité, la Société travaille avec des sociétés extérieures pour la conduite d'essais cliniques et pour la fourniture de services et la production de certains de ses tests diagnostiques.

Les principaux contrats en cours, à la date du présent document de référence, dont certaines caractéristiques ne peuvent être rendues publiques en raison de l'engagement de confidentialité qu'ils prévoient, sont les suivants :

COCONTRACTANT	OBJET DU CONTRAT	DUREE/DATE D'ECHEANCE	CHAPITRE PRESENTANT LE CONTRAT
Thermo Fischer-One Lambda	Contrat de distribution de produits	2 ans (Janvier 2015)	Chapitre 5.7.1
CareDx Inc.	Contrat de licence exclusive du test AlloMap®	10 ans (2024)	Chapitre 5.7.2
Boehringer Ingelheim	Contrat de services de recherche	mi 2014	Chapitre 5.7.3
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	Fourniture de tests diagnostiques dans le cadre de la transplantation	Avril 2015	Chapitre 5.7.4
Etablissement Français du Sang	Fourniture de tests diagnostiques HLA	Février à Décembre 2016	Chapitre 5.7.5
Allergan Inc.	Contrat de collaboration en matière thérapeutique	Décembre 2014	Chapitre 5.7.6
Consortium Responsify	Consortium de médecine personnalisée en oncologie	Février 2015	Chapitre 5.8.7
Consortium TEDAC	Consortium de recherche	8 ans (Mai 2020)	Chapitre 5.7.8
Consortium PROTHEVIH	Consortium de recherche	56 mois (Décembre 2018)	Chapitre 5.7.9

5.7.1 Thermo Fischer-One Lambda

Les produits de la société One Lambda (Californie –USA) sont distribués par InGen, filiale de commercialisation de Diaxohit depuis 1996 avec une augmentation constante de chiffre d'affaires au cours des dernières années. Depuis mi-2012, One Lambda fait partie de la division transplantation du groupe Thermo Fischer.

InGen a 70% de part de marché en France et est aussi présent sur la Belgique et la Suisse pour cette distribution. InGen est actuellement le premier distributeur mondial de cette société, et son contrat de distribution a été reconduit pour 2 ans en janvier 2013.

Les produits commercialisés sont développés et produits par One Lambda et couvrent l'intégralité du domaine HLA dans le cadre de la transplantation d'organes ou de moelle osseuse.

Différentes générations de technique sont présentes au catalogue – du typage cellulaire au type moléculaire par technique SSP ou RSSO (Luminex). La gamme moléculaire peut être appliquée au typage donneur-receveur pour la greffe d'organe (typage de niveau générique) ainsi que dans le cadre de la greffe de moelle osseuse avec un niveau générique.

La composante humorale (anticorps) est aussi une composante très importante de cette activité transplantation.

La détection et l'identification des anticorps anti-HLA de classe I et II sont effectuées avant la greffe chez le receveur potentiel et surveiller tout événements potentiellement immunisant (infection, plaquettes, ...)

Le domaine du suivi post-transplantation et des DSA (Donor Specific Aintibodies) est en plein essor avec une croissance liée à l'acceptation des tests par les cliniciens et son utilité pour moduler l'utilisation immunosuppresseurs et ceci sur tous type d'organes.

Cette gamme est associée à un ensemble de matériels uniques (Lambda-Jet, Lambda Scan) et la majorité des ventes actuelles sont effectuées sur la plateforme et la technologie Luminex. Des améliorations produits sont en cours sur les années à venir.

5.7.2 CareDx Inc. – Contrat AlloMap®

La Société et CareDx Inc, une société américaine de diagnostics moléculaires spécialisée dans le développement de tests non invasifs dans les domaines de la transplantation et des maladies auto-immunes, ont signé le 20 juin 2013 un accord de licence exclusive de propriété intellectuelle et de commercialisation en Europe du test d'expression moléculaire AlloMap® dans le domaine de la transplantation cardiaque. Ce contrat est conclu pour une durée d'au moins dix ans. Diaxonhit commercialisera le test AlloMap® de façon exclusive par l'intermédiaire de sa filiale InGen, déjà implantée dans la commercialisation de tests liés à la transplantation et à l'histocompatibilité. Ce test sera effectué par un laboratoire centralisé. Les prélèvements sanguins effectués sur les greffés cardiaques européens seront envoyés à ce laboratoire ou le test sera réalisé. Le laboratoire délivrera le résultat du test directement aux médecins prescripteurs. Pour les patients français et plus généralement européens, AlloMap® devrait être disponible à partir de 2014. Le test Allomap est une activité complémentaire de la gamme HLA de la Société avec sa composante de l'immunité cellulaire.

Selon les clauses du contrat, un paiement initial a été effectué en juin 2013 pour un montant de 775 milliers d'euros. Ce montant est constitué d'un paiement en numéraire pour 387,50 milliers d'euros, imputable sur les redevances à payer au cours des trois prochaines années et comptabilisé en Charges Constatées d'Avance. Le solde, soit 387,50 milliers d'euros, a été payé par émission de 533.200 actions nouvelles en faveur de CareDx dans le cadre d'une augmentation de capital réservée, approuvée par l'Assemblée Générale des Actionnaires du 20 juin 2013.

Les éléments financiers du contrat AlloMap® incluent un paiement initial d'acquisition de licence, des paiements d'étapes liés au franchissement de seuils de chiffre d'affaires annuel, ainsi que des redevances.

5.7.3 Boehringer Ingelheim

Le 2 août 2013, la Société a conclu un contrat de services de recherche avec Boehringer Ingelheim International GmbH pour la découverte et la caractérisation de nouveaux variants d'épissage qui auraient le potentiel d'être des cibles thérapeutiques en oncologie. Dans le cadre de cet accord, Boehringer Ingelheim a également pris une option pour acquérir les droits de recherche, développement et commercialisation de produits thérapeutiques visant les cibles qui auront été identifiées grâce à la plateforme de découverte SpliceArray™ brevetée par Diaxonhit.

Diaxonhit utilisera son expertise et sa plate-forme de découverte de cibles pour identifier les variants d'épissage qui sont exprimés dans les tissus cancéreux grâce à sa technologie SpliceArray™ qui couvre l'intégralité du génome humain. Ces variants seront analysés à l'aide d'une méthode originale, développée pour rapidement identifier et caractériser de nouveaux épitopes qui seraient susceptible de constituer des cibles appropriées pour le développement d'anticancéreux à base d'anticorps.

Les détails financiers de l'accord n'ont pas été communiqués.

5.7.4 Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Le 23 avril 2013, la Société a remporté, avec sa filiale de commercialisation InGen, un appel d'offre majeur auprès de l'AGEPS, la centrale d'achat de l'Assistance Publique –Hôpitaux de Paris (AP-HP). Il concerne la fourniture des tests nécessaires pour réaliser les études d'histocompatibilité dans le cadre des activités de transplantation. Cet appel d'offre couvre les deux prochaines années et représente un chiffre d'affaires potentiel pouvant aller jusqu'à 5,5 millions d'euros par an.

Le marché renouvelé au profit d'InGen, la filiale de commercialisation de Diaxonhit, inclut la fourniture des tests de typage HLA et des tests de dépistage et identification des anticorps anti-HLA aux laboratoires spécialisés de l'AP-HP.

5.7.5 Etablissement Français du Sang (EFS)

Le 28 février 2013 InGen, filiale de commercialisation de la Société, a reçu l'attribution de quatre appels d'offre publiques nationaux auprès de l'Etablissement Français du Sang (EFS). Ils concernent la fourniture à l'EFS des tests nécessaires pour réaliser le typage HLA et le suivi dans le cadre des activités de transplantation. Ces appels d'offre couvrent les quatre prochaines années et représentent un chiffre d'affaires potentiel pouvant aller jusqu'à 13,8 millions d'euros d'ici la fin 2016.

La fourniture des tests de typage d'organes et de suivi des anticorps anti-HLA aux centres de transfusion regroupés sous l'égide de l'EFS fait partie des marchés renouvelés au bénéfice d'InGen. Par ailleurs, l'offre d'InGen a également été retenue par l'EFS dans le cadre de la fourniture de tests et d'équipements pour le typage moléculaire de résolution intermédiaire des DVMO (Donneurs Volontaires de Moelle Osseuse).

5.7.6 Allergan Inc.

Concernant ce partenariat qui se poursuit depuis juin 2011, il convient de distinguer (i) les programmes de développement de composés tels que EHT/AGN 0001, EHT/AGN 0002 et EHT/AGN 0003 à partir des cibles thérapeutiques choisies par Allergan dans le cadre du contrat de collaboration, et (ii) la propriété intellectuelle (brevets) s'attachant à ces programmes. La Société reste propriétaire conjointement avec Allergan de ses brevets et donne licence à Allergan de sa part de copropriété sur ces brevets en échange de paiements d'étapes et de redevances futurs.

La Société continue sa collaboration avec Allergan sur d'autres composés en développement, en particulier EHT/AGN 0003, des composés propriétaires issus du programme de chimie médicinale de la Société. Ces composés sont actifs contre une nouvelle cible enzymatique et auraient des applications thérapeutiques dans les domaines de l'ophtalmologie et des maladies neuro-dégénératives. Les paiements d'étape et les redevances sur ventes futures prévus dans l'accord de collaboration actuel s'appliqueront à ces composés ainsi qu'aux produits qui en seraient dérivés. Cet accord de collaboration a été renouvelé jusqu'à décembre 2013.

En Décembre 2013, Diaxonhit et Allergan ont convenu que ce partenariat s'achèverait fin 2014, Allergan concentrant ses efforts de développement sur les molécules déjà issues de ces travaux. Au cours de l'année 2014, Allergan paiera à Diaxonhit des honoraires de R&D égaux à la moitié des honoraires perçus en 2013 pour couvrir les activités nécessaires à la bonne fin de la collaboration. Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir les paiements d'étape prévus au contrat au fur et à mesure de l'avancement avec succès des futurs développements si ceux-ci sont poursuivis par Allergan, et des redevances si des molécules issues de la collaboration sont commercialisées. La fin de la collaboration avec Allergan n'aura pas d'effet sur l'actif du bilan de Diaxonhit, aucun actif incorporel n'ayant été comptabilisé en rapport avec ces travaux.

5.7.7 Consortium RESPONSIFY

En mars 2012, la Société a obtenu une aide de 418 000 euros de la Communauté Européenne, dans le cadre de sa participation au consortium européen RESPONSIFY financé sous l'égide du Septième Programme-Cadre de recherche et de développement technologique (FP7). RESPONSIFY est un consortium européen de médecine personnalisée en oncologie rassemblant 12 partenaires. Il a pour but d'identifier des biomarqueurs de réponse aux traitements par Herceptin® et Avastin®, deux agents chimiothérapeutiques utilisés pour traiter les femmes atteintes de cancer du sein. L'objectif est ensuite de transformer ces biomarqueurs en tests IVD marqués CE et donc approuvés pour une utilisation en pratique clinique courante. La Société est notamment responsable d'assurer la protection de la propriété intellectuelle générée autour des signatures et des tests dérivés, ainsi que le marquage CE et la commercialisation des tests prédictifs identifiés sur sa plateforme technologique.

Les partenaires du consortium ont signé un accord par lequel, en cas d'exploitation commerciale de produits dérivés de la recherche et donnant lieu à des droits de propriété intellectuelle conjoints ou donnés en licence, il est prévu le versement par la/les parties exploitante(s) d'une rémunération sous forme de redevances aux autres parties.

5.7.8 Consortium TEDAC

En juin 2012, la Société a obtenu une aide financière d'environ 1,93 million d'euros d'OSEO, dans le cadre de sa participation à un consortium de recherche mené par Erytech Pharma et financé sous l'égide du programme « Innovation Stratégique Industrielle ». 1,13 million d'euros ont été payés à Diaxonhit au démarrage du projet au cours du premier semestre 2012.

Au sein de ce consortium, InGen BioSciences avait également obtenu une aide financière de 980 milliers d'euros dont 311 milliers d'euros ont été versés au démarrage du projet. InGen BioSciences a fait l'objet le 31 décembre 2013 d'une dissolution sans liquidation par transmission universelle de son patrimoine à la Société, en qualité d'actionnaire unique.

Autour d'Erytech Pharma, chef de file, ce consortium rassemble donc Diaxonhit, l'AP-HP (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon), l'Inserm, l'Université Paris-Diderot (unité mixte 773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon). Il a pour but de mettre au point de façon optimisée des thérapies enzymatiques innovantes pour traiter des cancers radio- ou chimio-résistants, et de développer des outils permettant une prise en charge personnalisée des patients. Ce projet labellisé par le Pôle de Compétitivité Lyonbiopôle se déroulera sur 8 ans. La subvention totale accordée au consortium s'élève à environ 10,7 millions d'euros.

La Société a été choisie pour intervenir dans les deux phases du projet avec sa technologie propriétaire Genome Wide SpliceArray™ (GWSA) qui permet d'étudier le profil transcriptomique de tumeurs, et pour sa compétence à développer des tests diagnostiques. La Société est notamment responsable :

- de l'identification de biomarqueurs de prédisposition à la réponse thérapeutique dans l'optique de réduire les risques liés au développement des traitements ;
- du développement d'un diagnostic compagnon des thérapies enzymatiques qui permettra d'identifier les patients répondeurs, améliorant ainsi leur prise en charge personnalisée ; et
- du développement du test de suivi de l'action médicamenteuse des thérapies d'Erytech.

L'objectif initial d'InGen BioSciences dans ce consortium est le développement et la commercialisation de tests de suivi de l'action médicamenteuse innovante mise en œuvre par Erytech Pharma. Cet objectif constitue désormais un troisième objectif pour Diaxonhit.

5.7.9 Consortium PROTHEVIH

Le consortium PROTHEVIH (PROtection du système immunitaire par un diagnostic et une THERapie personnalisée ciblant la pathogénécité du VIH) a pour but de mettre au point un vaccin thérapeutique innovant (VAC-3S) pour traiter les malades atteints du Sida, et de développer des tests diagnostiques permettant une prise en charge personnalisée des patients. Ce projet qui a officiellement commencé fin mars 2014, se déroulera sur 56 mois. Autour d'InnaVirVax, chef de file, ce consortium rassemble Diaxonhit, et deux unités Inserm, l'Université Paris-Sud (CESP - U1018 - Hôpital Kremlin Bicêtre) et l'Université de Bordeaux (ISPED - UMR 897 - Université Bordeaux Segalen).

Ce consortium de recherche est financé par Bpifrance (anciennement Oseo) sous l'égide du programme « Innovation Stratégique Industrielle ». La subvention totale accordée au consortium s'élève à plus de 9 millions d'euros, Diaxonhit étant éligible à recevoir 1,73 million d'euros dont 0,2 million ont été payés au cours du premier semestre 2014.

L'objectif d'InnaVirVax est de développer un vaccin thérapeutique contre le VIH-1. Ce vaccin vise à préserver le système immunitaire des malades en bloquant le mécanisme d'action responsable de la chute du nombre de lymphocytes T au cours de l'infection. VAC-3S devrait induire une réponse immunitaire spécifique chez le patient qui devrait alors produire des anticorps dirigés contre le peptide 3S dont la toxicité envers les lymphocytes T CD4+ a été démontrée. InnaVirVax a récemment débuté une étude clinique de phase II de ce candidat vaccin antisida. Cette étude va se dérouler sur plus de deux ans et inclure 90 malades dans 7 centres en France et 2 en Europe.

Diaxonhit a été choisie pour sa compétence à développer des tests diagnostiques dans le domaine des maladies infectieuses. La Société sera responsable du développement :

- d'un test compagnon (CO-3S) détectant le taux d'anticorps anti-3S chez les patients traités par VAC-3S. Chez les patients vaccinés, ce test permettra de mesurer la réponse du système immunitaire à la thérapie vaccinale, et d'ajuster celle-ci en fonction de la réponse observée ;
- d'un test diagnostique (DIAG-3S) détectant les anticorps anti-3S sécrétés naturellement par les patients infectés par le VIH-1. En partenariat avec l'Inserm et l'Université de Bordeaux, l'objectif est de valider que le taux d'anticorps naturels anti-3S, mesuré par ce second test, peut être utilisé comme marqueur précoce de l'évolution de la maladie, permettant ainsi d'optimiser la prise en charge des patients infectés par le VIH-1.

Chapitre 6 Comptes consolidés de la Société

6.1 Bilan consolidés au 31 décembre 2013.....	126
6.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2013	127
6.3 Tableau de variations des capitaux propre consolidés au 31 décembre 2013.....	128
6.4 Tableau des flux de trésorerie consolidés au 31 décembre 2013	129
6.5 Notes annexes aux comptes consolidés au 31 décembre 2013	130
6.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2013.....	159

Chapitre 6 Comptes consolidés de la Société

6.1 Bilan consolidés au 31 décembre 2013

BILAN CONSOLIDE
(montants en milliers d'euro)

ACTIF	note	31 décembre 2013	31 décembre 2012	PASSIF	note	31 décembre 2013	31 décembre 2012
Ecart d'acquisition, net	6	2 757	16 850	Capital social		934	886
Immobilisations incorporelles, nettes	7	13 382	599	Prime d'émission		104 531	102 590
Immobilisations corporelles, nettes	8	1 048	1 223	Prime d'apport		9 795	9 795
Autres actifs à long terme	9	280	440	Réserves et résultats consolidés		(96 663)	(90 670)
				Autres		968	1 057
Total actif à long terme		17 467	19 112	Capitaux propres	14	19 565	23 658
				Avances conditionnées		999	843
				Total Autres fonds propres	15	999	843
Stocks	10	1 480	1 821	Provision pour risques et charges		800	569
Créances clients et comptes rattachés (nets)	11	5 797	4 108	Total provision pour risques et charges	16	800	569
Subventions à recevoir		-	-				
Autres créances à court terme	12	2 978	3 651	Dettes financières, part à plus d'un an	18	1 399	1 867
Valeurs mobilières de placement	13	2 546	3 143	Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an	19	124	131
Disponibilités et équivalents de disponibilités	13	3 147	6 659	Produits constatés d'avance à long terme	20	-	126
				Total dettes à long terme		1 523	2 125
				Dettes financières, part à moins d'un an	18	510	444
Total actif à court terme		15 947	19 382	Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an	17	138	237
				Fournisseurs et comptes rattachés	20	5 480	5 870
				Dettes fiscales et sociales	21	3 339	3 291
				Autres dettes à court terme		-	18
				Produits constatés d'avance à court terme	22	1 060	1 438
				Total dettes à court terme		10 526	11 299
TOTAL ACTIF		33 414	38 494	TOTAL PASSIF		33 414	38 494

6.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2013

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE (montants en milliers d'euro sauf nombre d'actions et données par action)

	Exercice clos le 31 décembre 2013 12 mois	Exercice clos le 31 décembre 2012 12 mois
Ventes	26 326	691
Produits de Recherche et Développement	4 174	4 375
Autres produits	248	16
Subventions de Recherche et Développement	468	305
Total des produits	31 216	5 387
Coût d'achat des marchandises	(16 217)	(449)
Dépenses de Recherche et Développement	(7 346)	(6 983)
Frais marketing et commerciaux	(7 932)	(898)
<i>Dont amortissements des actifs incorporels issus du PPA</i>	<i>(1 340)</i>	
Frais généraux et administratifs	(6 495)	(3 531)
Total dépenses opérationnelles	(21 774)	(11 412)
Résultat opérationnel	(6 775)	(6 474)
Charges financières	(74)	(48)
Produits financiers	114	64
Gain (perte) de change (net)	(124)	(184)
Résultat Financier	(85)	(168)
Charges exceptionnelles	(262)	-
Produits exceptionnels	241	-
Résultat exceptionnel	(21)	-
Résultat avant impôts et amortissements des écarts d'acquisition	(6 881)	(6 643)
Produits (charges) d'impôts	1 137	943
Dotation aux amortissement des écarts d'acquisition	(250)	(71)
Résultat net	(5 994)	(5 770)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	56 922 318	35 941 997
<i>Résultat net de base par action</i>	<i>(0,11)</i>	<i>(0,16)</i>
<i>Résultat net par action (dilué)</i>	<i>(0,11)</i>	<i>(0,16)</i>

6.3 Tableau de variations des capitaux propre consolidés au 31 décembre 2013

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
(Montants en milliers d'euro, sauf nombre d'actions et données par action)

	Capital					Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montant	Prime d'émission	Réserves consolidées	Autres	
Au 31 décembre 2007	26 670 034	426	70 392	(53 424)	671	18 066
Augmentation de capital	-	-	-	-	-	-
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	65 516	1	188	-	-	189
Exercice des options de souscriptions d'actions	25 000	0	94	-	-	94
Frais d'opérations financières	-	-	(23)	-	-	(23)
Attribution d'actions gratuites	117 400	2	(2)	-	-	-
Résultat de la période	-	-	-	(8 925)	-	(8 925)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	338	338
Au 31 décembre 2008	26 877 950	430	70 649	(62 351)	1 010	9 739
Augmentation de capital	4 161 075	67	15 537	-	-	15 604
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	414 384	7	1 444	-	-	1 450
Exercice des options de souscriptions d'actions	227 450	4	817	-	-	821
Conversion d'Obligations Convertibles	1 076 923	17	6 983	-	-	7 000
Frais d'opérations financières	-	-	(1 201)	-	-	(1 201)
Attribution d'actions gratuites	20 500	0	(0)	-	-	-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante	-	-	-	-	(143)	(143)
Résultat de la période	-	-	-	(7 701)	-	(7 701)
Actions propres	-	-	-	-	-	-
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	(112)	(112)
Au 31 décembre 2009	32 778 282	524	94 230	(70 052)	756	25 458
Augmentation de capital	463 097	7	1 424	-	-	1 431
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice des options de souscriptions d'actions	12 075	0	15	-	-	15
Conversion d'Obligations Convertibles	-	-	-	-	-	-
Frais d'opérations financières	-	-	(236)	-	-	(236)
Attribution d'actions gratuites	63 300	1	(1)	-	-	-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante	-	-	-	-	(115)	(115)
Résultat de la période	-	-	-	(7 748)	-	(7 748)
Actions propres	-	-	-	-	-	-
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	387	387
Au 31 décembre 2010	33 316 754	533	95 431	(77 801)	1 027	19 191
Augmentation de capital	782 718	13	1 475	-	-	1 487
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice des options de souscriptions d'actions	-	-	-	-	-	-
Conversion d'Obligations Convertibles	-	-	-	-	-	(0)
Frais d'opérations financières	-	-	(124)	-	-	(124)
Attribution d'actions gratuites	19 825	0	(0)	-	-	-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante	-	-	-	-	41	41
Résultat de la période	-	-	-	(7 099)	-	(7 099)
Actions propres	-	-	-	-	-	-
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	71	71
Au 31 décembre 2011	34 119 297	546	96 782	(84 899)	1 139	13 568
Augmentation de capital	21 241 703	340	16 160	-	-	16 500
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	3 665	0	7	-	-	7
Exercice des options de souscriptions d'actions	-	-	-	-	-	-
Conversion d'Obligations Convertibles	-	-	-	-	-	-
Frais d'opérations financières	-	-	(564)	-	-	(564)
Attribution d'actions gratuites	12 100	0	(0)	-	-	0
Autres - Titres de l'entreprise consolidante	-	-	-	-	(26)	(26)
Résultat de la période	-	-	-	(5 770)	-	(5 770)
Actions propres	-	-	-	-	-	-
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	(55)	(55)
Au 31 décembre 2012	55 376 765	886	112 384	(90 670)	1 058	23 658
Augmentation de capital	2 444 211	39	1 685	-	-	1 724
Emission de nouveaux BSA	-	-	-	-	-	-
Exercice de BSA	19 884	0	38	-	-	39
Emission de BSA souscrit par XDx	533 200	9	378	-	-	387
Prix de souscription de BEA (Paceo)	-	-	7	-	-	7
Frais d'opérations financières	-	-	(168)	-	-	(168)
Attribution d'actions gratuites	5 500	0	(0)	-	-	-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante	-	-	-	-	(17)	(17)
Résultat de la période	-	-	-	(5 994)	-	(5 994)
Variation des écarts de conversion	-	-	-	-	(71)	(71)
Au 31 Décembre 2013	58 379 560	934	114 326	(96 663)	969	19 565

6.4 Tableau des flux de trésorerie consolidés au 31 décembre 2013

TABLEAU DE VARIATION DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDEE
(montants en milliers d'euro)

	31 décembre 2013	Exercice clos le 31 décembre 2012
OPERATIONS D'EXPLOITATION		
Résultat net	(5 994)	(5 770)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements des immobilisations corporelles	634	268
Amortissements des immobilisations incorporelles	1 481	16
Amortissements des écarts d'acquisition	250	71
Plus ou moins values de cession	39	8
Dotations sur provisions pour risques et charges net des reprises	231	(296)
Autres	(4)	37
Variation du besoin en fonds de roulement :	(1 537)	1 221
Stocks	341	(132)
Créances clients	(1 689)	673
Crédit d'impôt recherche	2	423
Autres créances à court terme	674	(776)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(391)	1 832
Dettes fiscales et sociales	48	(654)
Autres dettes à court terme	(18)	-
Produits constatés d'avance à court terme	(164)	(146)
Produits constatés d'avance à long terme	(126)	-
Subvention - Produits constatés d'avance à court terme	(214)	-
Subvention - Produits constatés d'avance à long terme	-	-
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(4 901)	(4 447)
OPERATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisitions d'immobilisations	(574)	(87)
Cessions d'immobilisations	168	-
Acquisition de titres de participation (nette de la trésorerie acquise) (a)	-	(5 659)
Autres actifs financiers	193	-
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(213)	(5 746)
OPERATIONS DE FINANCEMENT		
Augmentation de capital (nette des frais)	1 602	5 943
Emprunt - avance remboursable	156	646
Emprunts bancaires - remboursement	(401)	-
Remboursement de dettes de crédit-bail	(230)	(27)
Subvention - Produits constatés d'avance à court terme	-	475
Subvention - Produits constatés d'avance à long terme	-	86
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	1 127	7 123
Augmentation (diminution) des disponibilités et valeurs mobilières de placement	(3 987)	(3 070)
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	(121)	(52)
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'ouverture	9 802	12 925
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à la clôture	5 694	9 802

(a) Montant du coût d'acquisition (titres de participations et frais liés à l'acquisition) diminué de l'augmentation de capital votée lors de l'assemblée générale extraordinaire du 14 décembre 2012, du versement des dividendes réalisé aux cédants à la date de l'acquisition et du montant de la trésorerie du groupe InGen Biosciences le jour de l'acquisition.

6.5 Notes annexes aux comptes consolidés au 31 décembre 2013

1. NATURE DE L'ACTIVITE

Diaxonhit (« Le Groupe », anciennement Exonhit) est un acteur intégré du diagnostic in-vitro de spécialités, leader en France dans le domaine des tests liés à la transplantation. Le Groupe intervient du développement à la commercialisation de produits diagnostiques. Il développe aussi, dans le cadre de partenariats avec de grands groupes industriels, des produits dans le domaine thérapeutique.

Avec ses nombreux partenariats et sa forte présence hospitalière, Diaxonhit a un réseau étendu de commercialisation. A travers sa filiale InGen, le Groupe commercialise et assure le service après-vente, principalement sous contrats d'exclusivité, de kits de diagnostic in vitro et d'équipements de pointe, essentiellement dans les domaines de la transplantation, des maladies infectieuses et de l'auto-immunité, de produits de contrôle de qualité et de tests rapides, parmi lesquels son produit propriétaire Tétanos Quick Stick®, test rapide utilisé en service d'urgence pour l'évaluation de la protection immunitaire des patients contre le tétanos.

Diaxonhit est basé à Paris où est situé son siège et à Chilly-Mazarin en région parisienne.

La maison mère Diaxonhit a été immatriculée le 20 novembre 1997. Depuis le 17 novembre 2005, Diaxonhit est coté sur le marché NYSE Alternext à Paris (code ISIN : FR0004054427) et fait partie de l'indice NYSE Alternext OSEO Innovation. Diaxonhit publie en ligne ses informations sur le site : <http://www.diaxonhit.com>.

Activités commerciales :

Par l'intermédiaire de sa filiale InGen, société établie en 1993 et acquise par Diaxonhit en décembre 2012, Diaxonhit est un des leaders du marché du diagnostic in-vitro français, reconnu en particulier dans le domaine de la transplantation. Diaxonhit commercialise notamment des tests du HLA (Human Leucocyte Antigen - antigènes des leucocytes humains) qui permettent d'évaluer la compatibilité entre donneurs et receveurs dans le cadre de greffes d'organes et de moelle. Ces tests de diagnostic sont distribués en exclusivité pour Thermo-Fisher / One Lambda, leader mondial du HLA.

En complément de la commercialisation de kits et réactifs, Diaxonhit met généralement à disposition de ses clients les équipements nécessaires pour effectuer les tests. Le Groupe vend ou loue aussi ces équipements et en assure le service après-vente.

Récemment, Diaxonhit a acquis une licence exclusive pour la commercialisation en Europe d'Allomap, un test moléculaire pour faciliter le suivi des greffés cardiaques développé par la société CareDx qui le commercialise actuellement aux Etats-Unis.

Savoir-faire et plateformes technologiques :

Le Groupe a mis au point des technologies propriétaires permettant de construire une plateforme moléculaire de découverte de diagnostics innovants. Le Groupe utilise ainsi des biopuces dont le contenu est propriétaire et qui sont intégrées à sa plateforme de découverte. Par ailleurs, une activité de développement protéomique est mise en œuvre à travers une plateforme technique permettant l'identification de protéines d'intérêt jusqu'à leur sélection et utilisation dans un test de diagnostic.

Des brevets portant à la fois sur la plateforme génomique et ses applications sont déjà accordés aux Etats-Unis et en Europe. Ces brevets couvrent non seulement la mise au point et la conception d'outils de recherche, notamment des biopuces, mais aussi leurs applications en diagnostic.

Développement et portefeuille de produits :

Diaxonhit possède une solide expertise dans le développement de tests de diagnostic in vitro depuis l'étape de définition des futurs produits jusqu'à leur industrialisation et enregistrement réglementaire. A ce jour, Diaxonhit développe principalement les diagnostics suivants :

- EHT Dx15, un test tissulaire pour le cancer de la thyroïde, qui permet d'identifier le caractère malin ou bénin d'un nodule thyroïdien indéterminé, à partir d'un échantillon prélevé par cytoponction à l'aiguille fine.
- BJI Inoplex, un test pour la détection sérologique des infections chez des porteurs de prothèse de hanche ou de genou.

Dans le domaine thérapeutique, Diaxonhit poursuit ses travaux en collaboration avec Allergan, moyennant une rémunération annuelle fixe à laquelle s'ajoute la facturation de prestations spécifiques. Diaxonhit et Allergan ont d'ores et déjà convenu que cette collaboration s'achèverait fin 2014, Allergan concentrant ses efforts de développement sur les molécules déjà issues de ces travaux. Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir des paiements d'étape au fur et à mesure de l'avancement avec succès de ces développements, et des redevances si ces molécules sont commercialisées.

2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés sont établis conformément à la réglementation française en vigueur (Règlement 99-02) en application des principes fondamentaux (image fidèle, comparabilité, continuité d'activité, régularité, sincérité, prudence, indépendance des exercices, permanence des méthodes). Le Groupe dispose d'une trésorerie et d'un accès à des financements (voir notes 4.1 et 33.1) suffisants pour poursuivre son développement au cours des douze prochains mois. Il présente dans son bilan au 31 décembre 2013 des disponibilités et valeurs mobilières de placement d'un montant total de 5,7 millions d'euros (cf Note 13) investis en FCP monétaires à valeur liquidative quotidienne et faible volatilité et comptes à terme, auprès de la Société Générale, de la BNP Paribas et du CIC en France.

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de différer de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

2.2. Périmètre et principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la maison mère Diaxonhit et de ses filiales : InGen en France, GAMMA en Belgique et Exonhit Therapeutics Inc. aux Etats Unis. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

La comparabilité des comptes 2012 et 2013 n'est pas possible en raison de l'acquisition du groupe InGenBiosciences en décembre 2012. Afin d'assurer cette comparabilité, des comptes pro-forma 2012 sont présentés en note 5.

2.3. Conversion des comptes des filiales étrangères

Les états financiers des filiales étrangères exprimés en devise locale sont convertis en euros de la façon suivante:

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

2.4. Opérations en devises

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couverture sont constatés en résultat de la période.

En ce qui concerne les pertes de change latentes liées à la conversion des créances à long terme entre Diaxonhit et sa filiale américaine, une augmentation des pertes de change latentes a été comptabilisée en écart de conversion dans les capitaux propres consolidés au 31 décembre 2013 pour un montant de K€ 222.

Au 31 décembre 2012, il avait été constaté une provision de K€ 122.

2.5. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation du Groupe proviennent principalement des activités liées :

- à la commercialisation des produits de Diagnostic In Vitro, réalisée par la filiale InGen, sur un territoire couvrant essentiellement la France, le Benelux et la Corée ;
- à la recherche et développement menée par Diaxonhit.

Les produits d'exploitation du Groupe, issus de l'activité de commercialisation des produits de Diagnostic In Vitro

Ils sont constitués principalement par les ventes de produits de Diagnostic In Vitro (réactifs et automates) et par la facturation aux laboratoires publics et privés, clients du groupe, des interventions du service après-vente réalisées sur les automates mis à disposition ou vendus.

- Les revenus liés à la vente des réactifs et des automates sont reconnus en comptabilité au moment du transfert de propriété, c'est-à-dire en général au moment de leur expédition,
- Les prestations de service après-vente donnant lieu à facturation, sont quant à elles comptabilisées en fonction de l'avancement des travaux réalisés. Les facturations relatives à des prestations non encore réalisées sont inscrites au bilan en produits constatés d'avance.

Les produits d'exploitation du Groupe, issus des activités de Recherche et Développement

Ils incluent des produits de recherche et développement, des produits liés aux ventes de services et des subventions reçues d'organismes publics.

Les produits de recherche et développement sont principalement issus de contrats de recherche signés entre le Groupe et des partenaires pharmaceutiques ou diagnostiques. L'objet et la durée des contrats sont variables. Ces contrats peuvent couvrir des étapes différentes de processus de recherche et développement d'un médicament ou d'un diagnostic. Certains contrats sont concentrés sur un stade particulier du processus de recherche et développement, comme la toxicologie, alors que d'autres couvrent tout le processus de recherche et développement des produits diagnostiques ou thérapeutiques. Selon ces contrats, le Groupe reçoit en général les différents types de paiements suivants :

- un montant non remboursable à la signature du contrat : ce montant est immédiatement enregistré en chiffre d'affaires dès lors que sa recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ce montant est enregistré en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat ;

- des paiements de recherche et développement : ces montants sont en général reçus trimestriellement. Soit ils sont liés au nombre de personnes dédiées par le Groupe au programme de recherche, soit ils représentent un montant forfaitaire. Dans le premier cas, à partir du moment où le nombre de personnes dédiées correspond à celui stipulé dans le contrat, le montant est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la période de développement correspondante. Dans le deuxième cas, il est en **général** appliqué un taux de marge estimé sur la totalité de la prestation, et le chiffre d'affaires est reconnu en fonction de l'avancement des travaux ;
- des paiements non remboursables liés au franchissement des étapes clés des programmes de recherche et développement : ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat dès qu'ils sont définitivement acquis lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du programme de recherche et développement ne peut pas être démontrée. Dans le cas contraire, ils sont enregistrés en chiffre d'affaires à la date de franchissement de l'étape clé.

Le Groupe inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en produit d'exploitation reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises au Groupe.

Les paiements reçus avant que les critères de reconnaissance du revenu ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.

2.6. Ecarts d'acquisition

Les écarts d'acquisition représentent la différence entre le prix payé et l'évaluation totale des actifs et passifs des entreprises acquises évalués à la date d'acquisition. Les coûts d'acquisition sont incorporés au prix payé pour la détermination des écarts d'acquisition.

Les écarts d'acquisition sont amortis de façon linéaire sur une durée de 10 ans.

Lors de l'arrêté des comptes, le Groupe reconsidère systématiquement la valeur nette comptable des écarts d'acquisition. S'il existe certains changements défavorables, notamment relatif à l'excédent brut d'exploitation, montrant que l'un de ces actifs a perdu de la valeur, le Groupe réalise un test de dépréciation, et calcule la valeur recouvrable de l'actif selon la méthode des flux futurs de trésorerie actualisés, avec une prise en compte d'une valeur terminale fondée sur un taux de croissance à long terme des produits. Si la valeur recouvrable ainsi évaluée se révèle inférieure à la valeur nette comptable, le Groupe comptabilise un amortissement exceptionnel dans le poste « Amortissement des écarts d'acquisition », égal à la différence entre la valeur nette comptable de l'écart d'acquisition et sa valeur recouvrable.

2.7. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités et d'amortissement d'immobilisation sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. A compter de l'exercice 2008, le crédit d'impôt recherche est uniquement fonction du volume des frais de recherche et développement. De plus, l'état offre la possibilité de demander le remboursement anticipé de ces crédits. Le montant du crédit d'impôt recherche comptabilisé en produits d'impôts au titre de l'exercice 2013 s'élève à K€ 1 137 contre K€ 943 au titre de l'exercice 2012.

Les projets de développement en cours acquis qui sont identifiables et évaluables de manière fiable, sont comptabilisés séparément en immobilisations incorporelles indépendamment de la méthode appliquée par le groupe, s'ils satisfont aux conditions de définition et de comptabilisation de l'article 311-3 du règlement n° 99-03.

2.8. Immobilisations incorporelles

Elles sont composées :

- de logiciels, amortis selon le mode linéaire sur des durées variant de 1 à 3 ans,
- de licences, de brevets acquis et de marques, amortis selon le mode linéaire sur des durées respectives de 3 ans à 10 ans,
- des actifs provenant de la société Ingen BioSciences, identifiés dans le cadre de l'allocation de l'écart d'acquisition et amortis sur 10 ans à compter de la date du début de leur commercialisation.

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque le Groupe démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers de la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement soit de trois ou cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque le Groupe démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieure à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, le Groupe reconsidère systématiquement la valeur nette comptable des immobilisations incorporelles. S'il existe des facteurs internes ou externes montrant que l'un de ces actifs a perdu de la valeur, le Groupe réalise un test de dépréciation, et calcule la juste valeur de l'actif selon la méthode des flux futurs de trésorerie actualisés. Si la juste valeur ainsi évaluée se révèle inférieure à la valeur nette comptable, le Groupe comptabilise une dépréciation exceptionnelle égale à la différence entre la valeur nette comptable de l'immobilisation incorporelle et sa juste valeur.

2.9. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée d'utilité des biens, selon les modalités suivantes :

	Méthode	Durée
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 ans
Outillage industriel (automates DMDIV)	Linéaire	1 à 3 ans
Matériel de bureau	Linéaire	5 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère au Groupe les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

Un amortissement exceptionnel des immobilisations corporelles est enregistré lorsqu'il apparaît que leurs valeurs nettes comptables sont, de façon irréversible, supérieures aux flux futurs de trésorerie actualisés dégagés par leur exploitation.

2.10. Stocks

Les stocks sont évalués suivant la méthode du coût unitaire moyen pondéré. La valeur brute des marchandises et approvisionnements comprend le prix d'achat et les frais accessoires.

Une provision pour dépréciation des stocks, égale à la différence entre la valeur brute et la valeur de réalisation, est comptabilisée lorsque cette valeur brute est supérieure. Une attention particulière est portée sur la date de péremption des produits stockés.

2.11. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur valeur historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

2.12. Trésorerie, équivalents de trésorerie et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités et équivalents de disponibilités sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

2.13. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC (cf note 16).

2.14. Risque de crédit et risque de concentration

Le Groupe opère dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques. Il assure le développement des produits jusqu'à leur commercialisation dont la filiale InGen S.A. réalise la majorité du chiffre d'affaires.

Un risque de concentration des fournisseurs existe au regard de la situation du Groupe vis-à-vis d'un fournisseur qui représente 78,5% des produits d'exploitation du Groupe.

2.15. Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel comprend les événements majeurs intervenus pendant l'exercice comptable et de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise. Ces éléments comprennent principalement des amortissements exceptionnels d'immobilisations.

2.16. Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

2.17. Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée.

2.18. Options et bons de souscription d'actions

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

2.19. Droit individuel à la formation (DIF)

Les dépenses engagées au titre du DIF constituent une charge de la période et ne donnent donc lieu à aucune provision. Une mention est faite dans l'annexe du volume d'heures à la clôture de l'exercice de la part ouverte des droits avec indication du volume d'heures n'ayant pas fait l'objet de demandes de salariés.

3. ACCORD DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT – PARTENARIAT AVEC ALLERGAN

Le 20 décembre 2002, le Groupe a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (« Allergan »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au New York Stock Exchange. La collaboration avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En rémunération des efforts de recherche réalisés par le Groupe dans le cadre de cette collaboration, Allergan effectue des paiements annuels de recherche et développement. Le Groupe peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, le Groupe recevra des redevances sur les ventes de produits issus de cette collaboration.

Le Groupe dispose d'une option pour exercer les droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration dans le champ d'applications autres que la douleur, l'ophtalmologie et les maladies neurodégénératives. Ces droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration cessent en cas de non-respect des clauses contractuelles. En cas d'exercice de ces options, Diaxonhit recevra une part des profits sur tous les médicaments commercialisés faisant l'objet des options exercées.

Cette collaboration avait initialement une durée de cinq ans. Allergan et le Groupe ont conclu un certain nombre d'avenants en étendant la durée. Diaxonhit et Allergan ont d'ores et déjà convenu que cette collaboration s'achèverait fin 2014, Allergan concentrant ses efforts de développement sur les molécules déjà issues de ces travaux. Diaxonhit restera cependant éligible à recevoir des paiements d'étape au fur et à mesure de l'avancement avec succès de ces développements, et des redevances si ces molécules sont commercialisées par Allergan.

Dans le même temps, un accord de conseil avait été signé en mars 2008 avec les fondateurs du Groupe qui continuent à soutenir l'effort de recherche entrepris. Cet accord a été prolongé pour une durée similaire à celle des avenants au contrat avec Allergan et prend fin en 2014.

4. ELEMENTS MARQUANTS DE L'EXERCICE 2013

4.1. Mise en place d'un PACEO

Le 14 janvier 2013, Diaxonhit a mis en place un PACEO avec Société Générale, faisant ainsi usage de la délégation qui lui a été conférée par l'assemblée générale du 14 décembre 2012. Ce financement a pour objectif d'accompagner le développement futur du Groupe.

Société Générale a souscrit des bons d'émission d'actions ("BEA"), exerçables au gré de Diaxonhit, lui permettant de réaliser des augmentations de capital successives dans la limite de 6 875 000 actions (soit 12,4% du capital actuel). Diaxonhit décidera de ces émissions d'actions au cours des 3 prochaines années, par tranches de 1 500 000 actions au maximum (soit 2,6% du capital au 31 décembre 2013). Le prix de souscription fera ressortir une décote de 8% par rapport au cours moyen pondéré des 3 séances de bourse précédant sa fixation. Les actions nouvelles sont destinées à être cédées sur le marché, Société Générale n'ayant pas vocation à les conserver.

Dans le cadre de ce PACEO®, Diaxonhit a procédé à l'émission de :

- 500 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,94 euro le 25 janvier 2013,
- 500 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,65 euro le 10 juin 2013, et
- 500 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,61 euro le 15 juillet 2013

Les fonds ainsi levés ont été affectés au financement de l'activité.

4.2. BMS - Allergan

Le 6 février 2013, le Groupe a annoncé avoir été informée par Allergan de la décision de Bristol- Myers Squibb (BMS) de ne pas poursuivre ses travaux de développement de l'EHT/AGN 0001, une molécule issue de la collaboration avec Allergan dans le traitement de la douleur neuropathique, et de rendre ce programme à Allergan. Les raisons de cette décision n'ont pas été communiquées au Groupe.

Cette décision n'a pas d'incidence sur les fondamentaux du groupe, en particulier elle n'aura pas d'impact sur le chiffre d'affaires récurrent et sur l'activité principale dans le diagnostic. Elle ne remet pas en cause non plus la longue collaboration scientifique avec Allergan, et notamment la poursuite des projets de développement en cours.

4.3. Diaxonhit et XDx signent un protocole d'accord de licence exclusive pour la commercialisation en Europe d'AlloMap®, un test de diagnostic sanguin pour le suivi des transplantés cardiaques

Fin juin 2013, Diaxonhit et XDx, une société américaine de diagnostics moléculaires spécialisée dans le développement de tests non invasifs dans les domaines de la transplantation et des maladies auto-immunes, ont signé un accord exclusif de licence et de commercialisation pour la vente et la réalisation du test d'expression moléculaire AlloMap® en Europe pour une durée de dix ans.

Les actionnaires de Diaxonhit ont approuvé l'émission de bons de souscription et d'actions en faveur de XDx au cours de l'assemblée annuelle qui s'est tenue le 20 juin 2013, finalisant ainsi la dernière étape nécessaire pour l'entrée en vigueur de l'accord.

Selon les clauses du contrat, un paiement initial a été effectué en juin 2013 pour un montant de K€ 775. Ce montant est constitué d'un paiement en numéraire pour K€ 388, déductible des redevances à payer au cours des trois prochaines années et comptabilisé en Charges Constatées d'Avance. Le solde, soit K€ 387, a été payé par émission de 533.200 actions nouvelles en faveur de XDx dans le cadre d'une augmentation de capital réservée, approuvée par l'Assemblée Générale des Actionnaires du 20 juin 2013.

Les éléments financiers du contrat AlloMap® incluent un coût d'acquisition de licence (cf. Note 7) ainsi que des paiements d'étape liés au franchissement de seuils de chiffre d'affaires annuel et des redevances.

4.4. Diaxonhit signe un contrat de recherche avec Boehringer Ingelheim pour la découverte de nouveaux épitopes dans le cancer

Le 3 septembre 2013, le Groupe a annoncé avoir conclu un contrat de services de recherche avec Boehringer Ingelheim pour la découverte et la caractérisation de nouveaux variants d'épissage qui auraient le potentiel d'être des cibles thérapeutiques en oncologie. Dans le cadre de cet accord, Boehringer Ingelheim a également pris une option pour acquérir les droits de recherche, développement et commercialisation de produits thérapeutiques visant les cibles qui auront été identifiées grâce à la plateforme de découverte SpliceArray™ brevetée par Diaxonhit. Boehringer Ingelheim continue ainsi à faire croître son portefeuille de programmes de recherche et développement de médicaments innovants dans le domaine du cancer.

4.5. Diaxonhit renforce son offre dans le domaine du contrôle qualité des laboratoires d'analyse biologique

Le 25 septembre 2013, le Groupe a annoncé renforcer son offre dans le domaine du contrôle qualité des laboratoires d'analyse biologique grâce à la signature par sa filiale de commercialisation InGen, d'un accord exclusif pour la France avec la société belge CODASY, spécialiste des logiciels à destination des laboratoires d'analyse biologique privés et publics.

Fort de ce nouveau partenariat exclusif avec CODASY qui lui permet de mettre en œuvre le logiciel QC Connect, Diaxonhit dispose désormais d'une offre intégrée à destination des laboratoires d'analyse médicale pour la mise en œuvre et la gestion de la qualité. Avec l'intégration de ce nouveau logiciel à son offre de tests de contrôle, Diaxonhit permet aux laboratoires de respecter plus facilement les exigences liées à leur qualification ISO-15189 en faisant appel à un seul fournisseur pour couvrir l'ensemble de leurs besoins.

4.6. Diaxonhit signe un accord de partenariat exclusif avec le groupe japonais TOSOH pour la commercialisation d'automates d'immunoanalyse

Le 16 octobre 2013, le Groupe a annoncé le renforcement son offre dans le domaine de l'immunoanalyse pour les laboratoires d'analyse biologique grâce à la signature par sa filiale de commercialisation InGen, d'un accord de partenariat avec le groupe Japonais Tosoh Europe NV pour la commercialisation d'automates d'immunoanalyse en France métropolitaine et dans les Dom-Tom.

Avec cet accord, le Groupe va pouvoir proposer aux laboratoires d'analyse biologique deux systèmes automatisés de haute performance produits par Tosoh, les AIA360 et AIA900.

En France, avec la forte concentration des laboratoires d'analyse médicale privés liée à la réforme en cours de la biologie médicale, le marché s'oriente vers la mise en œuvre de plateformes centralisées de tests au sein desquels la demande en automates de haute performance, à la fois en termes de cadence, de paramètres et de qualité, est forte. La nouvelle offre de Diaxonhit s'inscrit directement dans ce contexte.

4.7. Diaxonhit réoriente sa R&D et poursuit son recentrage vers le diagnostic de spécialités

Dans le cadre d'une revue stratégique de ses activités de R&D entreprise à la suite de l'intégration réussie du groupe InGen BioSciences acquise en décembre 2012, Diaxonhit a décidé de recentrer l'ensemble de ses efforts humains et financiers sur son nouveau cœur de métier, le diagnostic de spécialités. Avec la fin du programme Allergan, l'activité de recherche est restructurée avec un arrêt des investissements et une réduction des ressources allouées à l'activité thérapeutique.

Les futurs investissements en R&D et en commercialisation cibleront désormais intégralement le domaine diagnostic dans lequel les efforts seront concentrés sur les programmes les plus prometteurs dans les domaines suivants :

- La transplantation avec l'accord de licence exclusive pour la commercialisation en Europe du test d'expression moléculaire Allomap®, dont le lancement commercial est prévu en 2014 ;
- Les maladies infectieuses avec Inoplex, un test pour la détection sérologique des infections chez les porteurs de prothèses, qui fait actuellement l'objet d'une étude clinique de validation préalable à son marquage CE ;
- Le cancer avec Dx15, un test tissulaire pour le cancer de la thyroïde, pour lequel l'identification de la signature vient d'être réalisée avec des résultats prometteurs et sera suivie d'une étude de validation qui sera lancée au premier semestre 2014.

La réallocation des ressources dont dispose le Groupe Diaxonhit sur le cœur de métier, associée à la réorganisation des équipes de R&D, va lui permettre de se concentrer sur le développement des programmes les plus opérationnels tout en maintenant l'objectif d'atteinte de l'équilibre financier. L'impact de cette réorganisation sur les comptes au 31 décembre n'est pas significatif.

5. INFORMATIONS PRO FORMA 2012

L'acquisition d'InGen BioSciences par Diaxonhit ayant eu lieu le 14 décembre 2012, le compte de résultat consolidé du Groupe au 31 décembre 2012 ne reflète que partiellement l'activité d'InGen BioSciences au cours de l'exercice 2012. Le Groupe a donc préparé des informations financières pro-forma reprenant les principaux agrégats du compte de résultat pour l'année 2012, illustrant ce qu'auraient été les comptes du Groupe si l'acquisition d'InGen BioSciences avait eu lieu au 1er janvier 2012.

Ces informations pro-forma reflètent, en raison de leur nature, une situation théorique sur la base des comptes annuels audités de Diaxonhit et InGen BioSciences au 31 décembre 2012, et sur la base de certaines hypothèses et certains retraitements comptables. Elles ne représentent donc pas la situation financière ou les résultats du Groupe pour l'exercice 2012, mais ont une valeur illustrative.

Les principales hypothèses retenues sont :

- Acquisition d'InGen BioSciences comme si elle était intervenue au 1er janvier 2012.
- Ecart d'acquisition initial calculé à la date d'acquisition du 14 décembre 2012 pour un montant de 16,92 millions d'euros.
- Allocation du prix d'acquisition par réévaluation de certains actifs consolidés d'InGen BioSciences (voir la note 6), pour un montant de 12,86 millions d'euros correspondant à des contrats de distribution et relation client, et un montant de 0,98 million d'euros correspondant à des développements de produit propriétaire en cours.
- Amortissement linéaire de l'écart d'acquisition sur 10 ans, entraînant une dotation aux amortissements des écarts d'acquisition de 0,31 million d'euros par an.
- Amortissement linéaire des actifs commerciaux réévalués sur 10 ans, entraînant un accroissement des frais marketing et commerciaux de 1,29 million d'euros par an.
- Amortissement des actifs de développement sur 10 ans, mais seulement à partir de la date de commercialisation des produits en cours de développement, entraînant alors un accroissement des frais de recherche et développement de 0,1 million d'euros par an à partir de cette date.

Les principaux retraitements effectués sont :

- Transferts de montants de certains postes du compte de résultat d'InGen BioSciences vers d'autres postes pour assurer une homogénéité de présentation avec les comptes de Diaxonhit.
- Retraitements comptables de certains postes pour assurer une homogénéité des règles de comptabilisation d'InGen BioSciences avec celles de Diaxonhit. Ces retraitements concernent la comptabilisation des loyers de crédit-bail, des indemnités de fin de carrière, des écarts de change, des frais de recherche et développement, des écarts d'acquisition antérieurs à l'opération et des coûts d'acquisition liés à l'opération.
- Prise en compte des amortissements de l'écart d'acquisition et des actifs réévalués.

Informations financières pro-forma

	Diaxonhit	InGen BioSciences	Ajustements et retraitements			Pro-forma
	2012 (audités)	du 01/01/12 au 14/12/12	Uniformisation avec les comptes de Diaxonhit	Amortissement de Goodwill et des immobilisations incorporelles	Total des ajustements et retraitements	2012
	(en milliers d'Euros)					
Ventes de produits de diagnostic in vitro	691	23 125	(34)		(34)	23 781
Produits de recherche et développement	4 375	-	(0)		(0)	4 375
Autres produits	16	736	(736)		(736)	16
Subventions de recherche et développement	305	-	144		144	449
Total des produits	5 387	23 861	(627)	-	(627)	28 621
Coût d'achat des marchandises	(449)	(13 783)	38		38	(14 195)
Dépenses de recherche et développement	(6 983)	(442)	(554)		(554)	(7 978)
Frais marketing et commerciaux	(898)	(5 428)	(46)	(1 286)	(1 332)	(7 658)
Frais généraux et administratifs	(3 531)	(3 940)	1 358		1 358	(6 113)
Total des dépenses opérationnelles	(11 412)	(9 810)	759	(1 286)	(527)	(21 749)
Résultat opérationnel	(6 474)	268	169	(1 286)	(1 117)	(7 323)
Produits (frais) financiers (net)	16	(25)	(14)		(14)	(23)
Gain (perte) de change	(184)	249	37		37	102
Produits (charges) exceptionnels (net)	-	26	153		153	179
Résultat avant impôt	(6 642)	518	345	(1 286)	(941)	(7 065)
Produits (charge) d'impôts	943	-	196		196	1 139
Dotations aux amortissements des écarts d'acquisition	(71)	(56)	56	(237)	(181)	(308)
Résultat net	(5 770)	461	597	(1 523)	(926)	(6 235)

6. ECARTS D'ACQUISITION

Suite à l'acquisition du groupe InGen Biosciences le 14 décembre 2012, l'écart d'acquisition initial n'avait pas été alloué dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2012. Cette allocation a été réalisée sur l'exercice 2013 et figure ci-dessous.

Allocation du prix d'acquisition

Le Groupe a identifié la liste des principaux actifs inclus dans le périmètre du groupe InGen BioSciences, dont la valeur comptable n'est pas représentative de la juste valeur ou sans valeur comptable à savoir les contrats de distribution et les relations clients, et le développement en cours.

Pour chacun de ces actifs identifiés, la méthode suivante a été appliquée :

- **Contrat de Distribution et relations clients**

La valeur du contrat de distribution a été estimée sur la base des flux futurs générés par la vente des produits sous-jacents. Ces actifs sont amortis linéairement sur une durée de 10 ans.

- **Développement en cours**

La valeur du développement en cours a été estimée sur la base des flux futurs générés par la concession de licence attribuable à la technologie existante à la date d'acquisition. Cet actif sera amorti linéairement sur une durée de 10 ans à compter de la date de commercialisation et est actuellement comptabilisé en immobilisation en cours.

Les ajustements suivants ont été ainsi été apportés aux actifs consolidés :

(en K€)	Juste valeur
Contrats de distribution et relation client	12 863
Développements en cours	979
Total valeur allouée	13 842

Après allocation, le goodwill (écart d'acquisition) issu de l'acquisition du groupe InGen Biosciences s'élève à K€ 3 078 et a été déterminé comme suit :

(en K€)	Valeur historique	Ajustement de juste valeur	Juste valeur
Immobilisations incorporelles	598	13 842	14 440
Immobilisations corporelles	764	-	764
Impôts différés actifs	-	4 613	4 613
Trésorerie	5 569	-	5 569
Autres actifs	7 226	-	7 226
Provisions pour risques et charges	(225)	-	(225)
Dettes financières	(2 508)	-	(2 508)
Impôts différés passifs	-	(4 613)	(4 613)
Autres passifs	(8 708)	-	(8 708)
Actif net acquis d'Ingen BioSciences à la date d'acquisition	2 715	13 842	16 557
% Acquis			100%
Quote-part acquise à la date d'acquisition			16 557
Prix d'acquisition des titres			19 635
Goodwill			3 078

Il est amorti de façon linéaire sur une durée de 10 ans. La charge d'amortissement comptabilisée sur l'exercice 2013 s'élève à K€250, y compris un montant de K€57 correspondant à la correction de l'amortissement qui aurait été enregistré au 31 décembre 2012 si l'allocation du Goodwill avait été faite dès 2012, et avait permis d'identifier les contrats de distribution et les relations clients, et le développement en cours.

Aucun indice de perte de valeur n'a été identifié au 31 décembre 2013.

7. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'euros)

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES VALEUR BRUTE	31.12.2012	VARIATIONS		CTA	BILAN
		Augmentation	Diminution		Fin Exercice 31.12.2013
Licences, brevets, logiciels, marques	1 721	422	13	-	2 130
Immobilisations en cours	1	-	1	-	-
Contrat de distribution et relation client	-	12 863	-	-	12 863
Développement en cours	-	979	-	-	979
TOTAL VALEUR BRUTE	1 722	14 264	14	-	15 972

CTA : Variation de change

AMORTISSEMENTS	31.12.2012	VARIATIONS		CTA	BILAN
		Dotations	Reprises		Fin Exercice 31.12.2013
Licences, brevets, logiciels, marques	1 123	141	13	-	1 250
Contrat de distribution et relation client	-	1 340	-	-	1 340
TOTAL AMORTISSEMENTS	1 123	1 481	13	-	2 590

TOTAL VALEUR NETTE	599	12 783	1	-	13 382
---------------------------	------------	---------------	----------	---	---------------

L'augmentation des immobilisations incorporelles comprend principalement l'acquisition d'une licence AlloMap® pour un montant de 387 K€, dont l'amortissement commencera à la date de commercialisation, sur une durée de dix ans, ainsi que les actifs provenant de la société Ingen BioSciences, identifiés dans le cadre de l'allocation du Goodwill (Note 6), à savoir les contrats de distribution, les relations clients, les technologies pour un montant total de K€ 12 863 et les actifs de recherche et développement pour K€ 979.

Les charges d'amortissement se sont élevées à K€ 1 481 pour l'exercice clos les 31 décembre 2013, et sont principalement présentées sur la ligne « Frais marketing et commerciaux » du compte de résultat.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissement) s'analysent comme suit :

IMMOBILISATIONS CORPORELLES VALEUR BRUTE	31.12.2012	VARIATIONS		CTA	BILAN Fin Exercice 31.12.2013
		Augmentation	Diminution		
Installation agencements divers	3 795	3	1 351	5	2 452
Equipements de laboratoire	3 449	50	137	0	3 367
Automates DMDIV	1 240	463	594	-	1 108
Matériel de bureau et informatique	1 223	42	171	1	1 094
Autres immobilisations corporelles	20	-	0	-	20
Immobilisations en cours	2	-	1	-	0
TOTAL VALEUR BRUTE	9 730	558	2 254	6	8 041

AMORTISSEMENTS	31.12.2012	VARIATIONS		CTA	BILAN Fin Exercice 31.12.2013
		Dotations	Reprises		
Installation agencements divers	3 234	101	1 314	5	2 025
Equipements de laboratoire	3 312	104	132	0	3 289
Automates DMDIV	854	341	539	-	656
Matériel de bureau et informatique	1 090	85	171	1	1 004
Autres immobilisations corporelles	16	3	0	-	19
TOTAL AMORTISSEMENTS	8 507	634	2 157	6	6 992

TOTAL VALEUR NETTE	1 223	(76)	96	0	1 048
---------------------------	--------------	-------------	-----------	----------	--------------

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2013, les dotations aux amortissements s'élèvent à K€ 634, et sont principalement présentées sur la ligne « Frais marketing et commerciaux ».

Les instruments de Diagnostic In Vitro, mis à disposition par InGen auprès des laboratoires privés et publics, clients du groupe, sont soit directement acquis par le Groupe, soit financés au travers de contrats de crédit-bail. Les instruments de Diagnostic In Vitro financés par crédit bail se déclinent comme suit :

Crédits Bails dédiés aux instruments DMDIV	31.12.2012	Augmentation	Diminution	31.12.2013
VALEUR BRUTE	668	148	467	349
AMORTISSEMENTS	306	227	446	87
TOTAL VALEUR NETTE	362	(79)	21	262

9. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent principalement aux dépôts de garantie pour K€ 215 et à un contrat de liquidité mis en place en mai 2009 pour K€ 200 dont le solde en liquidité est de K€ 83 au 31 décembre 2013. Une provision pour dépréciation a été comptabilisée suite à l'état des lieux de sortie des anciens locaux de la société InGen Biosciences.

10. STOCKS

Au 31 décembre 2013, les stocks sont principalement constitués des produits de Diagnostics In Vitro (réactifs), de pièces détachées et d'automates pour un montant de K€ 1 480, en lien avec l'activité de commercialisation d'InGen.

11. CREANCES CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2013, elles s'élèvent à K€ 6 000 en valeur brute. Elles sont diminuées d'une provision pour dépréciation de K€ 203, pour atteindre un montant de valeur nette de K€ 5 797.

Elles sont principalement constituées au 31 décembre par :

- des créances vis-à-vis de la société Allergan pour un montant de K€ 499 ;
- des créances vis-à-vis de l'ensemble des clients d'InGen pour un montant net de K€ 5 188.

12. AUTRES CREANCES A COURT TERME

Les autres créances à court terme comprennent :

(en milliers d'euros)	31.12.2013	31.12.2012
Créances de TVA.....	960	1 529
Crédit d'impôt recherche.....	1 157	1 159
Charges constatées d'avance.....	723	771
Avances au personnel.....	16	14
Fournisseurs, acomptes versés, avoirs à recevoir, débiteurs divers.....	81	87
Produits à recevoir.....	0	91
Total autres créances à court terme.....	2 978	3 651

Les créances de TVA de l'exercice 2013 comprennent essentiellement la TVA à récupérer sur prestations de services (K€ 191), la TVA sur factures non parvenues (K€ 279) et la TVA sur article 259B (K€ 338) provenant majoritairement de refacturations avec la filiale américaine (cette TVA fait l'objet d'une auto-liquidation et impacte donc aussi le passif du bilan au poste « dettes fiscales et sociales » (cf Note 21)) et un crédit de TVA de K€ 131 dont une demande de remboursement de K€ 100.

La Loi de Finances Rectificative pour 2008 a instauré un remboursement accéléré des Crédits Impôts Recherche antérieurs à 2009. Cette mesure a été reconduite chaque année depuis 2009. Ce crédit est donc inscrit en « autres créances à court terme ». Il s'élève à K€ 1 157 au titre de 2013.

Les charges constatées d'avance sont essentiellement dues à l'avance sur les royalties du contrat XDX pour K€ 388 et K€ 102 de loyers pour les bureaux. Au total, K€ 723 ont été comptabilisés en charges constatées d'avances sur l'exercice 2013.

13. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT, TRESORERIE, ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Les valeurs mobilières de placement, la trésorerie, et équivalents de trésorerie se détaillent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2013	2012
Valeurs mobilières de placement.....	2 546	3 143
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	3 147	6 659
Total des disponibilités et valeurs mobilières de placement	5 693	9 802

Au 31 décembre 2013, les valeurs mobilières de placement sont composées de :

- SICAV de trésorerie pour un montant de K€ 103,
- comptes à terme non bloqués pour un montant de K€ 2 443.

La trésorerie du Groupe n'est investie que dans des fonds de haute qualité dont la liquidité est raisonnablement garantie. Il n'y a aucun risque identifié à ce jour.

Compte tenu de nos activités, une partie de la trésorerie est constituée de dollars américains.

14. CAPITAUX PROPRES

14.1. Capital social actuel

Au 31 décembre 2013, le capital social du Groupe est composé de 58.379.560 actions d'une valeur nominale de € 0,016, toutes de même catégorie.

Au cours de l'exercice 2013, 3.002.795 actions nouvelles ont été émises, dont :

- 1.500.000 actions résultant de l'exercice de 1.500.000 bons d'émission d'actions par la Société Générale dans le cadre du Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Option (PACEO) ;
- 944.211 actions résultant de l'émission d'actions nouvelles dans le cadre d'une augmentation de capital (loi « TEPA ») ;
- 5.500 actions résultant de l'acquisition et l'émission d'actions attribuées gratuitement ;
- 19.884 actions nouvelles issues de l'exercice de 198.840 bons de souscription d'actions émis et attribués gratuitement aux actionnaires le 14 décembre 2012 ;
- 533.200 actions nouvelles issues de l'exercice de 775 bons de souscription d'actions par la société XDx.

Le Tableau ci-après présente l'évolution du capital social au cours de l'exercice 2013 :

Date de réalisation de l'opération	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Frais imputés sur la prime d'émission	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
1^{er} janvier 2013	Ouverture de l'exercice						886.028,24 €	55.376.765	0,016 €
28 janvier 2013	PACEO (premier tirage)	500.000	8.000,00 €	462.000 €	470.000 €	80.449 €	894.028,24 €	55.876.765	0,016 €
31 janvier 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	6.949	111,18 €	13.439,37 €	13.550,55 €	0,00 €	894.139,42 €	55.883.714	0,016 €
28 février 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	2.128	34,05 €	4.115,55 €	4.149,60 €	0,00 €	894.173,47 €	55.885.842	0,016 €
15 mars 2013	Acquisition d'actions gratuites	3.000	48,00 €	0,00 €	48,00 €	0,00 €	894.221,47 €	55.888.842	0,016 €
31 mars 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	1.115	17,84 €	2.156,41 €	2.174,25 €	0,00 €	894.239,31 €	55.889.957	0,016 €
30 avril 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	379	6,06 €	732,99 €	739,05 €	0,00 €	894.245,37 €	55.890.336	0,016 €

Date de réalisation de l'opération	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Frais imputés sur la prime d'émission	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
24 mai 2013	Augmentation de capital réservée (Loi TEPA)	125.672	2.010,75 €	92.243,25 €	94.254,00 €	0,00 €	896.256,13 €	56.016.008	0,016 €
24 mai 2013	Acquisition d'actions gratuites	2.500	40,00 €	0,00 €	40,00 €	0,00 €	896.296,13 €	56.018.508	0,016 €
31 mai 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	5.819	93,10 €	11.253,95 €	11.347,05 €	0,00 €	896.389,23 €	56.024.327	0,016 €
7 juin 2013	Augmentation de capital réservée (Loi TEPA)	120.000	1.920,00 €	88.080,00 €	90.000,00 €	15.724 €	898.309,23 €	56.144.327	0,016 €
10 juin 2013	PACEO (deuxième tirage)	500.000	8.000,00 €	317.000,00 €	325.000,00 €	2.770 €	906.309,23 €	56.644.327	0,016 €
21 juin 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	533.200	8.531,20 €	378.465,36 €	386.996,56 €	0,00 €	914.840,43 €	57.177.527	0,016 €
30 juin 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	601	9,62 €	1.162,33 €	1.171,95 €	0,00 €	914.850,05 €	57.178.128	0,016 €
16 juillet 2013	PACEO (troisième tirage)	500.000	8.000,00 €	297.000,00 €	305.000,00 €	62.888 €	922.850,05 €	57.678.128	0,016 €
31 juillet 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	656	10,50 €	1.268,70 €	1.279,20 €	0,00 €	922.860,54 €	57.678.784	0,016 €
31 août 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	755	12,08 €	1.460,17 €	1.472,25 €	0,00 €	922.872, 62 €	57.679.539	0,016 €
30 septembre 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	463	7,41 €	895,44 €	902,85 €	0,00 €	922.880,03 €	57.680.002	0,016 €
28 octobre 2013	Augmentation de capital réservée (Loi TEPA)	698.539	11.176,62 €	428.902,95 €	440.079,57 €	6.102 €	934.056,66 €	58.378.541	0,016 €
31 octobre 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	136	2,18 €	263,02 €	265,20 €	0,00 €	934.058,83 €	58.378.677	0,016 €
31 décembre 2013	Exercice de bons de souscription d'actions	883	14,13 €	1.707,72 €	1.721,85 €	0,00 €	934.072,96 €	58.379.560	0,016 €
31 décembre 2013	Clôture de l'exercice						934.072,96 €	58.379.560	0,016 €

14.2. Capital potentiel

Au 31 décembre 2013, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises est de 12.042.260 actions correspondant à :

- la levée des options de souscription d'actions attribuées : 823.394 actions ;
- l'acquisition des actions gratuites non encore acquises : 459.224 actions ;

- l'exercice de bons de souscription d'actions attribués aux membres du conseil de surveillance : 168.826 actions ;
- l'exercice de bons d'émission d'actions attribués à la Société Générale (PACEO) : 5.375.000 actions ;
- l'exercice de bons de souscription d'action attribués aux actionnaires du Groupe le 14 décembre 2012 : 4.231.716 actions ;
- l'exercice de bons de souscription d'actions attribués à la société XDx : 984.100 actions.

Au 31 décembre 2013, le capital à émettre potentiellement représente environ 20,63 % du capital social du Groupe sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Options de souscription d'actions

Au 31 décembre 2013, le Groupe a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées, qu'elles soient exerçables ou non encore exerçables, donnent droit à la souscription.

Libellé du plan	Date de l'octroi	Prix exercice du plan (€)	Délai fiscal	Date échéance du plan	Nombre options attribuées initialement	Nombre options radiées	Nombre options exercées	Solde options	Nombre d'options non encore acquises	Nombre d'options exerçables
Plan 1998	27/01/99	0,016	27/01/04	27/01/09	238.000	-109.000	-129.000	0	0	0
Plan 2000	09/05/00	1,25	09/05/04	09/05/10	441.000	-84.000	-357.000	0	0	0
Plan 2000	08/01/01	4,30	08/01/05	08/01/11	60.000	-56.500	-3.500	0	0	0
Plan 2000	29/03/01	4,30	29/03/05	29/03/11	189.000	-131.350	-57.650	0	0	0
Plan 2000	05/03/02	3,75	05/03/06	05/03/12	308.900	-136.700	-172.200	0	0	0
Plan 2000	09/07/02	3,75	09/07/06	09/07/12	54.900	-12.600	-42.300	0	0	0
Plan 2001	03/12/02	3,75	03/12/06	03/12/12	77.000	-34.500	-42.500	0	0	0
Plan 2001	31/03/03	3,75	31/03/07	31/03/13	201.300	-131.140	-70.160	0	0	0
Plan 2001	05/12/03	3,75	05/12/07	05/12/13	13.000	-12.200	-800	0	0	0
Plan 2001	31/03/04	3,75	31/03/08	31/03/14	252.392	-108.199	-46.690	97.503	0	97.503
Plan 2005	17/11/05	2,89	17/11/09	17/11/15	21.000	0	0	21.000	0	21.000
Plan 2005	09/03/06	6,11	09/03/10	09/03/16	5.298	-2.700	0	2.598	0	2.598
Plan 2005	09/01/07	7,73	09/01/11	09/01/17	15.000	-15.000	0	0	0	0
Plan 2005	02/03/07	7,58	02/03/11	02/03/17	51.792	-28.722	0	23.070	0	23.070
Plan 2005	22/06/07	8,70	22/06/11	22/06/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	13/12/07	5,04	13/12/11	13/12/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	18/03/08	3,15	18/03/12	19/03/18	80.100	-55.500	0	24.600	0	24.600
Plan 2005	19/05/08	4,87	19/05/12	20/05/18	2.790	-2.130	0	660	0	660
Plan 2008	03/07/08	4,87	04/07/12	05/07/18	60.000	0	0	60.000	0	60.000
Plan 2009	01/04/09	2,60	01/04/13	02/04/19	79.900	-51.900	0	28.000	0	28.000
Plan 2010	22/02/10	3,22	22/02/14	23/02/20	35.000	0	0	35.000	0	35.000
Plan 2010	18/03/10	3,34	18/03/14	19/03/20	105.000	-14.500	0	90.500	0	90.500
Plan 2010	14/05/10	3,10	14/05/14	14/05/20	31.000	0	0	31.000	0	31.000
Plan 2011	15/03/11	2,45	15/03/15	16/03/21	140.931	-71.016	0	69.870	23.310	46.560
Plan 2011	24/05/11	2,01	24/05/15	25/05/21	55.000	-25.000	0	30.000	10.002	19.998
Plan 2012	18/04/12	1,31	18/04/16	19/04/22	171.865	-31.541	0	140.324	93.567	46.757
Plan 2013	04/04/13	0,88	04/04/17	05/04/23	169.269	0	0	169.269	169.269	0
					2.883.437	-1.138.243	-921.800	823.394	296.148	527.246

Actions gratuites

Dans le cadre des autorisations votées par les actionnaires, le Directoire du Groupe a attribué gratuitement un nombre total de 1.446.619 actions.

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions gratuites d'actions sont le cas échéant conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Compte tenu de la réalisation des critères d'acquisition, le nombre total d'actions définitivement acquises à l'issue de la période de deux ans est de 465.025. 459.224 actions non encore acquises sont susceptibles d'être émises et 522.370 ont été annulées, les critères d'acquisition n'ayant pas été atteints.

Date de l'assemblée ayant autorisé	Date d'attribution	Date d'acquisition	Date de cessibilité	Nombre de droits attribués	Nombre de droits annulés	Solde de droits	Nombre d'actions acquises
09/09/05	17/11/05	19/11/07	17/11/09	240.000	-13.600	0	226.400
09/09/05	09/03/06	10/03/08	09/03/10	176.900	-82.500	0	94.400
09/09/05	18/12/06	18/12/08	18/12/10	123.000	-100.000	0	23.000
09/09/05	02/03/07	02/03/09	02/03/11	32.300	-16.800	0	15.500
09/09/05	22/06/07	22/06/09	22/06/11	13.000	-11.000	0	2.000
09/09/05	13/12/07	13/12/09	13/12/11	3.000	0	0	3.000
09/09/05	18/03/08	18/03/10	18/03/12	110.500	-77.500	0	33.000
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	13.750	-3.450	0	10.300
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	200	-200	0	0
23/05/08	04/07/08	04/07/10	04/07/12	40.000	-20.000	0	20.000
23/05/08	01/04/09	01/04/11	01/04/13	36.525	-16.700	0	19.825
23/05/08	22/02/10	22/02/12	22/02/14	30.000	-30.000	0	0
23/05/08	18/03/10	18/03/12	18/03/14	81.600	-69.500	0	12.100
10/05/10	15/03/11	15/03/13	15/03/15	3.000	0	0	3.000
10/05/10	24/05/11	24/05/13	24/05/15	65.000	-35.000	30.000	0
10/05/10	28/07/11	28/07/13	28/07/15	30.000	-30.000	0	0
10/05/10	18/04/12	18/04/14	18/04/16	85.909	-6.120	79.789	0
02/05/12	04/04/13	04/04/15	04/04/17	361.935	0	361.935	0
				1.446.619	-522.370	459.224	465.025

Bons d'émission d'actions à Société Générale (PACEO)

Le 14 janvier 2013, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution à Société Générale de 6.875.000 bons d'émission d'actions (BEA) dans le cadre du Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Option (PACEO).

Les principales caractéristiques des BEA sont les suivantes :

- prix d'exercice : 92% de la moyenne, pondérée par les volumes, des cours des actions ordinaires du Groupe sur le marché NYSE Alternext à Paris sur la période des 3 dernières séances de bourse (arrondi à la deuxième décimale inférieure) suivant la réception par la Société Générale d'une demande de tirage ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 BEA donnera droit à une 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 14 janvier 2013 au 14 janvier 2016.

Le 22 janvier 2013, le Groupe a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de € 0,94 par action, soit un montant total levé de € 470.000 (dont € 8.000 de valeur nominale et € 462.000 de prime d'émission).

Le 10 juin 2013, le Groupe a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de € 0,65 par action, soit un montant total levé de € 325.000 (dont € 8.000,00 de valeur nominale et € 317.000 de prime d'émission).

Le 16 juillet 2013, le Groupe a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de € 0,61 par action, soit un montant total levé de € 305.000 (dont € 8.000 de valeur nominale et € 297.000 de prime d'émission).

Au 31 décembre 2013, il reste en circulation 5.375.000 BEA donnant droit à l'émission de 5.375.000 actions nouvelles.

Bons de souscription d'actions aux membres du Conseil de surveillance

BSA 2011

Le 4 février 2011, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux membres du Conseil de surveillance de 90.906 bons de souscription d'actions (BSA 2011), 1 bon permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de € 2,28.

Les principales caractéristiques des BSA 2011 sont les suivantes :

- prix d'exercice : € 2,28 ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 bon permet de souscrire 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 4 février 2011 au 4 février 2016.

Au 31 décembre 2013, aucun des BSA 2011 émis le 4 février 2011 n'a été exercé par les bénéficiaires.

BSA 2012

Le 18 avril 2012, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux membres du Conseil de surveillance de 77.920 bons de souscription d'actions (BSA 2012), 1 bon permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de € 1,86.

Les principales caractéristiques des BSA 2012 sont les suivantes :

- prix d'exercice : € 1,86 ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 bon permet de souscrire 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 18 avril 2012 au 18 avril 2017.

Au 31 décembre 2013, aucun des BSA 2012 émis le 18 avril 2012 n'a été exercé par les bénéficiaires.

Au 31 décembre 2013, il reste en circulation 168.826 bons de souscription d'actions attribués aux membres du conseil de surveillance (90.906 BSA 2011 et 77.920 BSA 2012) pouvant donner droit à l'émission de 168.826 actions nouvelles.

Bons de souscription d'actions attribués aux actionnaires du Groupe

Le 14 décembre 2012, l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du Groupe a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux actionnaires du Groupe de 42.552.654 bons de souscription d'actions (BSA Actionnaires) à raison de 10 bons permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de € 1,95.

Les principales caractéristiques des BSA Actionnaires sont les suivantes :

- prix d'émission : gratuit ;
- prix d'exercice : € 1,95 ;
- parité d'exercice : l'exercice de 10 bons permet de souscrire une 1 action nouvelle au prix de € 1,95 ;
- période d'exercice : du 19 décembre 2012 au 14 décembre 2014.

Au cours de la période allant du 1er janvier au 31 décembre 2013, il a été émis et délivré 19.884 actions nouvelles résultant de l'exercice par leurs titulaires de 198.840 BSA Actionnaires donnant droit à 19.884 actions au prix d'exercice de € 1,95 par action, soit un montant total de fonds levés de € 38.773,80 (dont € 318,14 de valeur nominale et € 38.455,66 de prime d'émission).

Au 31 décembre 2013, il reste en circulation 42.317.164 BSA Actionnaires pouvant donner droit à l'émission de 4.231.716 actions nouvelles.

Bons de souscription d'actions attribués à la société XDx

Le 20 juin 2013, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution à la société XDx de 2.075 bons de souscription d'actions (BSA XDx).

Les principales caractéristiques des BSA XDx sont les suivantes :

- prix d'émission : gratuit ;
- parité d'exercice : chaque BSA XDx donne le droit de souscrire pour un prix global d'exercice de € 500 un nombre d'actions égal à la contre-valeur de € 500 d'actions Diaxonhit ; cette contre-valeur est calculée sur la base de la moyenne pondérée par le volumes des cours de l'action du Groupe sur le marché NYSE Alternext à Paris pendant les 20 séances de bourse précédant la décision d'exercice des BSA XDx ;
- période d'exercice : exerçable dès leur émission et pendant 10 ans à compter de leur émission ;
- les BSA XDx sont incessibles.

Le 21 juin 2013, il a été émis et délivré 533.200 actions nouvelles résultant de l'exercice par la société XDx de 775 BSA XDx donnant droit à 533.200 actions au prix d'exercice de € 0,7258 par action, soit un montant total de fonds levés de € 386.996,56 (dont € 8.531,20 de valeur nominale et € 378.465,36 de prime d'émission).

Au 31 décembre 2013 et à titre indicatif, dans l'hypothèse où la contre-valeur obtenue serait de € 0,66, ce qui correspond au cours de clôture de la séance du 31 décembre 2013, un bon de souscription d'actions donnerait droit à 757 actions, soit un montant théorique de 984.100 actions potentiellement émises si tous les bons de souscription d'actions, non encore exercés, étaient exercés à ce prix.

Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité, reprenant l'ancien contrat existant, a été mis en place le 2 septembre 2013 avec la société de bourse Gilbert Dupont. Pour la mise en œuvre de ce contrat, il a été affecté sur le compte de liquidité 117.146 titres et € 45.125 de trésorerie disponible. Les actions rachetées sont comptabilisées en diminution des capitaux propres. La trésorerie disponible est comptabilisée en immobilisations financières.

Au 31 décembre 2013, le compte de liquidité comprend 68.416 titres Diaxonhit et € 82.613,54 de trésorerie disponible.

15. AUTRES FONDS PROPRES

(en milliers d'euros)	31 décembre 2013	31 décembre 2012
Avances conditionnées	999	843
Total	999	843
Dont part à court terme	70	-
Part à long terme.....	929	843

Le Groupe a perçu des avances conditionnées de BPI France (ex-OSEO), organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. Le remboursement de ces avances est déclenché par le dépassement de seuils de chiffre d'affaires définis dans les contrats de financement.

16. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES ET ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les mouvements ayant affecté la provision pour risques et charges sont résumés dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	Réf.	Solde au 1 ^{er} janvier 2013	Dotations de l'exercice 2013	Reprise de l'exercice 2013 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Solde au 31 décembre 2013
- Provision pour retraite	(a)	394	191	-	49	536
- Autres provisions pour risques		108	46	34	-	120
- Provision pour litiges sociaux	(b)	67	121	30	14	144
Total des provisions		569	358	64	63	800

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation	-	358	64	63	-
Résultat financier	-	-	-	-	-

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, les sociétés françaises du groupe versent des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés. La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ. Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite. Le montant de la provision pour Indemnités de Fin de carrière s'élève à K€ 536 au 31 décembre 2013. Le taux d'actualisation au 31 décembre 2013 est de 1,25% contre 1,5% au 31 décembre 2012.

(b) Au 31 décembre 2013, 2 litiges prud'homaux sont en cours et font l'objet d'une provision d'un montant de K€ 144.

17. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les engagements de crédit-bail engendrent la comptabilisation d'une dette financière, représentative des loyers restants à payer par le Groupe. Le tableau suivant renseigne les parts court-terme et long-terme de ces engagements.

(en milliers d'euros)	31/12/2013
Part à moins d'un an	138
Part à plus d'un an.....	124
Total des redevances	262

18. DETTES FINANCIERES

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros.

(en milliers d'euros)	31 décembre 2013	31 décembre 2012
Emprunts bancaires	1 901	2 298
Intérêts courus sur emprunt	9	13
Total	1 910	2 311
<i>Dont part à court terme</i>	<i>510</i>	<i>444</i>
<i>Part à long terme.....</i>	<i>1 399</i>	<i>1 867</i>

La dette financière comptabilisée au 31 décembre 2013 provient principalement de la reprise de la dette d'InGen BioSciences. Cette dette auprès des établissements de crédit a permis au Groupe de financer l'acquisition du produit propriétaire Tetanos Quick Stick® (TQS) intervenue en 2011 et supporter une partie de l'effort de recherche et développement du produit BJI Inoplex®.

19. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2013, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités et équivalents de disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail n'ont pas donné lieu à des provisions conformément au paragraphe 2.13 des principes comptables.

Dans son activité de commercialisation de produits de Diagnostic In Vitro, la devise majoritairement utilisée pour effectuer les achats de marchandises est le dollar américain (USD). Diaxonhit supporte un risque de change qui fait l'objet d'une mise en place d'options de change permettant de le limiter. Les options de change utilisées sont essentiellement de trois natures :

- Les termes accumulateurs Européens quotidiens,
- Les tunnels de change asymétrique
- Les achats à terme

Ces instruments ne sont pas qualifiés d'instruments de couverture. Ces prises de positions engendrent des charges ou produits financiers (Note 26) et engagent la société sur des positions futures (Note 32).

Les termes accumulateurs Européens quotidiens

Le terme accumulateur Européen est une option (sans paiement de prime) permettant à une entreprise structurellement acheteuse de dollars de bénéficier de devises à un cours plus avantageux que le cours de change à terme de marché.

L'option de change définit une période d'accumulation, un montant nominal quotidien, une barrière activante (taux de change euros / dollar), un taux d'accumulation appelé « Strike » (taux de change euros/dollar supérieur au taux de change du jour de l'opération) et un coefficient multiplicateur.

L'option permet d'accumuler quotidiennement, pendant la durée de l'option, des achats en dollars à un taux de change variable fonction des trois scénarii suivant :

- Le taux de change du jour est inférieur à la barrière activante : pas d'accumulation constatée,
- Le taux de change du jour est compris entre la barrière activante et le « strike » : accumulation du montant du nominal au taux « strike »,
- Le taux de change du jour est supérieur au taux « strike » : accumulation du montant du nominal multiplié par le coefficient de l'option au taux « strike ».

Le montant total de devises achetées à terme n'est pas connu à la date de mise en place de l'option.

Les tunnels de change asymétrique Européens

Le tunnel de change asymétrique Européen est une option de change (sans paiement de prime) permettant à une entreprise structurellement acheteuse de dollars de garantir un cours d'achat à une échéance donnée et de bénéficier en partie d'un taux de change plus favorable à la date de l'option le cas échéant. L'option définit un montant nominal de dollars, une date d'échéance de l'opération, un cours minimum garanti, un cours plafond et un coefficient multiplicateur. Trois cas de figure peuvent alors se présenter à la date d'échéance:

- Le cours du jour est inférieur au taux plancher : achat du montant du nominal au taux plancher garanti,
- Le cours du jour est compris entre les taux plancher et plafond : le Groupe peut si il le souhaite acheter le montant nominal au cours du jour,

- Le cours du jour est supérieur au taux plafond : le Groupe achète le montant nominal multiplié par le coefficient de l'option, au taux de change plafond.

Le montant de devises achetées n'est connu qu'à échéance, en fonction du cours de change à l'échéance et d'un ratio déterminé au moment de la signature de l'engagement.

Les achats à terme :

Les achats à terme sont réalisés lorsque les conditions de marché de devises sont favorables au groupe. Le montant d'achat et le taux de change sont connus au moment de la signature de l'engagement. Cet instrument ne permet cependant pas d'améliorer le cours d'achat des dollars par rapport au taux du jour de l'opération.

20. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2013	31 décembre 2012
Fournisseurs	4 095	4 312
Factures non parvenues	1 385	1 558
Fournisseurs d'immobilisation	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 480	5 870

21. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2013	31 décembre 2012
Personnel, rémunération dues et congés payés	704	535
Primes	717	743
Organismes sociaux	1 140	1 138
Dettes fiscales	778	875
Dettes fiscales et sociales	3 339	3 291

Les provisions pour congés payés représentent K€ 417 des K€ 704 du poste personnel.

Les dettes fiscales comprennent principalement de la TVA sur article 259B du CGI (K€ 338) provenant principalement de refacturations de la filiale américaine (cette TVA fait l'objet d'une auto-liquidation et impacte donc aussi l'actif du bilan au poste « autres créances à court terme » (cf Note 12)).

22. PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Les produits constatés d'avance comptabilisés au 31 décembre 2013 s'élèvent à K€ 1 060 par rapport à K€ 1 564 au 31 décembre 2012. Ils correspondent :

- aux travaux de recherche et développement facturés au 2ème semestre 2013 mais dont la réalisation s'effectuera sur le 1er semestre 2014. Ces produits constatés d'avance sont essentiellement composés du montant des facturations émises pour les travaux du trimestre à échoir (cf Note 1). La part relative à la collaboration avec Allergan s'élève à K€ 490 au 31 décembre 2013,
- aux subventions perçues avant le 31 décembre 2013 pour K€ 488, concernant des travaux de recherche et développement dont la réalisation est prévue au cours de l'exercice 2014,
- aux prestations du service après-vente, facturées et non encore réalisées, d'InGen auprès de ses clients pour K€ 5,
- aux prestations de location de la banque antigène pour K€ 77.

23. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

Le Groupe opère dans les domaines du diagnostic et du thérapeutique. Elle couvre les activités allant de la Recherche et Développement jusqu'à la commercialisation des produits.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2013 :

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

(en milliers d'euros)	Au 31 décembre 2013				
	France	Europe (hors France)	U.S.A.	Autres	Total
Ventes de produits de Diagnostic In Vitro	25 003	1 271	-	52	26 326
Produits de recherche et développement	-	-	4 174	-	4 174
Autres produits	248	-	-	-	248
Subventions R&D	468	-	-	-	468
Perte d'exploitation	(6 815)	42	(2)	-	(6 775)
Total des actifs	30 982	325	2 107	-	33 414

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2012 :

(en milliers d'euros)	Au 31 décembre 2012				
	France	Europe (hors France)	U.S.A.	Autres	Total
Ventes de produits de Diagnostic In Vitro	691	-	-	-	691
Produits de recherche et développement	-	-	4 375	-	4 375
Autres produits	-	-	16	-	16
Subventions R&D	251	54	-	-	305
Perte d'exploitation	(6 152)	-	(322)	-	(6 474)
Total des actifs	36 850	-	1 644	-	38 494

24. EFFECTIFS

L'effectif moyen du groupe Diaxonhit sur l'exercice 2013 s'élève à 91 personnes.

Diaxonhit employait au 31 décembre 2013, 49 personnes dont 2 dans sa filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc.

InGen Biosciences employait 50 personnes au 31 décembre 2013.

Pour l'exercice 2013, les charges de personnel (charges sociales incluses) du Groupe se sont élevées à K€ 9 756 et pour l'exercice 2012 à K€ 5 257 (n'incluant que 16 jours d'activité du groupe InGen Biosciences).

25. PRODUITS D'EXPLOITATION

Au cours de l'exercice 2013, le Groupe a généré un montant total de produits d'exploitation de K€ 31 216, détaillé de la façon suivante :

- ventes de produits de Diagnostic In Vitro, réalisées par sa filiale InGen : K€ 26 326,
- produits de recherche et développement : K€ 4 174,
- subvention de recherche et développement : K€ 468,
- autres produits : K€ 248.

26. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2013	Exercice clos le 31 décembre 2012
Produits financiers.....	173	64
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement.....	1	7
Produits financiers sur titres de créances négociables	-	-
Intérêts à recevoir sur Placements.....	75	54
Divers.....	97	3
Charges financières	(133)	(48)
Intérêts sur emprunts.....	(108)	-
Divers.....	(25)	(48)
Charges et produits financiers.....	40	16

27. GAIN / PERTE DE CHANGE

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2013	Exercice clos le 31 décembre 2012
Gain / (perte) de change.....	(124)	(184)

28. IMPOTS SUR LES SOCIETES

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2013	2012
Résultat courant avant impôt.....	(7 131)	(6 714)
Taux d'impôt en vigueur en France	34,43%	34,43%
Produit d'impôt théorique.....	2 455	2 311
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	1 137	943
Impact de la non activation du déficit fiscal de l'année	(1 943)	(2 872)
Impact de la non activation des autres différences	40	
Différences permanentes.....	(552)	561
Produit/(charge) d'impôt effectif	1 137	943

La société a une position nette d'impôt différé actif composée des éléments suivants :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2 013	2 012
Impôts différés actifs :		
Impôts différés actifs sur report déficitaires (*).....	36 677	34 694
Autres différences temporaires.....	(117)	575
Impôts différés actifs, net.....	36 560	36 053
Provision pour dépréciation.....	(36 560)	(36 053)
Impôts différés nets	-	-

(*) Les déficits fiscaux reportables présentés sont ceux de Diaxonhit SA, IngenBiosciences et Gamma. En effet, le taux d'imposition de la filiale américaine dépendant du niveau des résultats futurs, il est impossible d'estimer le montant des impôts différés actifs sur reports déficitaires

Par prudence, le Groupe a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

Au 31 décembre 2013, le Groupe dispose de déficits reportables en France et en Belgique d'environ K€ 106 529 sans limitation de durée.

Suite à l'acquisition, de la société InGen BioSciences, le Groupe a reconnu des impôts différés actifs à hauteur des impôts différés passifs, qui ont été générés par les actifs incorporels reconnus lors de l'allocation du prix d'acquisition pour un montant brut de K€ 4 613.

Au 31 décembre 2013, les comptes consolidés ne font apparaître aucun impôt différé au bilan, les actifs et les passifs d'impôts différés se compensant.

29. HONORAIRES DE COMMISSARIAT AUX COMPTES

Les honoraires 2013 concernant les travaux de mission légale des commissaires aux comptes sont les suivants :

Montant HT en milliers d'euros	Ernst & Young	A & D
Audit		
<i>Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés</i>		
- Diaxonhit	51	32
- Filiales intégrées globalement (Groupe InGen Biosciences)	40	-
<i>Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes</i>		
- Revue semestrielle	82	13
Sous Total	173	45
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal, social	-	-
Autres	-	-
Sous Total	-	-
Total	173	45

Pour rappel en 2012, les honoraires étaient les suivants :

Montant HT en milliers d'euros	Ernst and Young	A&D
Audit		
<i>Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés</i>		
- Diaxonhit	49	30
- Filiales intégrées globalement (Groupe InGen Biosciences)	45	-
<i>Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes</i>		
- Revue semestrielle et Due Diligences d'acquisition	195	21
Sous Total	289	51
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal, social	-	-
Autres	-	-
Sous Total	-	-
Total	289	51

30. TRANSACTIONS REALISEES AVEC DES PARTIES LIEES

Les opérations conclues avec des parties liées au cours de l'exercice ont toutes été réalisées à des conditions de marché normales.

Les rémunérations allouées aux membres du Directoire du Groupe se sont élevées à K€ 635 au cours de l'exercice 2013, contre K€ 972 en 2012. Une somme de K€ 135 a été provisionnée dans les comptes 2013 au titre des jetons de présence de l'année 2013 pour les membres du Conseil de Surveillance, contre K€ 80 l'année précédente.

31. DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Au titre du droit individuel à la formation, le volume d'heures de la part ouverte mais non consommée des droits est de 8 282 heures au 31 décembre 2013.

DIF	
Au 31 décembre 2013	Heures
InGen	4 116
Diaxonhit	4 166
Total	8 282

Au cours de l'année 2013, 146 heures ont fait l'objet d'une demande de la part des salariés. Conformément aux principes comptables décrits au paragraphe 2.19, le Groupe n'a pas constaté de provisions à ce titre dans les comptes au 31 décembre 2013.

32. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux du Groupe au 31 décembre 2013 est présentée dans les tableaux suivants :

Engagements donnés (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Engagements liés aux options de change	(a)	14 072	14 072	-	-
Obligations en matière de locations simples	(b)	2 108	834	1 261	13
<i>Locations immobilières</i>		<i>1 182</i>	<i>500</i>	<i>682</i>	<i>-</i>
<i>Locations de véhicules</i>		<i>445</i>	<i>254</i>	<i>191</i>	<i>-</i>
<i>Locations de matériels</i>			<i>35</i>	<i>124</i>	<i>-</i>
<i>Location de photocopieurs</i>		<i>323</i>	<i>45</i>	<i>265</i>	<i>13</i>
Total		16 181	14 906	1 261	13

Engagements reçus (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Engagements liés aux options de change	(a)	14 072	14 072	-	-
Garanties	(c)	32		32	-
Garanties reçues dans le cadre de l'acquisition du groupe InGen Biosciences	(d)	90	-	90	-
<i>Garantie octroyée par les Garants tels que définis dans le contrat d'acquisition des titres InGen Biosciences</i>		<i>90</i>	<i>-</i>	<i>90</i>	<i>-</i>
Total		14 194	14 072	122	-

- a) Les options de change sont des engagements conclus entre le Groupe et la banque HSBC tels que décrits dans le paragraphe 19. Au 31 décembre 2013, le montant des engagements donnés à la banque par le Groupe s'élève à K€ 14 072. Cette dernière s'engage à verser la contrevaletur en dollars aux taux de change définis dans les différents contrats d'option de change.
- b) Il s'agit des obligations du Groupe en matière de location de longue durée de véhicules, de location immobilière, de location de matériel et de location de photocopieurs.
- c) Dans le cadre de ses activités courantes, le Groupe accorde certaines garanties dont la plus significative au 31 décembre 2013 est la suivante :
 - 1,365 SICAV ayant une valeur d'origine de K€ 31 (K€ 32 au 31 décembre 2013), ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social du Groupe boulevard Masséna à Paris.
- d) Dans le cadre du contrat d'acquisition d'InGen Biosciences, Diaxonhit a obtenu une garantie de passif qui se matérialise par une garantie donnée par les Garants de l'opération, personnes physiques, faisant partie des organes de direction du groupe acquis, sous forme de montant en numéraire sous séquestre de K€ 180 dont 50% ont été libéré au 31 Aout 2013.

33. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

33.1. PACEO

Dans le cadre du PACEO mis en place avec la Société Générale le 14 janvier 2013, Diaxonhit a procédé à l'émission de :

- 500 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,83 euro le 5 février 2014, et
- 1 500 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,94 euro le 19 février 2014.

Les fonds ainsi levés ont été affectés au financement de l'activité (BFR).

33.2. Accord de distribution avec SAMSUNG

Le 13 janvier 2014, le Groupe renforce son offre dans le domaine de l'immunoanalyse et des tests de proximité pour les laboratoires d'analyses médicales privés et hospitaliers et les services d'urgence avec la signature d'un accord de distribution avec SAMSUNG (Département Diagnostic In Vitro de Samsung Electronics France) pour la commercialisation des équipements des types IB10, PT10 et HC10 ainsi que les réactifs associés, en France métropolitaine et dans les Dom-Tom.

Avec l'offre IB10, Diaxonhit se positionne sur le marché croissant du diagnostic précoce de l'infarctus du myocarde. Les caractéristiques de dernière génération de cet équipement et sa taille réduite lui permettent d'être embarqué à bord des véhicules des structures mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) pour que le médecin urgentiste puisse effectuer un diagnostic et un choix de traitement plus précoce, augmentant ainsi les chances de survie du patient.

Cet accord permet aux deux sociétés de proposer des solutions personnalisées de nouvelle génération, répondant encore mieux aux évolutions actuelles du métier de la biologie médicale, en particulier dans le domaine des urgences dont les besoins s'accroissent régulièrement.

33.3. Fin du programme Allergan et restructuration

Avec la fin du programme Allergan, l'activité de recherche est en cours de restructuration avec un arrêt des investissements et une réduction des ressources allouées à l'activité thérapeutique.

6.6 Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2013

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Diaxonhit, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard des règles et principes comptables français, 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.

II. 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 :

- Les principes, règles et méthodes comptables relatifs à la reconnaissance du chiffre d'affaires sont décrits dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe aux comptes consolidés à la rubrique 2.5 « Produits d'exploitation ». Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies en annexe et nous nous sommes assurés de leur correcte application.
- L'écart d'acquisition et les immobilisations incorporelles, dont les montants nets figurant au bilan au 31 décembre 2013 s'établissent respectivement à K€ 2.757 et K€ 13.382 sont principalement relatifs à l'allocation du prix d'acquisition du Groupe InGen Biosciences tel que décrit dans les notes 6 et 7 de l'annexe aux comptes consolidés. Nous avons examiné les modalités de mise en œuvre de cette allocation et la cohérence d'ensemble des hypothèses utilisées et nous avons vérifié que les notes 6 et 7 de l'annexe aux comptes consolidés donnent 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.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 28 avril 2014

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC
Olivier Maurin

ERNST & YOUNG Audit
Jean-Yves Jégourel

Chapitre 7 Informations sur la société et son capital

7.1 Capital social	162
7.1.1 Capital social (article 7 des statuts) et conditions auxquelles les statuts soumettent les modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8)	162
7.1.2 Titres non représentatifs du capital	164
7.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions	164
7.1.4 Valeurs mobilières donnant accès au capital	165
7.1.5 Information sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attachée au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social	175
7.1.6 Information sur la capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option ...	175
7.1.7 Dividendes versés par la Société.....	175
7.1.8 Evolution du capital social depuis la constitution de la Société	176
7.2 Principaux actionnaires	181
7.2.1 Répartition du capital et des droits de vote	181
7.2.2 Pacte d'actionnaires et actions de concert	181
7.2.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société	182
7.3 Nantissements d'actions de la Société	182
7.4 Acte constitutif et statuts	182
7.4.1 Objet social (article 2 des statuts).....	182
7.4.2 Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 21 des statuts).....	182
7.4.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes (articles 10 et 12 des statuts).....	185
7.4.4 Franchissements de seuils de participation (article 11 des statuts).....	185
7.4.5 Modalités de modification des droits des actionnaires.....	186
7.4.6 Assemblées générales (article 21 des statuts).....	186
7.4.7 Affectation et répartition des bénéfices (article 22 des statuts) – Paiement des dividendes – Acomptes (article 23 des statuts).....	187
7.4.8 Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société	188
7.4.9 Stipulations particulières régissant les modifications du capital.....	188

Chapitre 7 Informations sur la société et son capital

7.1 Capital social

7.1.1 Capital social (article 7 des statuts) et conditions auxquelles les statuts soumettent les modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8)

Capital social (article 7 des statuts)

Le capital social est fixé à 987.146,11 euros.

Il est divisé en 61.696.632 actions de 0,016 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées et toutes de même catégorie.

Modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8 des statuts)

Toute modification du capital ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

Capital autorisé mais non émis

Le tableau ci-dessous présente, de façon synthétique, les délégations accordées au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société du 2 mai 2012, du 14 décembre 2012 et du 20 juin 2013. Il est rappelé que le texte intégral des procès-verbaux des dites assemblées est disponible sur le site Internet de la Société à la rubrique « investisseur » (www.diaxonhit.com).

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Directoire/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
1. Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du droit préférentiel de souscription des actions (7ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	700.000 €	8 septembre 2016 ⁽³⁾	Non utilisé	Selon les conditions légales (prix au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission des valeurs mobilières)
2. Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public (8ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	700.000 € ⁽¹⁾	8 septembre 2016 ⁽³⁾	Non utilisé	Entre 65 % et 135 % de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Directoire/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
3. Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans la limite de 20% du capital par an, par voie de placement privé (9ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	700.000 € ⁽¹⁾	8 septembre 2016	Non utilisé	Entre 65 % et 135 % de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission
4. Augmentation de capital au bénéfice d'une catégorie dénommée d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé (Loi TEPA) (10ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	200.000 €	8 janvier 2016	Non utilisé	Au moins égal à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché NYSE Alternext à Paris des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximum de 20 %
5. Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (11ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	15% du montant de l'émission initiale ⁽¹⁾	8 septembre 2016	Non utilisé	Modalités correspondantes à celles des délégations présentées en 1. et 2. ci-dessus selon le cas
6. Attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions de la Société (15ème résolution de l'AGE du 2 mai 2012)	700.000 actions	2 juillet 2015	169.269 options (4 avril 2013)	Ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties
7. Attribution gratuite d'actions nouvelles ou existantes de la Société (12ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	700.000 actions ⁽²⁾	2 septembre 2017	Non utilisé)	Gratuite

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Directoire/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
8. Attribution de bons de souscription d'actions de la Société (17ème résolution de l'AGE du 2 mai 2012)	2.078 €	2 novembre 2013	Non utilisé	Emission à titre gratuit Prix d'exercice ne peut être inférieur à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les bons seront consentis avec une décote maximum de 20%
9. Augmentation de capital au bénéfice des adhérents au plan d'épargne entreprise (13ème résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	20.000 € ⁽¹⁾	8 septembre 2016	Non utilisé	Cours de bourse avec une décote maximum de 30%
10. Attribution gratuite de bons de souscription d'actions aux actionnaires de la Société (15 ^{ème} résolution de l'AGE du 8 juillet 2014)	98.126,60 € ⁽³⁾	8 avril 2015	Non utilisé	Emission à titre gratuit Prix d'exercice sera fixé par le Directoire au moment de l'attribution des bons de souscription d'actions

(1) Ce montant s'impute sur celui de l'émission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

(2) Le nombre d'actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux ne pourra pas excéder 300.000 actions

(3) Ce montant est donné sur la base du capital social au jour de l'assemblée générale extraordinaire du 8 juillet 2014 et pourra être ajusté par le Directoire au moment de l'attribution des bons de souscription d'actions sur la base du nombre d'actions existantes au moment de l'attribution.

7.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

7.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 31 décembre 2013, la Société détenait 68.416 actions propres dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec Gilbert Dupont conforme à la Charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers en date du 8 mars 2011 approuvée par l'Autorité des marchés financiers par décision du 21 mars 2011 d'actualisation de la pratique de marché admise n° 2011-07 relative aux contrats de liquidité.

Ces actions propres ont été acquises dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 19 juin 2014 dans sa cinquième résolution conformément à aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce.

Ce programme a, par ordre de priorité, les objectifs suivants :

- favoriser la liquidité et animer le cours des titres de la Société sur le marché NYSE Alternext à Paris, ou sur tout autre marché, par l'intermédiaire d'un Prestataire de Service d'Investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- remettre les titres rachetés en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ;
- attribuer des actions aux salariés ou mandataires sociaux de la Société et des sociétés française ou étrangères ou groupements qui lui sont liés selon les conditions légales et réglementaires, notamment dans le cadre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariat salarié ou de plans d'épargne entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par voie d'attribution gratuites d'actions ou toute autre condition permise par la réglementation ;
- attribuer les actions rachetées lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toutes autres manières, à des actions existantes ou nouvelles à émettre de la Société ;
- le cas échéant, attribuer des actions rachetées dans le cadre de la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par l'Autorité des marchés financiers et qui serait conforme à la réglementation en vigueur au moment du rachat effectif des actions, étant précisé que dans une telle hypothèse la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué de presse.

La durée du programme est de 18 mois maximum à compter de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 19 juin 2014 et expirant, soit au jour où toute assemblée générale de la Société adopterait un nouveau programme de rachat d'actions soit, à défaut, le 19 décembre 2015. Le pourcentage de rachat maximum autorisé s'élève à 10% du capital. Le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital social. Le prix d'achat unitaire maximum est de 4 euros, soit un montant théorique maximum consacré au programme de rachat sur la base du pourcentage maximum de 24.532.400 euros, hors frais de négociation. Ce nombre d'actions et les limites de prix d'achat seront, le cas échéant, ajustés par le Directoire lors d'éventuelles opérations financières de la Société ou de décisions affectant le capital social.

Au 30 juin 2014, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 85.005 titres ;
- 71.068,73 euros.

7.1.4 Valeurs mobilières donnant accès au capital

Au 30 juin 2014, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises est de 32.928.582 actions correspondant à :

- la levée des options de souscription d'actions attribuées : 723.957 actions ;
- l'acquisition des actions gratuites non encore acquises : 672.374 actions ;
- l'exercice de bons de souscription d'actions attribués aux membres du conseil de surveillance : 168.826 actions ;
- l'exercice de bons de souscription d'action attribués aux actionnaires du Groupe le 14 décembre 2012 : 4.231.101 actions ;
- l'exercice de bons de souscription d'actions attribués à la société CareDx : 877.500 actions⁴ .

⁴ Ce montant théorique est donné à titre indicatif, dans l'hypothèse d'un cours de bourse des actions au moment de l'exercice des bons de souscription d'actions de € 0,74, ce qui correspond au cours de clôture de la séance du 30 juin 2014.

- l'amortissement des obligations convertibles en actions émises le 18 juin 2014 : 13.572.972 actions⁵ ;
- l'exercice des bons de souscription d'actions attachées aux obligations convertibles en actions : 12.681.852.

L'exercice de bons d'émission d'actions attribués à la Société Générale (PACEO) étant à l'initiative de la Société, la dilution potentielle en résultant (3.375.000 actions) est exclue du calcul ci-dessus.

Au 30 juin 2014, le capital à émettre potentiellement représente environ 53,69 % du capital social du Groupe sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Le capital potentiel à la date du présent document de référence est présenté ci-dessous.

7.1.4.1 Bons de souscription d'actions

Bons de souscription d'actions attribués aux actionnaires de la société

Le 14 décembre 2012, l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires de la Société a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux actionnaires de la Société de 42.552.654 bons de souscription d'actions (ci-après les « **BSA Actionnaires** ») à raison de 10 bons permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de 1,95 euro.

Les principales caractéristiques des BSA Actionnaires sont les suivantes :

- prix d'émission : gratuit ;
- prix d'exercice : 1,95 euro ;
- parité d'exercice : l'exercice de 10 bons permet de souscrire une 1 action nouvelle au prix de 1,95 euro ;
- période d'exercice : du 19 décembre 2012 au 14 décembre 2014.

Au cours de la période allant du 14 décembre 2012 au 31 décembre 2013, il a été émis et délivré 23.549 actions nouvelles résultant de l'exercice par leurs titulaires de 235.490 BSA Actionnaires donnant droit à 23.549 actions au prix d'exercice de 1,95 euro par action, soit un montant total de fonds levés de 45.920,55 euros (dont 376,78 euros de valeur nominale et 45.543,77 euros de prime d'émission).

Au cours de la période allant du 1^{er} janvier au 30 juin 2014, il a été émis et délivré 615 actions nouvelles résultant de l'exercice par leurs titulaires de 6.150 BSA Actionnaires donnant droit à 615 actions au prix d'exercice de 1,95 euro par action, soit un montant total de fonds levés de 1.199,25 euros (dont 9,84 euros de valeur nominale et 1.189,41 euros de prime d'émission).

Au 30 juin 2014, il reste en circulation 42.311.014 BSA Actionnaires pouvant donner droit à l'émission de 4.231.101 actions nouvelles.

Bons de souscription d'actions aux membres du Conseil de surveillance

Le 4 février 2011, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux membres du Conseil de surveillance de 90.906 bons de souscription d'actions (ci-après les « **BSA 2011** »), 1 bon permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de 2,28 euros.

Les principales caractéristiques des BSA 2011 sont les suivantes :

- prix d'exercice : 2,28 euros ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 bon permet de souscrire 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 4 février 2011 au 4 février 2016.

⁵Ce montant théorique est donné à titre indicatif, dans l'hypothèse d'un cours de bourse des actions au moment de l'amortissement des obligations convertibles en actions de € 0,74, ce qui correspond au cours de clôture de la séance du 30 juin 2014. En tout état de cause, la conversion d'une OCA 2014 donnerait droit à 118.681 actions, soit une émission maximale de 11.037.333 actions nouvelles dans l'hypothèse où toutes les OCA 2014 seraient converties.

Au 30 juin 2014, aucun des BSA 2011 émis le 4 février 2011 n'a été exercé par les bénéficiaires.

Le 18 avril 2012, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux membres du Conseil de surveillance de 77.920 bons de souscription d'actions (ci-après les « **BSA 2012** »), 1 bon permettant de souscrire 1 action nouvelle au prix de 1,86 euro.

Les principales caractéristiques des BSA 2012 sont les suivantes :

- prix d'exercice : 1,86 euro ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 bon permet de souscrire 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 18 avril 2012 au 18 avril 2017.

Au 30 juin 2014, aucun des BSA 2012 émis le 18 avril 2012 n'a été exercé par les bénéficiaires.

Au 30 juin 2014, il reste en circulation 168.826 bons de souscription d'actions attribués aux membres du conseil de surveillance (90.906 BSA 2011 et 77.920 BSA 2012) pouvant donner droit à l'émission de 168.826 actions nouvelles.

Bons de souscription d'actions attribués à la société CareDx

Le 20 juin 2013, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution à la société CareDx de 2.075 bons de souscription d'actions (ci-après les « **BSA CareDx** »).

Les principales caractéristiques des BSA CareDx sont les suivantes :

- prix d'émission : gratuit ;
- parité d'exercice : chaque BSA CareDx donne le droit de souscrire pour un prix global d'exercice de 500 euros un nombre d'actions égal à la contre-valeur de 500 euros d'actions Diaxonhit ; cette contre-valeur est calculée sur la base de la moyenne pondérée par le volumes des cours de l'action de la Société sur le marché NYSE Alternext à Paris pendant les 20 séances de bourse précédant la décision d'exercice des BSA xCareDx ;
- condition d'exercice : selon l'atteinte de points d'étape par le produit Allomap®.
- période d'exercice : exerçable dès leur émission et pendant 10 ans à compter de leur émission ;
- les BSA CareDx sont incessibles.

Le 21 juin 2013, il a été émis et délivré 533.200 actions nouvelles résultant de l'exercice par la société CareDx de 775 BSA CareDx donnant droit à 533.200 actions au prix d'exercice de 0,7258 euro par action, soit un montant total de fonds levés de 386.996,56 euros (dont 8.531,20 euros de valeur nominale et 378.465,36 euros de prime d'émission).

Au 30 juin 2014, il reste en circulation 1.300 BSA CareDx et à titre indicatif, dans l'hypothèse où la contre-valeur obtenue serait de 0,74 euro, ce qui correspond au cours de clôture de la séance du 30 juin 2014, un bon de souscription d'actions donnerait droit à 675 actions, soit un montant théorique de 877.500 actions potentiellement émises si tous les bons de souscription d'actions, encore en circulation, étaient exercés à ce prix.

7.1.4.2 Obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions

La Société a émis le 18 juin 2014, 93 obligations convertibles en actions (« OCA 2014») assorties de bons de souscription d'actions (« BSA 2014»), (les OCA 2014 et BSA 2014 ensemble, les « OCABSA 2014»), pour une valeur nominale unitaire de 108.000 euros représentant un montant total d'emprunt de 10.044.000 euros.

OCA 2014

Les principales caractéristiques des OCA 2014 sont les suivantes :

- montant total de l'émission : 10.044.000 euros ;
- valeur nominale : 108.000 euros ;
- nombre d'OCA 2014 : 93 ;

- prix de conversion : 0,91 euro ;
- nombre d'actions remises sur conversion d'une OCA 2014 : 118.681 (sous réserve d'ajustements), soit une émission maximale de 11.037.333 actions nouvelles dans l'hypothèse où toutes les OCA 2014 seraient converties ;
- maturité : 5 ans ;
- amortissement anticipé : 36 mensualités de 3.000 € par OCA 2014 (sauf report à l'initiative du porteur) celles-ci étant remboursées, au gré de la Société :
 - o soit en numéraire ; ou
 - o soit en actions selon une parité déterminée sur la base d'un prix d'émission égal à 85% du Cours de Référence applicable le premier jour de bourse de chaque mois. Le « Cours de Référence » est défini comme le plus bas entre (i) la moyenne arithmétique des cours de bourse moyens pondérés par les volumes constatés pendant les dix séances de bourse précédant la date applicable et (ii) le cours de bourse moyen pondéré par les volumes précédant la date applicable.
- coupon : 5 % par an, payable mensuellement, soit en numéraire soit en actions.

Au 30 juin 2014, aucune OCA 2014 n'a été amortie ou convertie en action.

Au 30 juin 2014 et à titre indicatif, dans l'hypothèse où l'emprunt obligataire serait totalement amorti en actions au prix unitaire de 0,74 euro, ce qui correspond au cours de clôture de la séance du 30 juin 2014, l'amortissement donnerait lieu à l'émission de 13.572.972 actions.

BSA 2014

Les principales caractéristiques des BSA 2014 sont les suivantes :

- nombre de BSA 2014 attachés à chaque OCA 2014 : 136.364 ;
- prix d'exercice : 0,95 euro ;
- parité d'exercice : 1 BSA 2014 donnera initialement le droit de souscrire 1 action nouvelle ;
- durée d'exercice : 5 ans.

Au 30 juin 2014, aucun BSA 2014 n'a été exercé par les bénéficiaires.

Au 30 juin 2014, il reste en circulation 12.681.852 BSA 2014 pouvant donner droit à l'émission de 12.681.852 actions nouvelles.

7.1.4.3 Bons d'émission d'actions à Société Générale dans le cadre d'un Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options

Le 14 janvier 2013, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution à Société Générale de 6.875.000 bons d'émission d'actions (ci-après les « **BEA** ») dans le cadre du Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options (ci-après le « **PACEO** »).

Les principales caractéristiques des BEA sont les suivantes :

- prix d'exercice : 92% de la moyenne, pondérée par les volumes, des cours des actions ordinaires de la Société sur le marché NYSE Alternext à Paris sur la période des 3 dernières séances de bourse (arrondi à la deuxième décimale inférieure) suivant la réception par la Société Générale d'une demande de tirage ;
- parité d'exercice : l'exercice de 1 BEA permet donnera droit à une 1 action nouvelle ;
- période d'exercice : du 14 janvier 2013 au 14 janvier 2016.

Le 22 janvier 2013, la Société a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de 0,94 euro par action, soit un montant total levé de 470.000 euros (dont 8.000 euros de valeur nominale et 462.000 euros de prime d'émission).

Le 10 juin 2013, la Société a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de 0,65 euro par action, soit un montant total levé de 325.000 euros (dont 8.000,00 euros de valeur nominale et 317.000 euros de prime d'émission).

Le 16 juillet 2013, la Société a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de 0,61 euro par action, soit un montant total levé de 305.000 euros (dont 8.000 euros de valeur nominale et 297.000 euros de prime d'émission).

Le 5 février 2014, le Groupe a émis 500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de 0,83 euro par action, soit un montant total levé de 415.000 euros (dont 8.000 euros de valeur nominale et 407.000 euros de prime d'émission).

Le 19 février 2014, le Groupe a émis 1.500.000 actions nouvelles ordinaires, résultant de l'exercice de 1.500.000 BEA émis dans le cadre du PACEO, au prix de souscription de 0,94 euro par action, soit un montant total levé de 1.410.000 euros (dont 24.000,00 euros de valeur nominale et 1.386.000 euros de prime d'émission).

Au 30 juin 2014, il reste en circulation 3.375.000 BEA donnant droit à l'émission de 3.375.000 actions nouvelles.

7.1.4.4 Options de souscription d'actions

Au 30 juin 2014, le Groupe a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées, qu'elles soient exerçables ou non encore exerçables, donnent droit à souscrire.

Libellé du plan	Date de l'octroi	Prix exercice du plan (€)	Délai fiscal	Date échéance du plan	Nombre options attribuées initialement	Nombre options radiées	Nombre options exercées	Solde options	Nombre d'options non encore acquises	Nombre d'options exerçables
Plan 1998	27/01/99	0,016	27/01/04	27/01/09	238.000	-109.000	-129.000	0	0	0
Plan 2000	09/05/00	1,25	09/05/04	09/05/10	441.000	-84.000	-357.000	0	0	0
Plan 2000	08/01/01	4,30	08/01/05	08/01/11	60.000	-56.500	-3.500	0	0	0
Plan 2000	29/03/01	4,30	29/03/05	29/03/11	189.000	-131.350	-57.650	0	0	0
Plan 2000	05/03/02	3,75	05/03/06	05/03/12	308.900	-136.700	-172.200	0	0	0
Plan 2000	09/07/02	3,75	09/07/06	09/07/12	54.900	-12.600	-42.300	0	0	0
Plan 2001	03/12/02	3,75	03/12/06	03/12/12	77.000	-34.500	-42.500	0	0	0
Plan 2001	31/03/03	3,75	31/03/07	31/03/13	201.300	-131.140	-70.160	0	0	0
Plan 2001	05/12/03	3,75	05/12/07	05/12/13	13.000	-12.200	-800	0	0	0
Plan 2001	31/03/04	3,75	31/03/08	31/03/14	252.392	-205.702	-46.690	0	0	0
Plan 2005	17/11/05	2,89	17/11/09	17/11/15	21.000	0	0	21.000	0	21.000
Plan 2005	09/03/06	6,11	09/03/10	09/03/16	5.298	-2.700	0	2.598	0	2.598
Plan 2005	09/01/07	7,73	09/01/11	09/01/17	15.000	-15.000	0	0	0	0
Plan 2005	02/03/07	7,58	02/03/11	02/03/17	51.792	-28.842	0	22.950	0	22.950
Plan 2005	22/06/07	8,70	22/06/11	22/06/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	13/12/07	5,04	13/12/11	13/12/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	18/03/08	3,15	18/03/12	19/03/18	80.100	-55.500	0	24.600	0	24.600
Plan 2005	19/05/08	4,87	19/05/12	20/05/18	2.790	-2.130	0	660	0	660
Plan 2008	03/07/08	4,87	04/07/12	05/07/18	60.000	0	0	60.000	0	60.000
Plan 2009	01/04/09	2,60	01/04/13	02/04/19	79.900	-51.900	0	28.000	0	28.000
Plan 2010	22/02/10	3,22	22/02/14	23/02/20	35.000	0	0	35.000	0	35.000
Plan 2010	18/03/10	3,34	18/03/14	19/03/20	105.000	-14.500	0	90.500	0	90.500
Plan 2010	14/05/10	3,10	14/05/14	14/05/20	31.000	0	0	31.000	0	31.000
Plan 2011	15/03/11	2,45	15/03/15	16/03/21	140.931	-71.061	0	69.870	0	69.870
Plan 2011	24/05/11	2,01	24/05/15	25/05/21	55.000	-25.000	0	30.000	0	30.000
Plan 2012	18/04/12	1,31	18/04/16	19/04/22	171.865	-33.355	0	138.510	46.188	92.322
Plan 2013	04/04/13	0,88	04/04/17	05/04/23	169.269	0	0	169.269	112.852	56.417
					2.883.437	-1.237.680	-921.800	723.957	159.040	564.917

Attribution d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice 2013 (extrait du rapport spécial sur les options d'achat et de souscription d'actions pris en application des dispositions de l'article L. 225-184 du Code de Commerce)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le Directoire a mis en œuvre par délibération en date du 4 avril 2013 un plan d'attribution d'options de souscription d'actions en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 2 mai 2012. Les conditions auxquelles ces options ont été consenties et le prix d'exercice des options incluses dans ces plans sont les suivantes :

Plan	Date d'attribution	Nb d'options attribuées	Nb d'actions auxquelles donnent droit les options	Prix d'exercice unitaire en euros	Date d'échéance des options
4 avril 2013	4 avril 2013	169.269	169.269	0,88	4 avril 2023

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, la Société n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à ses mandataires sociaux.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société aux salariés

Les options attribuées par la Société aux deux bénéficiaires non mandataires sociaux, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013 sont présentées ci-dessous :

Bénéficiaires	Nb d'options attribuées	Date d'attribution	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Matthew Pando ⁽¹⁾	146.859	4 avril 2013	4 avril 2014
Mike Brenner	22.410	4 avril 2013	4 avril 2014

(1) Le Conseil de surveillance lors de sa réunion du 12 décembre 2012 a constaté la démission de Matthew Pando de son mandat de membre du Directoire, avec prise d'effet au 14 décembre 2012. Il a été nommé Vice-président R&D et CSO le 14 décembre 2012.

Exercice par les bénéficiaires d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Attribution d'options de souscription d'actions depuis le début de l'année 2014

Depuis le début de l'année 2014, le Directoire de la Société n'a mis en œuvre aucun plan d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux et aux salariés

Depuis le début de l'année 2014, la Société n'a pas attribué d'options de souscription ou d'achat d'actions à ses mandataires sociaux et/ou à ses salariés.

Exercice par les bénéficiaires d'options de souscription d'actions depuis le début de l'année 2014

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par les bénéficiaires depuis le début de l'année 2014.

7.1.4.5 Attributions gratuites d'actions

Dans le cadre des autorisations votées par les actionnaires, le Directoire du Groupe a attribué gratuitement un nombre total de 1.739.079 actions.

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions gratuites d'actions sont le cas échéant conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Compte tenu de la réalisation des critères d'acquisition, le nombre total d'actions définitivement acquises à l'issue de la période de deux ans est de 538.748. 672.374 actions non encore acquises sont susceptibles d'être émises et 527.957 ont été annulées, les critères d'acquisition n'ayant pas été atteints.

Date de l'assemblée ayant autorisé	Date d'attribution	Date d'acquisition	Date de cessibilité	Nombre de droits attribués	Nombre de droits annulés	Solde de droits	Nombre d'actions acquises
09/09/05	17/11/05	19/11/07	17/11/09	240.000	-13.600	0	226.400
09/09/05	09/03/06	10/03/08	09/03/10	176.900	-82.500	0	94.400
09/09/05	18/12/06	18/12/08	18/12/10	123.000	-100.000	0	23.000
09/09/05	02/03/07	02/03/09	02/03/11	32.300	-16.800	0	15.500
09/09/05	22/06/07	22/06/09	22/06/11	13.000	-11.000	0	2.000
09/09/05	13/12/07	13/12/09	13/12/11	3.000	0	0	3.000
09/09/05	18/03/08	18/03/10	18/03/12	110.500	-77.500	0	33.000
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	13.750	-3.450	0	10.300
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	200	-200	0	0
23/05/08	04/07/08	04/07/10	04/07/12	40.000	-20.000	0	20.000
23/05/08	01/04/09	01/04/11	01/04/13	36.525	-16.700	0	19.825
23/05/08	22/02/10	22/02/12	22/02/14	30.000	-30.000	0	0
23/05/08	18/03/10	18/03/12	18/03/14	81.600	-69.500	0	12.100
10/05/10	15/03/11	15/03/13	15/03/15	3.000	0	0	3.000
10/05/10	24/05/11	24/05/13	24/05/15	65.000	-35.000	27.500	2.500
10/05/10	28/07/11	28/07/13	28/07/15	30.000	-30.000	0	0
10/05/10	18/04/12	18/04/14	18/04/16	85.909	-12.186	0	73.723
02/05/12	04/04/13	04/04/15	04/04/17	361.935	9.521	352.414	0
02/05/12	02/01/14	02/01/16	02/01/18	35.000	0	35.000	0
02/05/12	04/02/14	04/02/16	04/02/18	257.460	0	257.460	0
1.739.079				-527.957	672.374	538.748	

Attribution gratuite d'actions au cours de l'exercice 2013 (extrait du rapport spécial sur les actions gratuites pris en application des dispositions de l'article L. 225-197-4 du Code de Commerce)

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 2 mai 2012 a autorisé dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de Commerce le Directoire à procéder à une attribution gratuite d'actions de la Société, existantes ou à émettre, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-197-2 dudit Code.

Dans le cadre de cette autorisation, et selon les recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Directoire, à l'unanimité, a décidé lors de la réunion du 4 avril 2013 d'attribuer gratuitement 361.935 actions à émettre de la Société au bénéfice des mandataires sociaux et salariés selon certaines conditions et certains critères.

Plan	Nb d'actions attribuées	Date d'acquisition	Date de cessibilité
4 avril 2013	361.935	4 avril 2015	4 avril 2017

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	140.000	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	58.542	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui

Actions attribuées gratuitement aux dix salariés de la Société non mandataires sociaux ayant reçu le plus d'actions gratuites :

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Patrick Mollet	40.000	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Jacques Martin	30.000	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Frédérique Schlumberger	10.504	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Cristina Figueroa	7.527	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Pascale Beurdeley	7.378	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Laurent Désiré	6.992	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Véronique Audoard	4.648	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Florence Mahe	4.625	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Cédric Chauvignac	4.373	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui
Nadine Levet	4.138	4 avril 2013	2 ans	2 ans	Oui

Acquisition définitive d'actions gratuites au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

Les critères d'acquisition des actions gratuites ainsi attribuées ont été définis de manière individuelle en fonction d'objectifs pour chacun des salariés et membres du Directoire ci-dessus. L'acquisition des actions est par ailleurs toujours soumise à un critère de présence au sein de la Société.

Il est précisé que, conformément à la loi, la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est de deux ans.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, 5.500 actions attribuées gratuitement en 2011 ont été définitivement acquises et émises.

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux

Aucune des actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux n'a été définitivement acquise au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Actions définitivement acquises par les trois bénéficiaires de la Société non mandataires sociaux ayant acquis le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Cristina Figueroa	2.500	2 ans	Oui
Cédric Chauvignac	2.500	2 ans	Oui
Nadine Levet	500	2 ans	Oui

Attribution gratuite d'actions depuis le début de l'année 2014

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 2 mai 2012 a autorisé dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de Commerce le Directoire à procéder à une attribution gratuite d'actions de la Société, existantes ou à émettre, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-197-2 dudit Code.

Dans le cadre de cette autorisation, et selon les recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Directoire, à l'unanimité, a décidé lors de ses réunions du 2 janvier et du 4 février 2014 d'attribuer gratuitement 292.460 actions à émettre de la Société au bénéfice des mandataires sociaux et salariés selon certaines conditions et certains critères.

Plan	Nb d'actions attribuées	Date d'acquisition	Date de cessibilité
2 janvier 2014	35.000	2 janvier 2016	2 janvier 2018
4 février 2014	257.460	4 février 2016	4 février 2018

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	85.252	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	63.702	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui

Actions attribuées gratuitement aux sept bénéficiaires de la Société non mandataires sociaux

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Patrick MOLLET	53.833	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Jacques MARTIN	41.800	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Thomas IFF	25.000	2 janvier 2014	2 ans	2 ans	Oui

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Thomas IFF	12.540	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Julie ROGE	10.000	2 janvier 2014	2 ans	2 ans	Oui
Laurent Désiré	250	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui
Florence Maurier-Mahé	83	4 février 2014	2 ans	2 ans	Oui

Acquisition définitive d'actions gratuites depuis le début de l'année 2014

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

Les critères d'acquisition des actions gratuites ainsi attribuées ont été définis de manière individuelle en fonction d'objectifs pour chacun des salariés et membres du Directoire ci-dessus.

Il est précisé que, conformément à la loi, la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est de deux ans.

Depuis le début de l'année 2014 73.723 actions attribuées gratuitement en 2012 ont été définitivement acquises et émises.

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux

Depuis le début de l'année 2014, 50.000 actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux ont été définitivement acquises selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Loïc Maurel	30.000	2 ans	Oui
Hervé Duchesne de Lamotte	20.000	2 ans	Oui

Actions définitivement acquises aux dix bénéficiaires de la Société non mandataires sociaux ayant acquis le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Laurent Désiré	3.649	2 ans	Oui
Frédérique Schlumberger	2.575	2 ans	Oui
Cédric Chauvignac	2.500	2 ans	Oui
Florence Mahé	2.487	2 ans	Oui
Pascale Beurdeley	2.406	2 ans	Oui
Anne-Sophie Casagrande	1.690	2 ans	Oui
Cristina Figueroa	1.661	2 ans	Oui
Alain Tang	1.282	2 ans	Oui

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Sandrine Bernière	1.173	2 ans	Oui
Florence Bachelot	937	2 ans	Oui

7.1.5 Information sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attachée au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Il n'existe aucun droit d'acquisition ou obligation attaché au capital souscrit mais non libéré ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social.

7.1.6 Information sur la capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

7.1.7 Dividendes versés par la Société

La Société n'a distribué aucun dividende au cours des trois derniers exercices.

Politique de distribution

La Société envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a en conséquence pas l'intention de distribuer de dividendes dans un futur proche.

Délai de prescription

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrits au profit de l'Etat.

7.1.8 Evolution du capital social depuis la constitution de la Société

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social depuis la constitution de la Société jusqu'à la date du présent document de référence.

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Prix de souscription ou d'acquisition unitaire des actions	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
5 février 1998	Augmentation de capital	2.500	N/A	250.000 F (38.112,25 €)	7.250.000 F (1.105.255,37 €)	7.500.000 F (1.143.367,62 €)	500.000 F (76.224,51 €)	5.000	100 F (15,24 €)
17 mars 1999	Augmentation de capital	1.250	N/A	125.000 F (19.056,13 €)	-	125.000 F (19.056,13 €)	625.000 F (95.280,64 €)	6.250	100 F (15,24 €)
27 juillet 1999	Augmentation de capital	1.250	N/A	125.000 F (19.056,13 €)	10.125.000 F (1.543.546,29 €)	10.250.000 F (1.562.602,42 €)	750.000 F (114.336,76 €)	7.500	100 F (15,24 €)
27 juillet 2000	Augmentation de capital	3.170	N/A	317.000 F (48.326,34 €)	89.096.020 F (13.582.600,63 €)	89.413.020 F (13.630.926,97 €)	1.067.000 F (162.663,10 €)	10.670	100 F (15,24 €)
28 juillet 2000	Augmentation de capital (exercice de BSA)	579	N/A	57.900 F (8.826,80€)	4.689.900 F (714.970,64€)	4.747.800 F (723.797,44€)	1.124.900 F (171.489,90 €)	11.249	100 F (15,24 €)
29 mars 2001	Conversion du capital en Euros et augmentation de capital par incorporation de réserves	-	N/A	8.494,10€	-	8.494,10€	179.984 €	11.249	16 €
28 mai 2001	Division de la valeur nominale des actions (1000 actions nouvelles pour 1 ancienne)	-	N/A	-	-	-	179.984 €	11.249.000	0,016€
29 novembre 2001	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	6.778.700	N/A	108.459,20€	25.311.665,80€	25.420.125€	288.443,20€	18.027.700	0,016€
29 novembre 2001	Augmentation de capital (émission d'ABSA)	1.200.000	N/A	19.200 €	4.480.800 €	4.500.000 €	307.643,20€	19.227.700	0,016€
5 juillet 2002	Augmentation de capital réservée (AGE 30 avril 2002)	20.320	N/A	352,12 €	75.874,88 €	76.227 €	307.968,32€	19.248.020	0,016€
17 novembre 2005	Augmentation de capital (APE)	1.150.000	N/A	18.400 €	3.305.100 €	3.323.500 €	326.368,32€	20.398.020	0,016€
17 novembre 2005	Augmentation de capital réservée à bioMérieux S.A.	1.384.083	N/A	22.145,33 €	3.977.854,54 €	3.999.999,87 €	348.513,65€	21.782.103	0,016€
17 novembre 2005	Augmentation de capital réservée aux salariés	18.512	N/A	296,19 €	42.466,53 €	42.762,72 €	348.809,84€	21.800.615	0,016€
7 décembre 2005	Augmentation de capital (clause de surallocation)	172.500	N/A	2.760€	498.525 €	501.285 €	351.569,84€	21.973.115	0,016€
30 décembre 2005	Augmentation de capital (conversion des obligations convertibles)	1.041.848	N/A	16.669,57€	2.994.271,15 €	3.010.940,72 €	368.239,41€	23.014.963	0,016 €
16 janvier 2006 et 4 avril 2006	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	65.690	N/A	1.051,04 €	75.016,46 €	76.067,50 €	369.290,45€	23.080.653	0,016€
26 juin 2006, 2 août 2006 et 18 septembre 2006	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	619.336	N/A	9.909,38 €	1.464.230,67 €	1.474.140,05 €	379.199,82€	23.699.989	0,016€

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Prix de souscription ou d'acquisition unitaire des actions	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
9 janvier 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	180.521	N/A	2.888,33 €	337.155,47 €	340.043,80€	382.088,15€	23.880.509	0,016€
25 janvier 2007	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	408.273	N/A	6.532,36 €	3.177.997 €	3.184.529,36 €	388.620,51€	24.288.781	0,016€
23 février 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	627.332	N/A	10.037,31€	1.778.790,17 €	1.788.827,48 €	398.657,81€	24.916.115	0,016€
23 février 2007	PACEO (premier tirage)	400.000	N/A	6.400 €	2.938.240 €	2.944.640 €	405.057,84€	25.316.115	0,016€
31 mai 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	131.250	N/A	2.100 €	349.597,50 €	351.697,50€	407.157,84€	25.447.365	0,016€
31 mai 2007	PACEO (second tirage)	400.000	N/A	6.400 €	3.410.480 €	3.416.880 €	413.557,84€	25.847.365	0,016€
22 juin 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	132.155	N/A	2.114,48 €	361.814,79 €	363.929,27€	415.672,32€	25.979.520	0,016€
19 novembre 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions, acquisition d'actions gratuites)	290.802	N/A	4.652,83 €	160.597,56 €	195.250,39€	420.325,15€	26.270.322	0,016€
26 février 2008	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	65.000	N/A	1.040 €	187.670 €	188.710 €	426.720,54€	26.670.034	0,016€
18 mars 2008	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	110.500	0,016	1.768 €	0€	1.768 €	428.230,94€	26.764.434	0,016€
3 juillet 2008	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	50.516	5,60 €	1.448,26 €	281.642,98 €	283.091,24€	429.679,20€	26.854.950	0,016€

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Prix de souscription ou d'acquisition unitaire des actions	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
15 décembre 2008	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	23.000	0,016 €	368 €	0 €	368 €	430.047,20€	26.877.950	0,016€
3 mars 2009	Augmentation de capital (conversion d'obligations, exercice de bons de souscription d'actions et acquisition d'actions gratuites)	1 103.520	N/A	17.656,32€	7.021.430,68 €	7.039.087 €	447.703,52€	27.981.470	0,016€
22 juin 2009	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	2.000	0,016 €	32 €	0 €	32 €	447.735,52€	27.983.470	0,016€
7 juillet 2009	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	403.287	3,50 €	6.452,59 €	1.405.051,91€	1.411.504,50 €	454.188,11€	28.386.757	0,016€
15 décembre 2009	Augmentation de capital (émission d'actions nouvelles par offre au public)	4.161.075	3,75 €	66.577,20€	15.537.454,05€	15.604.031,25 €	520.765,31€	32.547.832	0,016€
15 décembre 2009	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	3.000	0,016 €	48 €	0 €	48 €	520.813,31€	32.550.832	0,016€
15 décembre 2009	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	227.450	3,61 €	3.639,20 €	817.348,30 €	820.987,50€	524.452,51€	32.778.282	0,016€
18 mars 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	33.000	0,016 €	528 €	0 €	528 €	524.980,51€	32.811.282	0,016€
14 mai 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	10.300	0,016 €	164,80 €	0 €	164,80 €	525.145,31€	32.821.582	0,016€
15 juin 2010	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	463.097	3,09 €	7.409,55 €	1.423.560,18 €	1.430.969,73 €	532.554,86€	33.284.679	0,016€
5 juillet 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	20.000	0,016 €	320 €	0 €	320 €	532.874,86€	33.304.679	0,016€
11 janvier 2011	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	12.075	1,25 €	193,20 €	14.900,55 €	15.093,75 €	533.068,06€	33.316.754	0,016€
8 avril 2011	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	19.825	0,016 €	317,20 €	0 €	317,20 €	533.385,26€	33.336.579	0,016€
27 juillet 2011	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	782.718	1,90 €	12.523,49€	1.474.640,71 €	1.487.164,20 €	545.908,75€	34.119.297	0,016€
21 mars 2012	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	12.100	0,016 €	193,60 €	0 €	193,60 €	546.102,35€	34.131.397	0,016€

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Prix de souscription ou d'acquisition unitaire des actions	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
25 mai 2012	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	360.260	1,26 €	5.764,16 €	448.163,44 €	453.927,60 €	551.866,51 €	34.491.657	0,016 €
12 novembre 2012	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	5.813.331	0,75 €	93.013,30 €	4.266.984,95 €	4.359.998,25 €	644.879,81 €	40.304.988	0,016 €
4 décembre 2012	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	2.247.666	0,75 €	35.962,65 €	1.649.786,85 €	1.685.749,50 €	680.842,46 €	42.552.654	0,016 €
14 décembre 2012	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	12.820.446	0,78 €	205.127,14 €	9.794.820,74 €	9.999.958,60 €	885.969,60 €	55.373.100	0,016 €
28 janvier 2013	PACEO (premier tirage)	500.000	0,94 €	8.000,00 €	462.000 €	470.000 €	893.969,60 €	55.873.100	0,016 €
28 janvier 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	3.665	1,95 €	58,64 €	7.088,11 €	7.146,75 €	894.028,24 €	55.876.765	0,016 €
15 mars 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	9.077	1,95 €	145,23 €	17.554,92 €	17.700,15 €	894.173,47 €	55.885.842	0,016 €
15 mars 2013	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	3.000	0,016 €	48,00 €	0,00 €	48,00 €	894.221,47 €	55.888.842	0,016 €
24 mai 2013	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	125.672	0,75 €	2.010,75 €	92.243,25 €	94.254,00 €	896.232,22 €	56.014.514	0,016 €
7 juin 2013	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	120.000	0,75 €	1.920,00 €	88.080,00 €	90.000,00 €	898.152,22 €	56.134.514	0,016 €
7 juin 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	7.313	1,95 €	117,01 €	14.143,34 €	14.260,35 €	898.269,23 €	56.141.827	0,016 €
10 juin 2013	PACEO (deuxième tirage)	500.000	0,65 €	8.000,00 €	317.000,00 €	325.000,00 €	906.269,23 €	56.641.827	0,016 €
21 juin 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	533.200	0,73 €	8.531,20 €	378.465,36 €	386.996,56 €	914.800,43 €	57.175.027	0,016 €
9 juillet 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	601	1,95 €	9,62 €	1.162,33 €	1.171,95 €	914.810,05 €	57.175.628	0,016 €
16 juillet 2013	PACEO (troisième tirage)	500.000	0,61 €	8.000,00 €	297.000,00 €	305.000,00 €	922.810,05 €	57.675.628	0,016 €
28 octobre 2013	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	698.539	0,63 €	11.176,62 €	428.902,95 €	440.079,57 €	933.986,67 €	58.374.167	0,016 €

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Prix de souscription ou d'acquisition unitaire des actions	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
28 octobre 2013	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	1.874	1,95 €	29,98 €	3.624,32 €	3.654,30 €	934.016,66 €	58.376.041	0,016 €
2 janvier 2014	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	1.019	1,95 €	16,30 €	1.970,75 €	1.987,05 €	934.032,96 €	58.377.060	0,016 €
2 janvier 2014	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	2.500	0,016 €	40,00 €	-	40,00 €	934.072,96 €	58.379.560	0,016 €
5 février 2014	PACEO (quatrième tirage)	500.000	0,83 €	8.000 €	407.000 €	415.000 €	942.072,96 €	58.879.560	0,016 €
19 février 2014	PACEO (cinquième tirage)	1.500.000	0,94 €	24.000 €	1.386.000 €	1.410.000 €	966.072,96 €	60.379.560	0,016 €
18 avril 2014	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	52	1,95 €	0,83 €	100,57 €	101,40 €	966.073,79 €	60.379.612	0,016 €
18 avril 2014	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	73.723	0,016 €	1.179,57 €	-	1.179,57 €	967.253,36 €	60.453.335	0,016 €
14 mai 2014	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	877.222	0,79 €	14.035,55 €	678.969,83 €	693.005,38 €	981.288,91 €	61.330.557	0,016 €
14 mai 2014	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	443	1,95 €	7,09 €	856,76 €	863,85 €	981.296,00 €	61.331.000	0,016 €
4 juillet 2014	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	120	1,95 €	1,92 €	232,08 €	234,00 €	981.297,92 €	61.331.120	0,016 €
4 juillet 2014	Augmentation de capital (amortissement d'obligations convertibles en actions)	195.614	0,637 €	3.129,82 €	121.475,18 €	124.605,00 €	984.427,74 €	61.526.734	0,016 €
4 juillet 2014	Augmentation de capital (conversion d'obligations convertibles en actions)	169.898	0,637 €	2.718,37 €	105.506,63 €	108.225,00 €	987.146,11 €	61.696.632	0,016 €

* Date de la réunion du Conseil d'administration ou du Directoire, selon le cas.

7.2 Principaux actionnaires

7.2.1 Répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous présente l'évolution de la répartition du capital et des droits de vote de la Société:

Actionnaires	31 décembre 2013		31 décembre 2012		31 décembre 2011	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Mandataire sociaux et salariés	269.873 ⁽¹⁾	0,46	182.177 ^{(5) (6)}	0,33	70.522 ⁽¹⁰⁾	0,21
Groupe Oxford Bioscience Partners	- ⁽¹⁾	-	2.597.142 ⁽⁵⁾	4,69	2.597.142 ⁽¹⁰⁾	7,61
Apporteurs d'actions InGen Biosciences	1.193.841 ⁽²⁾	2,04	7.897.454 ⁽⁷⁾	14,26	-	-
Autres institutionnels	14.151.446 ⁽³⁾	24,24	11.723.955 ⁽⁸⁾	21,17	3.382.486 ⁽¹²⁾	9,91
Actions propres	68.416 ⁽⁴⁾	0,12	111.617 ⁽⁹⁾	0,20	69.665 ⁽¹³⁾	0,14
Public	42.695.984	73,14	32.864.420 ⁽⁸⁾	59,35	27.999.482 ⁽¹²⁾	82,12
Total	58.379.560⁽³⁾	100,00	55.376.765	100,00%	34.119.297	100,00%

(1) Sur la base du registre des titres nominatifs au 31 décembre 2013

(2) Au 31 décembre 2013

(3) Sur la base du TPI du 8 avril 2013

(4) Au 31 décembre 2013

(5) Sur la base du registre des titres nominatifs au 31 décembre 2012

(6) Compte tenu des 5.000 actions acquises le 4 janvier 2012

(7) Au 23 mars 2013

(8) Sur la base d'un TPI du 23 octobre 2012

(9) Au 31 décembre 2012

(10) Sur la base d'un registre des titres nominatifs au 31 décembre 2011

(11) Sur la base d'un TPI au 20 février 2012

(12) Au 31 décembre 2011

A la connaissance de la Société, aucun actionnaire autre que ceux mentionnés dans le tableau ci-dessus ne détient plus de 5% du capital et des droits de vote de la Société.

Chaque action donne droit à une voix. Le nombre de voix dont peut disposer chaque actionnaire n'est pas limité. Il n'existe pas de droit de vote double.

7.2.2 Pacte d'actionnaires et actions de concert

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date d'établissement du présent document de référence, aucun pacte d'actionnaires, ni accord relatif à une option sur une entité membre du Groupe, ni aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas à la date d'établissement du présent document de référence, d'action de concert entre ses actionnaires.

7.2.3 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

A la connaissance de la Société, aucune personne physique ou morale ne détient le contrôle de la Société.

En conséquence, la Société n'a pas eu à prendre de mesure en vue d'assurer que le contrôle n'est pas exercé de manière abusive.

7.3 Nantissements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, à la date d'établissement du présent document de référence, il n'existe aucun nantissement sur les actions de la Société.

7.4 Acte constitutif et statuts

7.4.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous les pays, toutes activités commerciales et scientifiques touchant au domaine des biotechnologies, et, plus généralement, toutes opérations commerciales, industrielles, financières ou autres se rattachant directement ou indirectement à l'objet social.

7.4.2 Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 21 des statuts)

Directoire (article 13)

La Société est dirigée par un Directoire composé de deux (2) membres au minimum à cinq (5) membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. Le nombre de membres du Directoire est fixé par le Conseil de surveillance dans ces limites. La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membre du Directoire, est fixée à 70 ans. Le mandat de tout membre du Directoire ayant atteint cet âge, prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé a atteint l'âge de 70 ans.

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques. Le mandat du Directoire est d'une durée de trois (3) ans.

Les membres du Directoire sont nommés par le Conseil de surveillance, qui confère à l'un d'eux la qualité de Président et détermine leur rémunération lors de leur nomination.

Les membres du Directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le Conseil de surveillance. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois.

Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir de son prédécesseur.

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres, au lieu indiqué par l'auteur de la convocation ; ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

Les réunions du Directoire sont présidées par le Président du Directoire. En son absence, le Directoire désigne un Président de séance.

Le Directoire ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des membres présents. En cas de partage des voix, la voix du Président est prépondérante. Nul ne peut voter par procuration au sein du Directoire. Toute délibération donne lieu à l'établissement d'un procès-verbal signé du Président de séance et d'au moins un membre du Directoire ; copies et extraits de ces procès-verbaux sont délivrés et certifiés par le Président du Directoire, un membre du Directoire ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Pouvoirs du directoire (article 14)

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

La cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle de participations, la constitution de sûretés, ainsi que les cautions, avals et garanties doivent faire l'objet d'une autorisation du Conseil de surveillance dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Lorsqu'une opération exige l'autorisation du Conseil de surveillance et que celui-ci la refuse, le Directoire peut soumettre le différend à l'assemblée générale des actionnaires qui décide de la suite à donner au projet.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

Il ne peut toutefois, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance :

- prendre des décisions exceptionnelles, stratégiques et/ou en matière d'investissement de nature à modifier de façon significative le fonctionnement de la Société et/ou la nature et l'étendue de ses activités (rachat de sociétés, joint-ventures, cession des actifs essentiels) ;
- décider l'introduction de la Société à la cote d'une bourse de valeurs.

Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui porte(nt) alors le titre de « directeur général ».

Le Président du Directoire et les directeurs généraux sont autorisés à substituer partiellement dans leurs pouvoirs tous mandataires spéciaux qu'ils aviseront.

Conseil de surveillance (article 15)

Le Conseil de surveillance est composé de onze (11) membres au plus. Aucun membre du Conseil de surveillance ne peut faire partie du Directoire.

Chaque membre du Conseil de surveillance doit être pendant toute la durée de ses fonctions propriétaire d'au moins une (1) action.

La durée des fonctions des membres du Conseil de surveillance est de trois (3) années.

Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 75 ans.

En cas de vacance pour quelque cause que ce soit du siège d'un membre du Conseil de surveillance, le Conseil peut pourvoir à son remplacement dans les conditions légales applicables. Toutefois, si le nombre de membres du Conseil de surveillance devenait inférieur à trois (3), le Directoire convoquerait alors une assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil de surveillance.

Le membre du Conseil de surveillance nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil de surveillance peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale.

Dans la limite du tiers des membres en fonction, les membres du Conseil de surveillance peuvent bénéficier d'un contrat de travail correspondant à un emploi effectif.

Le Conseil de surveillance nomme parmi ses membres un Président et un vice-Président qui exercent leurs fonctions pendant toute la durée de leur mandat de membre du Conseil de surveillance. Le Président et le vice-Président doivent être des personnes physiques.

Le Président est chargé de présider les séances du Conseil, ou en son absence, le vice-Président. En cas d'absence du Président ou du vice-Président, le Conseil désigne pour chaque séance celui de ses membres présents chargé de la présider.

Le Conseil peut aussi nommer un secrétaire qui peut être choisi en dehors des membres du Conseil et même en dehors des actionnaires.

Délibérations du Conseil (article 16)

Le Conseil de surveillance se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation.

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze (15) jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

La convocation se fait par tous moyens et en cas d'urgence, elle peut même être faite verbalement.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance.

En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Les délibérations du Conseil de surveillance sont constatées par des procès-verbaux ; copies et extraits de ces procès-verbaux sont délivrés et certifiés conformément à la loi et aux règlements applicables.

Mission du Conseil de surveillance (article 17)

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil de surveillance autorise les opérations énumérées à l'article 14 ci-dessus.

Le Conseil de surveillance peut transférer le siège social en tout autre lieu du même département ou des départements limitrophes, sous réserve de ratification de cette décision par la prochaine assemblée générale ordinaire.

Le Conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Il peut décider la création en son sein de comités dont il fixe la composition et les attributions et qui exercent leur activité sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions puissent avoir pour objet de déléguer à un comité les pouvoirs qui sont attribués au Conseil de surveillance lui-même par la loi ou les statuts, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du Directoire.

7.4.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes (articles 10 et 12 des statuts)

Forme des actions et identification des actionnaires (article 10)

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire. Elles donnent lieu à inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

La Société pourra à tout moment, faire usage des dispositions légales et réglementaires prévues en matière d'identification des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées générales et, en particulier des dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce.

Droits et obligations attachés aux actions (article 12)

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les propriétaires indivis d'actions sont tenus de se faire représenter auprès de la Société et aux assemblées générales par un seul d'entre eux ou par un mandataire unique ; en cas de désaccord, le mandataire unique peut être désigné en justice à la demande de l'indivisaire le plus diligent.

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales, dans les conditions fixées par la loi et les statuts.

7.4.4 Franchissements de seuils de participation (article 11 des statuts)

Outre l'obligation légale d'information, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres de capital représentant une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote aux assemblées, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède, ainsi que des valeurs mobilières qu'elle possède donnant accès à terme au capital et des droits de vote qui y sont potentiellement attachés, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils. Cette information est renouvelée pour la détention de chaque fraction additionnelle de 2% du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée et consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément, 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 avant dernier alinéa du Code de commerce.

En outre toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à franchir à la hausse ou à la baisse des seuils de participation représentant 50% ou 95% du capital ou des droits de vote doit en informer la Société par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. La Société rend cette information publique dans un délai de 5 jours suivant celui où elle en a connaissance.

7.4.5 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que sur décision d'une assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

7.4.6 Assemblées générales (article 21 des statuts)

Convocation aux assemblées

Les assemblées générales sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Participation aux assemblées

L'assemblée générale se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre d'actions qu'ils possèdent pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes dans les conditions prévues par la loi et les règlements :

- donner une procuration à un autre actionnaire, à son conjoint, à son partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou toute autre personne physique ou morale de son choix ;
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé à l'alinéa précédent de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute assemblée, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Directoire mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par télétransmission.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur première convocation, le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital social qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

Présidence de l'assemblée - Scrutateurs

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil de surveillance ou, en son absence, par le membre du Conseil de surveillance le plus ancien présent à cette assemblée. A défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

7.4.7 Affectation et répartition des bénéfices (article 22 des statuts) – Paiement des dividendes – Acomptes (article 23 des statuts)

Le compte de résultat, qui récapitule les produits et les charges de l'exercice, fait apparaître, par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque la réserve atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue en dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice, diminué des pertes antérieures, ainsi que des sommes à porter en réserves en application de la loi ou des statuts, et augmenté du report bénéficiaire.

Sur ce bénéfice, l'assemblée générale peut prélever toutes sommes qu'elle juge à propos d'affecter à la dotation de tous fonds de réserves facultatives ou de reporter à nouveau.

En outre, 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.

La perte, s'il en existe, est portée en report à nouveau pour être imputée sur les bénéfices des exercices ultérieurs, jusqu'à extinction.

Hors le cas de réduction de capital, aucune distribution ne peut être faite aux actionnaires lorsque les capitaux propres sont ou deviendraient, à la suite de celle-ci, inférieurs au montant du capital augmenté des réserves légales ou statutaires.

Les modalités de mise en paiement des dividendes votés par l'assemblée générale sont fixées par elle ou, à défaut, par le Directoire. Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation par autorisation de justice.

L'assemblée générale ordinaire 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 dans les conditions légales et réglementaires applicables.

Le Directoire a la faculté de décider la mise en paiement d'acomptes sur dividende dans les conditions prescrites par la loi.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits au profit de l'Etat.

7.4.8 Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société

Néant.

7.4.9 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Néant.

Chapitre 8 Informations complémentaires

8.1 Attestation de la personne responsable du document de référence	190
8.1.1 Personne responsable du document de référence	190
8.1.2 Attestation.....	190
8.2 Contrôleurs légaux des comptes	191
8.2.1 Commissaires aux comptes.....	191
8.2.2 Tableau des honoraires des commissaires aux comptes	192
8.3 Informations provenant de tiers	192
8.4 Documents incorporés par référence	192
8.5 Documents accessibles au public	193
86 Glossaire	194
8.7 Table de concordance avec le schéma de l'annexe I du règlement (CE) n°809/2004 du 24 avril 2004	200

Chapitre 8 Informations complémentaires

8.1 Attestation de la personne responsable du document de référence

8.1.1 Personne responsable du document de référence

D^r Loïc MAUREL
Président du Directoire

8.1.2 Attestation

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

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en pages 159 et 160 dudit document qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2012 incorporées par référence dans le présent document de référence et présentées dans le document de référence enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro R.14-011 en page 125 et suivantes, ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en pages 154 et 155 dudit document de référence, qui ne contient aucune observation.

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2011 incorporées par référence dans le présent document de référence et présentées dans le document de référence enregistré le 11 juin 2012 sous le numéro R.12-027 en page 101 et suivantes, ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en page 127 dudit document de référence, qui ne contient aucune observation. »

D^r Loïc MAUREL
Président du Directoire

8.2 Contrôleurs légaux des comptes

8.2.1 Commissaires aux comptes

8.2.1.1 Commissaires aux comptes titulaires

- Ernst & Young Audit

Représenté par Cédric Garcia
Tour First
1, Place des Saisons
92400 – Courbevoie

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'assemblée générale ordinaire du 24 avril 2009 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2015 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

- Audit et Diagnostic

Représenté par Olivier Maurin
14, Rue Clapeyron
75008 PARIS

Nommé lors de l'assemblée générale mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, et renouvelé lors de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2010 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

8.2.1.2 Commissaires aux comptes suppléants

- Bruno Perrin

Tour First
1, Place des Saisons
92400 - Courbevoie

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'assemblée générale ordinaire du 24 avril 2009 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2015 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

- Philippe Millan
Villa H.G. Riquetti
75015 PARIS
Suppléant d'Audit et Diagnostic

Nommé lors de l'assemblée générale mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, et renouvelé lors de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2010 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

8.2.2 Tableau des honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES VERSES AUX CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES SUR L'ENSEMBLE DU PERIMETRE EXERCICE 2013

Montant HT en milliers d'euros	2012		2013	
	Ernst and Young	Audit & Diagnostic	Ernst and Young	Audit & Diagnostic
Audit				
Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes annuels et consolidés				
- Diaxonhit	49	30	51	32
- Filiale intégrée globalement (Groupe InGen Biosciences, ExonHit Therapeutics Inc.)	45	-	40	-
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes				
- Diaxonhit (*)	195	21	82	13
Sous-Total	289	51	173	45
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement				
Juridique, fiscal, social	-	-	-	-
Autres	-	-	-	-
Sous-Total	-	-	-	-
TOTAL	289	51	173	45

(*) Les prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes correspondent :

- pour 2012, elles correspondent aux travaux réalisés dans le cadre de la revue limitée des comptes semestriels ainsi qu'aux travaux de due diligence ;
- pour 2013, elles correspondent aux travaux réalisés dans le cadre de la revue limitée des comptes semestriels.

8.3 Informations provenant de tiers

Néant.

8.4 Documents incorporés par référence

Conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004, le présent document de référence incorpore par référence les informations suivantes auxquelles le lecteur est invité à se reporter :

- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2011 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de référence enregistré le 11 juin 2012 sous le numéro R.12-027 en page 101 et suivantes ainsi qu'en page 127 dudit document de référence ;
- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2012 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de référence enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro R.14-011 en pages 125 et suivantes ainsi qu'en pages 154 et 155 dudit document de référence ;

- les informations pro-forma au 31 décembre 2012 intégrant les comptes du groupe InGen BioSciences comme si celui-ci avait été acquis au 1^{er} janvier 2012 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de référence enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro R.14-011 en pages 155 à 158.

8.5 Documents accessibles au public

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège de la Société.

Peuvent notamment être consultés :

- (a) l'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- (b) tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le document de référence ;
- (c) les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du document de référence.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 63-65, Boulevard Masséna, 75013 PARIS. Le document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.diaxonhit.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur.

Conformément à l'article 221-3 du règlement général de l'AMF, les informations réglementées, telles que définies par l'article 221-1 du règlement général de l'AMF, relatives à la Société sont disponibles sur son site Internet.

8.6 Glossaire

Acétylcholinestérase	<ul style="list-style-type: none">• Enzyme qui participe à la dégradation de l'acétylcholine (composé transmettant des signaux entre cellules nerveuses dans le cerveau).
ADAS-COG	<ul style="list-style-type: none">• Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale : Test psychométrique de quantification des fonctions cognitives très utilisé pour la recherche et les essais pharmacologiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
ADN	<ul style="list-style-type: none">• Acide DésoxyriboNucléique : molécule présente dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. C'est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction, de manière intégrale ou non. Il porte donc l'information génétique et constitue le génome des êtres vivants. L'ADN détermine la synthèse des protéines, par l'intermédiaire de l'ARN.
ANSM	<ul style="list-style-type: none">• Agence Nationale de Sécurité du Médicament : agence réglementaire qui assure en France la sécurité sanitaire des médicaments, des produits biologiques et des dispositifs médicaux (dont les diagnostics in vitro).
Agoniste	<ul style="list-style-type: none">• Composé qui stimule ou déclenche une activité biologique, agissant communément sur un récepteur.
Angiogenèse	<ul style="list-style-type: none">• Processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins croissent à partir de vaisseaux existants. Ce processus est mis en œuvre dans les tumeurs cancéreuses pour en assurer la vascularisation au fur et à mesure de leur croissance (voir aussi anti-angiogenèse).
Antagoniste	<ul style="list-style-type: none">• Composé qui inhibe une activité biologique par compétition avec un agoniste.
Anti-angiogenèse	<ul style="list-style-type: none">• Processus contrant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins dans une tumeur, on prive celle-ci des apports en énergie nécessaires à son développement.
Anticorps	<ul style="list-style-type: none">• Protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.
ApoE4	<ul style="list-style-type: none">• Apolipoprotéine E4 : protéine impliquée dans le métabolisme des lipides et dont la présence chez un individu constitue un facteur de risque au développement de la maladie d'Alzheimer.
ARN	<ul style="list-style-type: none">• Acide RiboNucléique : molécule biologique trouvée dans pratiquement tous les organismes vivants. C'est une molécule chimiquement proche de l'ADN synthétisée dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie. L'ARN est une molécule transitoire qui permet de transporter l'information génétique portée par l'ADN du noyau vers le cytoplasme de la cellule où il sera traduit en protéines.
ARN pré-messager	<ul style="list-style-type: none">• Molécule d'ARN transcrite à partir de l'ADN d'un gène, et qui doit subir plusieurs transformations (dont fait partie l'épissage) pour générer un ARN messager.
ARN messager	<ul style="list-style-type: none">• Molécule d'ARN mature transcrite à partir de l'ARN pré-messager, et qui sert de modèle pour la traduction (ou synthèse) d'une protéine.
Assurance qualité	<ul style="list-style-type: none">• Ensemble d'actions systématiques définies et planifiées qui sont mises en œuvre pour s'assurer qu'une activité (par exemple la fabrication d'un produit ou les essais cliniques) est réalisée de façon à délivrer un produit ou un résultat correspondant aux standards préalablement déterminés (caractéristiques physiques pour un produit, documentation et collectes des données pour un essai clinique).
Autorisation de Mise sur le Marché	<ul style="list-style-type: none">• Autorisation de commercialisation d'une substance médicamenteuse accordée par une Autorité réglementaire (ANSM, EMA, FDA) sur la base d'un dossier regroupant l'ensemble des données précliniques, cliniques et pharmaceutiques du produit.

Bioinformatique	<ul style="list-style-type: none"> • Domaine interdisciplinaire, situé au carrefour de l'informatique, des mathématiques et de la biologie, et qui traite de l'application de l'informatique aux sciences biologiques.
Biomarqueur	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action de médicaments.
Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Prélèvement d'un échantillon de tissus dans un organisme pour en réaliser une analyse au microscope.
Biopuce à ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Arrangement ordonné, sur un support solide, de centaines ou de milliers de sondes moléculaires dont la fonction est de reconnaître, dans un mélange, la présence de fragments d'ADN spécifiques.
Biostatistique	<ul style="list-style-type: none"> • Domaine scientifique constitué par l'application des théories et méthodes statistiques à la biologie, entre autre pour analyser des ensembles d'observations.
Biotechnologie	<ul style="list-style-type: none"> • Application des techniques qui utilisent des organismes vivants ou certains de leurs composants à des fins pratiques, techniques ou industrielles.
Cascade ou chemin de signalisation	<ul style="list-style-type: none"> • Séquence de réactions chimiques ou biologiques par lesquelles une substance est convertie en une autre.
Centre mémoire	<ul style="list-style-type: none"> • Unité pluridisciplinaire (gériatrie, neuropsychologie, imagerie,...) mise en place au sein d'un hôpital pour diagnostiquer et traiter les patients atteints de troubles de la mémoire.
Chimie médicinale	<ul style="list-style-type: none"> • Discipline qui a pour objet la découverte, la conception, l'identification et la préparation de substances biologiquement actives.
Cible thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Composant cellulaire (récepteur, enzyme,...) qui constitue la cible de médicaments.
CLIA	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Laboratory Improvement Amendments (1988) : standards de qualité applicables aux laboratoires pratiquant des tests sur des échantillons d'origine humaine aux Etats-Unis, hors essais cliniques ou recherche fondamentale.
Cognition	<ul style="list-style-type: none"> • Désigne l'ensemble des activités mentales (pensée, perception, action, mémorisation, rappel, apprentissage) impliquées dans la relation d'une personne à son environnement lui permettant d'acquérir et de manipuler des connaissances (associations, rétroaction, traitement de l'information, résolution de problèmes, prise de décision, etc.).
Conjugué	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble formé par un anticorps secondaire et un marqueur fluorescent, et qui se fixe sur des assemblages anticorps-antigène permettant ainsi d'en mesurer la quantité par fluorescence.
CRO	<ul style="list-style-type: none"> • Contract research organization : société effectuant des activités de recherche et développement pour compte de tiers. C'est souvent à une CRO spécialisée qu'est sous-traitée la réalisation d'un essai clinique.
Cytologique	<ul style="list-style-type: none"> • Qui a trait aux cellules (par exemple, analyse cytologique).
Cytopathologiste	<ul style="list-style-type: none"> • Médecin analysant au microscope un échantillon de tissus obtenu par cytoponction
Cytoponction	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure technique permettant de recueillir des cellules au sein d'une lésion (par exemple tumeur mammaire ou kyste) à l'aide d'une aiguille fine, par aspiration. Cette procédure est souvent accompagnée d'un repérage échographique afin d'aider à mieux localiser la lésion.
DATAS™	<ul style="list-style-type: none"> • Differential Analysis of Transcripts with Alternative Splicing : Analyse Différentielle des Transcrits par l'Epissage Alternatif : une technologie brevetée de biologie moléculaire développée par Exonhit et dédiée à l'identification et la caractérisation d'événements d'épissage alternatif permettant de fournir des informations clés sur la détection, le diagnostic et le traitement des maladies.
Dégénérescence maculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la zone centrale de la rétine, permettant la vision fine et précise, provoquant une perte progressive de la vision.

Démence	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration globale des fonctions cognitives chez une personne avec un retentissement dans les activités de la vie quotidienne.
Démence vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome démentiel résultant de manière prédominante de pathologie impliquant les vaisseaux sanguins cérébraux (exemple, des accidents vasculaires cérébraux).
Développement clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des études cliniques mises en œuvre afin de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance d'une molécule dans une ou plusieurs pathologies. Le développement clinique a pour objectif de déterminer le ratio bénéfice/risque du médicament dans une population de patients définie. Si le ratio s'avère favorable pour le patient, il permettra la mise sur le marché de la molécule. Le développement clinique se compose de plusieurs phases successives (phase I à phase IV) avec des populations de patients de plus en plus importantes.
Double aveugle	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode utilisée lors d'essais cliniques comparatifs afin d'éviter les biais pouvant influencer la mesure de l'efficacité et/ou de la tolérance du produit à l'étude. Ni le patient ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du produit (placebo ou médicament testé) que le patient reçoit dans le cadre de l'essai.
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité d'un médicament à corriger les symptômes, à guérir, ou à modifier l'évolution d'une maladie.
EHT 0202	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament candidat d'ExonHit pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ayant terminé avec succès la phase IIA de son développement.
EMA	<ul style="list-style-type: none"> • European Medicines Agency. Agence décentralisée de l'Union Européenne qui est responsable de l'évaluation scientifique des médicaments développés par l'industrie pharmaceutique pour une utilisation dans l'Union Européenne. Si l'évaluation est favorable, l'EMA émet un avis positif qui permet à la Commission Européenne d'en autoriser la mise sur le marché.
Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> • Macromolécule gouvernant des réactions biochimiques spécifiques au sein de l'organisme.
Epissage alternatif	<ul style="list-style-type: none"> • Processus naturel générant la production de deux ou de plusieurs ARNs messagers différents à partir d'un seul gène.
Etude clinique en vie réelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique dont l'objet est de recueillir des données dans les conditions de pratique médicale habituelle.
Etude contrôlée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude dans laquelle le traitement attribué fait l'objet d'une comparaison avec, soit un autre traitement, soit un placebo. Cette procédure permet ainsi de mieux évaluer l'efficacité et la tolérance propre au produit étudié.
Etude longitudinale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique comportant une période de suivi prospectif des patients sur une période déterminée.
Etude non interventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique n'interférant pas avec les soins habituellement prodigués aux patients pour une pathologie donnée. ▪ Etude clinique dans laquelle il existe une procédure d'attribution aléatoire du traitement donné aux sujets de l'étude. Cette démarche est réalisée afin de minimiser les biais de résultats de l'étude.
Effet/Evénement indésirable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un événement indésirable désigne une manifestation nocive et non recherchée, survenant chez un sujet exposé à un produit de santé (ex : un médicament), sans préjuger d'un lien de causalité.
Exon	<ul style="list-style-type: none"> • Fragment codant d'un gène qui persiste dans l'ARN messager.

FDA	<ul style="list-style-type: none"> • Food and Drug Administration. Autorité réglementaire américaine qui protège la santé publique en évaluant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité d'un certain nombre de produits dont les médicaments et les dispositifs médicaux (dont les diagnostics <i>in vitro</i>). Après évaluation, elle autorise ou non la mise sur le marché de ces produits.
FISH	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization : méthode cytogénétique utilisée pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques.
Gène	<ul style="list-style-type: none"> • Portion d'ADN destinée à être transformée en ARN. La molécule d'ARN ainsi produite peut soit être traduite en protéine (elle est dans ce cas appelée ARN messenger), soit être directement fonctionnelle (c'est le cas pour les ARN ribosomiaux ou les ARN de transfert).
GABA	<ul style="list-style-type: none"> • Substance présente dans le cerveau, et qui est un neuromédiateur ayant un effet inhibiteur rapide sur la neurotransmission.
Génome Génomique	<ul style="list-style-type: none"> • Totalité du matériel génétique (ADN) d'un organisme. • Discipline scientifique qui a pour objet d'inventorier l'ensemble des gènes d'un organisme vivant et d'en étudier les fonctions.
hGWSA	<ul style="list-style-type: none"> • Human Genome-Wide SpliceArray™ : biopuce spécifique d'Exonhit permettant la détection de tous les événements de transcription et d'épissage du génome humain.
IUO	<ul style="list-style-type: none"> • For Investigation Use Only : se dit d'un dispositif médical de diagnostic qui ne peut être utilisé que dans des études cliniques réglementées, à des fins d'évaluation de performance et d'utilité clinique.
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une réaction qui se produit en tube à essai, hors d'un organisme vivant.
IVD	<ul style="list-style-type: none"> • In Vitro Diagnostic ou dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>.
<i>In vivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une exploration qui est observée ou pratiquée dans l'organisme vivant.
IND	<ul style="list-style-type: none"> • Investigational New Drug. Nouveau Médicament de Recherche qui peut être utilisé dans un essai clinique après avoir reçu l'approbation de la FDA sur la base de la soumission d'un dossier réglementaire contenant des données relatives à ce nouveau médicament de recherche.
Intron	<ul style="list-style-type: none"> • Segment de gène situé entre des exons qui est excisé avant la traduction de l'ARN messenger et qui ne sert pas au codage de la synthèse protéique.
LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Liquide céphalo-rachidien : liquide baignant le système nerveux central (cerveau, moelle épinière) servant à la fois d'amortisseur physique des chocs potentiels, de véhicule pour l'élimination des déchets produits par le système nerveux, et de milieu protecteur à ce dernier via le système immunitaire. La composition du LCR reflète indirectement les mécanismes physiologiques et pathologiques qui se déroulent au niveau cérébral.
Leucocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules sanguines, appelées également globules blancs, et constituées de différentes catégories (granulocytes, monocytes, lymphocytes).
Maladie d'Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie dégénérative du système nerveux central, responsable d'un syndrome démentiel (diminution de la mémoire et du jugement, perte des capacités cognitives). C'est la plus fréquente des démences.
Maladie neurodégénérative	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des maladies du système nerveux caractérisées par une altération des fonctions du tissu nerveux, voire par la mort des cellules nerveuses.
Malin, maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Se dit d'un tissu dont le caractère cancéreux est établi, par opposition à bénin, bénigne.
Mild Cognitive Impairment (MCI)	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble cognitif léger sans impact sur les activités quotidiennes. On distingue plusieurs types de MCI dont certains sont associés à une évolution vers une démence de type Alzheimer. Le MCI peut être une forme précoce de la maladie d'Alzheimer avant le stade de la démence.
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode par laquelle un médicament produit son effet.

MMSE	<ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental State Examination : Test psychométrique, simple et général, communément utilisé afin d'estimer la sévérité du déficit cognitif chez les patients.
NMDA	<ul style="list-style-type: none"> • (Acide N-méthyl-D-aspartique) : il s'agit d'un dérivé d'acide aminé (glutamate) qui possède un rôle au niveau cérébral. Le NMDA, qui se fixe sur les récepteurs du même nom, est un neuroméiateur excitateur qui peut être également impliqué dans un mécanisme de toxicité neuronale (excitotoxicité) observé dans différentes pathologies, dont la maladie d'Alzheimer.
Oméga-3	<ul style="list-style-type: none"> • Type de lipides (acide gras insaturés) retrouvés notamment dans le poisson et certains végétaux, et dont la consommation pourrait être bénéfique à la santé.
Ophthalmologie	<ul style="list-style-type: none"> • Spécialité de la médecine consacrée à l'identification, la prévention, et au traitement des pathologies de l'œil et de ses annexes.
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • Étude des différentes étapes du devenir des substances pharmacologiquement actives dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme et excrétion, en fonction du temps, de la dose, et de la voie d'administration.
Physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Etude des mécanismes biologiques associés aux pathologies.
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique.
Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Substance dépourvue de toute activité pharmacologique, mais pouvant générer un effet bénéfique potentiel mesurable (effet placebo) chez certains patients.
PMA	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-Market Approval : procédure d'approbation de pré-commercialisation d'un nouveau dispositif médical n'ayant pas de produit équivalent sur le marché américain. Ce dossier, incluant des données techniques et des résultats d'études cliniques obtenus avec ce dispositif, est soumis à la FDA pour évaluation, en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain d'un nouveau dispositif médical de diagnostic in vitro.
Ponction à l'aiguille fine Ponction lombaire	<ul style="list-style-type: none"> • Voir Cytoponction. • Acte médical par lequel on prélève du liquide céphalo-rachidien, généralement au niveau lombaire, à des fins d'analyses biologiques.
Prévalence	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de cas d'un événement (par exemple, une maladie) présent, à un moment donné, dans une population. La prévalence est souvent reportée en nombre de cas pour un nombre précis d'individus (par exemple, 10 cas/1000 personnes).
Primo-consultant	<ul style="list-style-type: none"> • Personne consultant pour la première fois en centre mémoire et chez laquelle un ensemble d'évaluations est mise en œuvre par l'équipe soignante afin d'établir un diagnostic.
Profil de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Terme utilisé en relation avec les effets indésirables produits par un médicament.
Promoteur	<ul style="list-style-type: none"> • Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.
Protéine	<ul style="list-style-type: none"> • Une molécule composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés assemblés dans un ordre spécifique ; cet ordre est déterminé par la séquence des nucléotides sur le gène ou les gènes codant pour cette protéine. Les protéines sont nécessaires à la structure, la fonction et la régulation des cellules, des tissus et des organes et chaque protéine a une ou des fonctions uniques. Les hormones, les enzymes et les anticorps sont des exemples de protéines.
Protocole	<ul style="list-style-type: none"> • Document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai.
QPCR	<ul style="list-style-type: none"> • Quantitative PCR (ou PCR en temps réel) : méthode particulière de réaction en chaîne par polymérase permettant de dupliquer un brin d'ADN et d'en mesurer la quantité.

Récepteur	<ul style="list-style-type: none"> • Molécule localisée dans la cellule ou à sa surface, sur laquelle un agoniste ou un antagoniste va se fixer pour induire ou bloquer une réponse biologique.
RUO	<ul style="list-style-type: none"> • For Research Use Only. Se dit d'un dispositif médical destiné à une utilisation en recherche uniquement.
Sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilité d'un test de diagnostic est sa capacité à identifier correctement (c'est à dire à rendre un résultat positif) les sujets malades. • La spécificité d'un test de diagnostic est sa capacité à identifier correctement les sujets non malades (c'est à dire à rendre un résultat négatif).
Spécificité	
SpliceArray™	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle plateforme développée par Exonhit permettant la détection de tous les événements de transcription et d'épissage du génome.
Stratification des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Classement d'une population de patient en différents groupes en fonction de leur capacité à répondre ou non à un traitement donné.
Tests HLA	<ul style="list-style-type: none"> • Tests permettant d'effectuer un typage HLA pour évaluer la compatibilité immunitaire entre donneur et receveur ou la présence d'anticorps anti-HLA du donneur avant une greffe. Après la greffe ces tests permettent de vérifier la présence d'anticorps anti-HLA, signe de rejet.
Thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Qui possède des propriétés susceptibles de guérir une maladie.
Toxicologie	<ul style="list-style-type: none"> • L'étude, dans des systèmes biologiques, des effets indésirables et toxiques de médicaments.
TQS	<ul style="list-style-type: none"> • Tetanos Quick Stick : test rapide, propriété de Diaxonhit, permettant d'évaluer l'immunité anti-tétanique des patients en service d'urgence
Traduction	<ul style="list-style-type: none"> • Transformation de l'ARN en protéine.
Transcription	<ul style="list-style-type: none"> • Passage de l'information génétique de l'ADN à l'ARN.
510k	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-market notification : procédure de notification de pré-commercialisation d'un nouveau dispositif médical ayant un produit équivalent sur le marché américain. Ce dossier, démontrant l'équivalence substantielle de ce dispositif avec un dispositif médical précédemment approuvé par la FDA, est soumis à celle-ci pour évaluation, en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain en tant que dispositif médical de diagnostic in vitro.

8.7 Table de concordance avec le schéma de l'annexe I du règlement (CE) n°809/2004 du 24 avril 2004

NA : non applicable

	N° de pages	N° de chapitres
1/ personnes responsables		
1.1. Identité	190	8.1.1
1.2. Attestation	190	8.1.2
2/ contrôleurs légaux des comptes		
2.1. Identité	191	8.2.1
2.2. Changement éventuel	NA	NA
3/ informations financières sélectionnées		
3.1. Informations financières historiques	5-7	1.1
3.2. Informations financières intermédiaires	NA	NA
4/ facteurs de risques	70-85	3
5/ informations concernant l'émetteur		
5.1. Histoire et évolution de la société	8-10	1.2.1, 1.2.2
5.2. Investissements	23-24	1.4.2
6/ aperçu des activités		
6.1. Principales activités	13-22 ; 26-64	1.3, 2.1 à 2.6
6.2. Principaux marchés	13-22 ; 26-64	1.3, 2.1 à 2.6
6.3. Evénements exceptionnels	NA	NA
6.4. Dépendance de l'émetteur	NA	NA
6.5. Position concurrentielle	64-65	2.7
7/ organigramme		
7.1. Description sommaire du groupe	11	1.2.3
7.2. Liste des filiales importantes	11-12	1.2.4
8/ propriétés immobilières, usines et équipements		
8.1. Immobilisations corporelles importantes	23	1.4.1
8.2. Questions environnementales	62	2.5.4
9/ examen de la situation financière et du résultat		
9.1. Situation financière	109-116	5.1, 5.2, 5.3
9.2. Résultat d'exploitation	109-114	5.1
10/ trésorerie et capitaux		
10.1. Informations sur les capitaux	111-114	5.1.2
10.2. Flux de trésorerie	114	5.1.2.2
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	111-114	5.1.2.1
10.4. Restrictions à l'utilisation des capitaux	NA	NA
10.5. Sources de financement attendues	NA	NA
11/ recherche et développement, brevets et licences	65-68	2.8
12/ informations sur les tendances	116-117	5.4
13/ prévisions ou estimations du bénéfice	NA	NA
14/ organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale		
14.1. Informations concernant les membres	87-96	4.2, 4.3, 4.4
14.2. Conflits d'intérêts	105-107	4.7
15/ rémunérations et avantages		
15.1. Rémunération versée et avantages en nature	96-100	4.5.1
15.2. Provisions pour pensions et retraites	102	4.5.3
16/ fonctionnement des organes d'administration et de direction		
16.1. Date d'expiration des mandats	87-89, 90-96	4.2, 4.4
16.2. Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	105	4.7.2
16.3. Informations sur les comités d'audit et de rémunération	102-104	4.6
16.4. Conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	87	4.1
17/ salariés		

	N° de pages	N° de chapitres
17.1. Nombre de salariés	118	5.6.1
17.2. Participations et stock-options	96-102 ; 193-195	4.5.1, 4.5.2, 7.1.4.3
17.3. Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital	119	5.6.2
18/ principaux actionnaires		
18.1. Actionnaires détenant plus de 5% du capital	181	7.2.1
18.2. Existence de droits de vote différents	181	7.2.1
18.3. Contrôle direct ou indirect	182	7.2.3
18.4. Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	181	7.2.2
19/ opérations avec des apparentés	105-107	4.7.3
20/ informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur		
20.1. Informations financières historiques ⁽¹⁾	NA	NA
20.2. Informations financières pro forma	7	1.1.2
20.3. Etats financiers	126-159	6.1 à 6.5
20.4. Vérification des informations financières historiques annuelles	159-160	6.6
20.5. Date des dernières informations financières	126-160	6
20.6. Informations financières intermédiaires et autres	NA	NA
20.7. Politique de distribution de dividendes	117	5.5
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	84	3.5
20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	116	5.3
21/ informations complémentaires		
21.1. Capital social	162-180	7.1
21.2. Actes constitutifs et statuts	182-188	7.4
22/ contrats importants	119-124	5.7
23/ informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	NA	NA
24/ documents accessibles au public	193	8.5
25/ informations sur les participations	115-116	5.2

(1) Les informations financières historiques sont incorporées au présent document de référence par référence comme décrit au chapitre 8.4.